

Klinická farmakologie a farmacie

2019

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 33 | 2019

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Targeting asthma control in real-life clinical practice by using ICS/LABA combination

HLAVNÍ TÉMA – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Akutní poškození ledvin asociované s kontrastními látkami – up to date 2019

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů

Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv

Bezpečnost léčby roztroušené sklerózy z dlouhodobého hlediska ve vztahu k teriflunomidu a alemtuzumabu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Budoucí trendy v léčbě karcinomu jícnu (prevence, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie, novinky v chirurgii)

KAZUISTIKY

Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta

Metamizol ovplyvnil nástup účinku filgrastímu

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

EDITORIAL

- 5 Karel Urbánek
Generické léky: teorie a praxe

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 11 Štefan Laššán, Ildikó Téglás, Monika Laššánová
Targeting asthma control in real-life clinical practice by using ICS/LABA combination

HLAVNÍ TÉMA – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

- 17 Pavlína Richtrová
Akutní poškození ledvin asociované s kontrastními látkami – up to date 2019
- 20 David Suchý
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů
- 25 Jana Gregorová, Petra Holečková
Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv
- 29 Yvonne Benešová
Bezpečnost léčby roztroušené sklerózy z dlouhodobého hlediska ve vztahu k teriflunomidu a alemtuzumabu

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

- 37 Zuzana Rábeková
Budoucí trendy v léčbě karcinomu jícnu (prevence, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie, novinky v chirurgii)

KAZUISTIKY

- 41 Břetislav Lipový, Markéta Hanslianová, Yvona Kaloudová, Hana Řihová, Martin Knoz, Jakub Holoubek, Ivan Suchánek
Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta
- 46 Anna Oleárová, Katarína Jurečková
Metamizol ovplyvnil nástup účinku filgrastímu

Ochrana před kardiovaskulárními příhodami¹

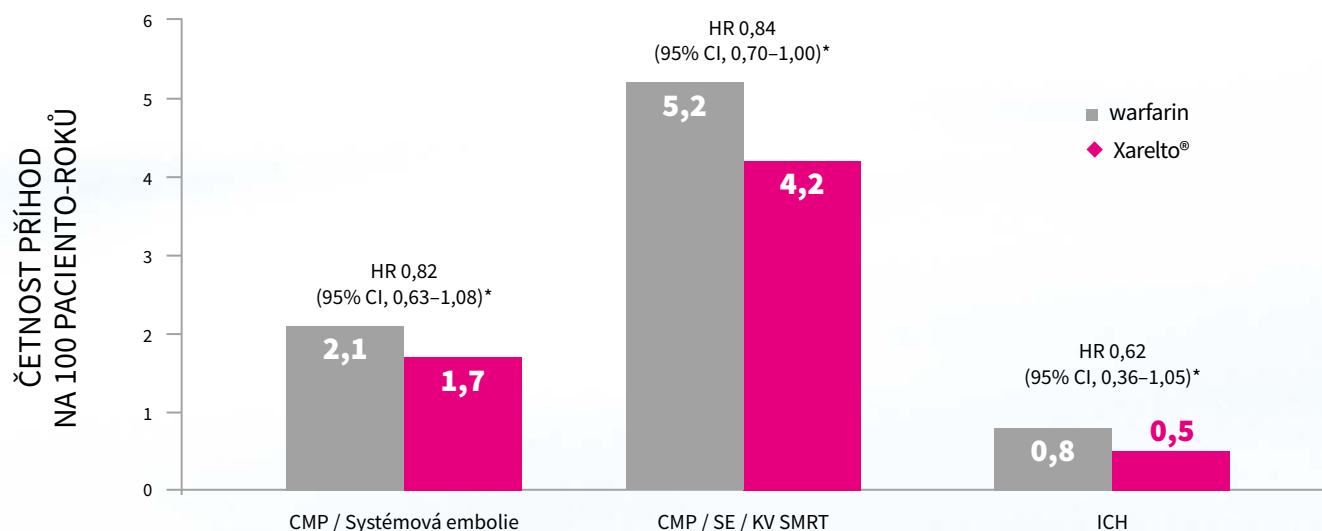
Nevalvulární fibrilace síní (NVFS), diabetes mellitus a renální poškození spolu úzce souvisí a pro pacienty znamenají zvýšené riziko krvácení, kardiovaskulárních příhod a terminálního stadia selhání ledvin, případně dialýzy.

Až **40 %** pacientů s NVFS ve studii ROCKET AF trpělo onemocněním **diabetes mellitus**.²

Přípravek Xarelto® prokázal u pacientů s NVFS a s diabetem v porovnání s warfarinem konzistentní účinnost a bezpečnostní profil.¹

ROCKET AF

PŘEDEM SPECIFIKOVANÁ DÍLČÍ ANALÝZA PACIENTŮ S DIABETEM



 **5 695**

V primární publikaci studie ROCKET AF pro celkovou populaci nebyl pozorován statisticky významný rozdíl při porovnání s warfarinem v hodnotách pro CMP/SE nebo CMP/SE/KV smrt, ani pro primární ukazatel bezpečnosti definovaný jako závažné a nezávažné, klinicky relevantní krvácení.

* Rozdíl v naměřených hodnotách nebyl statisticky signifikantní.

CMP, cévní mozková příhoda; **SE**, systémová embolie; **KV**, kardiovaskulární; **ICH**, intrakraniální; **HR**, poměr rizik; **CI**, interval spolehlivosti

Literatura:

1. Bansilal S. et al: Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015 Oct;170 (4):675-682.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Xarelto® potahované tablety 20 mg a 15 mg naleznete na následující straně tohoto měsíčníku.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. **Název přípravku:** Xarelto 15 mg potahované tablety, Xarelto 20 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo tranzitorní ischemická ataka. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF):* 20 mg jednou denně. *Léčba / prevence recid.* HŽT a PE: První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobou léčbu (alespoň 3 měsíce) je třeba zvážit u pacientů s HŽT nebo PE provokovanou významnými přechodnými rizikovými faktory. Delší léčba se má zvážit u pacientů s provokovanou HŽT nebo PE nesouvisející s významnými přechodnými rizikovými faktory, s neprovokovanou HŽT nebo PE nebo recidivující HŽT nebo PE v anamnéze. Je-li indikována prodloužená prevence recidivující HŽT a PE (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Více informací viz SPC. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu léčby a rizika krvácení. Podávání přípravku Xarelto® dětem do 18 let se nedoporučuje. *Způsob podání:* Přípravek Xarelto® 15 mg a 20 mg se má užívat s jídlem. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto® těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. *Vynechání dávky:* Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulancií na Xarelto® a naopak – viz plné znění SPC. *Speciální populace: Ledvinová nedostatečnost:* Při clearance kreatininu (CrCl) 15–29 ml/min se doporučuje opatrnost. Použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. *SPAF:* CrCl 50–80 ml/min: dávka se neupravuje. CrCl 15–49 ml/min: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. *Léčba HŽT a PE:* Úvodní ani následná dávka se neupravuje (15 mg 2× denně 3 týdny a potom 20 mg jednou denně). CrCl 15–49 ml/min: Snižování dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokineticke-m modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. *Pacienti podstupující kardioverzi:* Léčba přípravkem Xarelto® může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. *Pacienti s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantací stentu:* *U pacientů s nevalulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto® jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto® jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [CrCl 30–49 ml/min]) současně s inhibitorem P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto® je třeba přerušit. **Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie. Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.*** Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. *Podávání s opatrností:* Pacienti s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSAID, kys. acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)*). Při riziku vředové choroby gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. *Podávání se nedoporučuje:* Pacienti s CrCl nižší než 15 ml/min, krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, GIT onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní

retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze, pacienti se srdečními **chlopenními náhradami;** rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR)*, u pacientů s PE, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, při intoleranci galaktózy, vrozeném nedostatku laktázy nebo malabsorpci glukózy a galaktózy. Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímě působící perorální antikoagulantia (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.* *Invasivní procedura a chirurgický výkon:* Xarelto® se vysazuje nejméně 24 hodin předem. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku. **Léčba má být znovu zahájena, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza. Pacienti s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu:** Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené. U pacientů s cévní mozkovou příhodou/TIA v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.* *Spinální/epidurální anestezie nebo punkce:* S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Více informací – viz plné znění SPC. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrováním kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známým a příznakům trombózy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závratě, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, zvýšení transamináz*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie*, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. *Méně časté:* trombocytóza, trombocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. *Vzácné:* žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestáza*, hepatitida*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. *Velmi vzácné:* anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*, DRESS syndrom*. *Není známo:* kompartment syndrom sekundárně po krvácení. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** Xarelto® 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040, EU/1/08/472/048. Xarelto® 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040, EU/1/08/472/049. **Datum poslední revize textu:** 22. července 2019.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Xarelto® 20 mg potahované tablety a Xarelto 15 mg potahované tablety je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve všech schválených indikacích. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-XAR-CZ-0019-1

07/2019

* Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Generické léky: teorie a praxe

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Generická léčiva jsou kopie originálních léčivých přípravků, které pro svoji registraci nemusejí podstupovat náročný proces preklinického a klinického výzkumu. Musejí být chemicky totožné s originálním přípravkem a mít shodnou lékovou formu. Hlavním přínosem generických léčiv je jejich významně nižší cena, která vyplývá z úspory nákladů na preklinický a zejména klinický výzkum a vývoj. Bez generických léčiv by současné zdravotnické systémy nemohly fungovat, respektive by je nebylo možné financovat. Samotný koncept generických léčiv nebyl nikdy zpochybněn a způsob jejich registrace se v principu plně osvědčil. Změna léčby jedním výrobním přípravkem určitého léku na jiný může přinášet určitá rizika, avšak takové situace jsou zcela výjimečné. Lékaři a lékárníci by o nich měli být dobře informováni a neměli by v tomto ohledu ani podceňovat edukaci pacienta.

Klíčová slova: generické léčivé přípravky, originální léčivé přípravky, biosimilars, generická substitute.

Generic drugs: theory and praxis

Generic drugs are copies of original medicinal products that do not have to undergo a demanding preclinical and clinical research process for their approval. They must be chemically identical to the original product and have the identical drug formulation. The main benefit of generic medicines is their significantly lower cost, which results from cost savings on preclinical and especially clinical research and development. Without generic medicines, current health systems could not work or be funded. The very concept of generic medicines has never been challenged and the principles of their registration have in principle fully proved its worth. Changing treatment with one medicinal product for another may pose some risks, but such situations are quite exceptional. Doctors and pharmacists should be well informed about them and should not underestimate the patient's education in this regard.

Key words: generic medicinal products, original medicinal products, biosimilars, generic substitution.

I když si to ne vždy uvědomujeme, generické léky tvoří v našich podmínkách stěžejní část farmakoterapie v klinické praxi. Pozornost většiny špičkových odborníků je obrácena k malému počtu nových originálních léků, kterým je také věnována většina přednášek na odborných konferencích i článků v medicínských časopisech. Rutinní praxe většiny lékařů však stojí na preskripci nebo ordinaci generických léčivých přípravků. Používání generických přípravků je natolik běžné, že lékaři obvykle nevědí, který z přípravků s obsahem jedné účinné látky je originál a který je generikum. To je ostatně nejlepším důkazem úspěchu celého konceptu generických léčiv. Přesto stále existují i v odborné veřejnosti určité nejasnosti v terminologii

a znalosti charakteristik, přínosu a rizik generických léků.

Jednou z příčin tohoto stavu je zřejmě i skutečnost, že slovo „generický“ není v češtině, na rozdíl od angličtiny, běžně používáno. Autorovi není znám žádný případ, kdy by se v našem prostředí termín „generický“ používal mimo medicínu. Naproti tomu angličtina používá slovo „generic“ relativně běžně ve smyslu „obecný“ nebo „nechráněný, nepatentovaný“. Překladač Google uvádí jako příklad použití slova „generic“ typický slovníkově užitečný příklad: „chèvre is a generic term for all goat's milk cheese“. Pojem generický lék (generic drug) bude tedy zřejmě anglicky mluvícímu laikovi vcelku srozumitelný, zatímco pro česky mluvící pacienty – a v neposlední řadě

i naše studenty – je spíše jenom jedním z mnoha zcela nepochopitelných a nazapamatovatelných odborných termínů.

Další text by měl tedy shrnout základní charakteristiky konceptu generických léčiv a nejvýznamnější zkušenosti, které přineslo jeho uplatňování v moderní medicíně. K jeho pochopení je však třeba zmínit i základní informace o vývoji originálních léků a také relativně nový a v současnosti často diskutovaný koncept biosimilárních léčiv.

Originální léky

Originální neboli inovativní léčivo je takové, které bylo kompletně vyvinuto od chemického vývoje, přes preklinické testování až

po kompletní klinické hodnocení. Taková léčiva jsou svými výrobci patentově chráněna. Výzkum a vývoj léčiv je dnes, především díky přísným regulacím a nárokům na bezpečnost, velmi nákladný a dlouhodobý proces. Celý vývoj od izolace nebo syntézy nového potenciálního léku průměrně trvá mezi 12 a 14 roky a k registraci jednoho originálního léku je v průměru třeba laboratorně otestovat 5–10 tisíc potencionálních účinných látek. Z nich asi 250 se dostane do fáze preklinického vývoje a 5 se dostane až do klinického hodnocení. Náklady na kompletní vývoj dnes běžně dosahují jedné miliardy amerických dolarů a při započtení nákladů na selhaná potenciální léčiva se náklady pohybují až kolem jedné a půl miliardy dolarů. Aby byla zajištěna návratnost takto vynaložených prostředků, potenciální originální léky jsou patentovány již ve velmi časných fázích vývoje. Patentová ochrana léčiv je však časově omezená a po jejím vypršení může každý výrobce, který splní náležitosti požadované příslušnou regulační autoritou, požádat o registraci kopie originálního léčiva, která se obvykle označuje jako generické léčivo (v angličtině se používá výraz Generic Drug i obecnější a pro lékaře obtížněji srozumitelný pojem Multisource Product). Vysoké náklady na vývoj spolu s omezenou dobou trvání patentové ochrany jsou jednou (ale ne jedinou) z příčin extrémně vysokých cen originálních léčiv, které pochopitelně vedou k omezení možnosti jejich rozšíření zejména v méně bohatých zemích a oblastech.

Generické léky

Generická léčiva (generika) jsou tedy kopie originálních léčivých přípravků, které pro svoji registraci nemusejí podstupovat náročný proces preklinického a klinického výzkumu. Musejí být chemicky totožné s originálním přípravkem a mít shodnou lékovou formu. V případě léčivých forem, ze kterých se účinná látka dostává do systémové cirkulace pacienta procesem absorpce, je vyžadován i průkaz bioekvivalence, tedy v podstatě shodné biologické dostupnosti, u zdravých dobrovolníků. I předpisy pro provádění bioekvivalenčních studií se však stále zdokonalují s cílem zajistit maximální kvalitu porovnání vlastností kopie s originálem (1, 2). Hlavním přínosem generických léčiv je pochopitelně signifikantně nižší cena, která vyplývá z úspory nákladů na preklinický a zejména kli-

nický výzkum a vývoj. Každý výrobce generické kopie musí při její registraci samozřejmě doložit, že při výrobě jsou dodržovány všechny požadavky správné výrobní praxe, stejně jako u originálních léčiv.

Koncept generických léčiv vychází z předpokladu, že nositelem farmakologického účinku léčiva je výhradně účinná chemická látka. Je třeba hned zpočátku zdůraznit, že tento koncept se v průběhu let plně osvědčil a v klinické praxi prokázal svou vědeckou opodstatněnost. Za celou dobu existence generických léků nebyl přinesen jediný relevantní vědecký důkaz zpochybňující principiálně jejich účinnost a bezpečnost.

Určité nejasnosti panují v odborné veřejnosti ve významu slova bioekvivalence. Tento pojem se netýká účinnosti dané léčivé látky, ta je považována za ověřenou při vývoji originálního přípravku a v klinické praxi. V podstatě se jedná pouze o hodnocení kvality lékové formy. Průkaz bioekvivalence dokazuje pouze schopnost lékové formy generické kopie dopravit do organismu pacienta účinnou látku ve stejném množství, jako je tomu u originální lékové formy. Proto také nemá význam testovat bioekvivalenci u přípravků, které se podávají přímo do systémového oběhu. Princip bioekvivalenčních studií je velmi dobře a srozumitelně vysvětlen v článku K. Hronové z roku 2016 (3).

Generická substituce a preskripce

Postup, při kterém lékárník vydá pacientovi jiný léčivý přípravek, než který je předepsán na receptu, avšak s obsahem stejné účinné látky ve stejné dávce a lékové formě, se nazývá **generická substituce**. Obvyklým důvodem pro tento postup je úspora nákladů nebo snížení doplatku pacienta při vydání levnějšího léčivého přípravku. Nemusí se ovšem jednat pouze o záměnu originálního přípravku za generický, mnohem častější je záměna mezi dvěma generickými přípravky a možný je samozřejmě i případ záměny generického léku za originální. V České republice je generická substituce možná, pokud s tím pacient souhlasí a na receptu není lékařem výslovně uvedeno „nezaměňovat“. V reakci na určité pochybnosti o vhodnosti generické substituce zveřejnil Státní ústav pro kontrolu léčiv již v roce 2008 stanovisko, ve kterém zdůrazňuje její oprávněnost a bezpečnost s tím, že v souvislosti s generickou substitucí nebylo žádné hlášení výskytu či podezření na závažné nežádoucí

účinky (4). Ani další roky zkušeností nepřinesly zásadní problémy s generickou substitucí, která je u naprosté většiny léčivých přípravků zcela bezpečná. Existují samozřejmě účinné látky nebo lékové formy, u kterých generická substituce není možná. U nich musí případná změna přípravku probíhat pod přísnou kontrolou ošetřujícího specialisty, nicméně takové případy jsou spíše výjimečné. Některé příklady jsou zmíněny i v tomto textu dále.

Generická preskripce je postup, kdy lékař na recept předepisuje pouze generický název účinné látky s dávkou a lékovou formou a konkrétní léčivý přípravek, který je pacientovi vydán, určuje až lékárník. U nás není používána, i když čas od času se návrhy na její zavedení objevují. Hlavní problém spočívá v tom, že přechod na tuto formu preskripce přináší řadu technických problémů a finančních nákladů, přičemž ekonomický přínos v našem systému úhrad ze zdravotního pojištění by byl nulový. To ovšem zcela nevylučuje její zavedení v budoucnosti.

Přínosy generických léků

Zejména pro rozvojové země je používání generik jedinou možností, jak umožnit účinnou farmakoterapii běžným pacientům. I proto například indická Medical Council vydala výzvu manažerům ve zdravotnictví, aby zajistili, že všichni lékaři budou předepisovat generika v nejvyšším možném rozsahu (5). Nicméně i Evropská unie projevuje zájem o maximální využití generických přípravků v praxi a snaží se různými způsoby podporovat výrobu generických léků (6). Důvodem je jednoznačně zlevnění farmakoterapie a tím zvýšení dostupnosti léků pro maximální počet pacientů, kteří je potřebují.

Úspory pro zdravotnické systémy, které vyplývají ze zavedení generických přípravků, není snadné přesně kvantifikovat, nicméně jsou nepochybně významné. V roce 2018 uvedl výkonný ředitel České asociace farmaceutických firem, že generické léky ušetřily českému zdravotnictví za deset let zhruba 136 miliard korun (7).

Zatímco výpočty úspor z velkých dat na národní úrovni jsou ovlivněny řadou faktorů, které mohou snižovat jejich vypovídací hodnotu, na nižších úrovních jsou snadno dokumentovatelné. Jako příklad můžeme uvést vliv zavedení generických přípravků na cenu meropenemu ve Fakultní nemocnici Olomouc na grafu 1. Je na něm dobře viditelné, že cena definované denní dávky

antibiotika zůstávala po dobu 6 let zcela stabilní, začala klesat brzy po registraci první generické kopie a již po dosažení zhruba 40% podílu generických přípravků na spotřebě poklesla skutečná cena definované denní dávky na čtvrtinu. Ke grafu lze doplnit, že v letošním roce ve FN Olomouc představují generické přípravky 100 % spotřeby meropenemu a průměrná cena definované denní dávky je 275 Kč, tedy 15 % ceny, která byla obvyklá před zavedením generik.

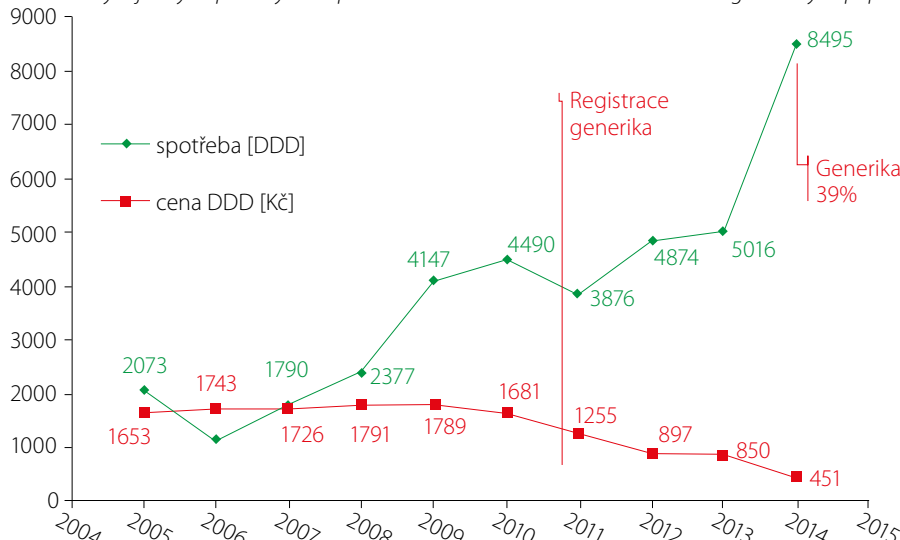
Kromě ekonomických přínosů mohou někdy generické přípravky přinést i přidanou hodnotu z hlediska odborně medicínského. V tom případě se hovoří o tzv. Added Value Generics. Většinou se jedná o změnu spektra pomocných látek, které mohou zlepšit rychlost nástupu účinku nebo snížit závislost absorpce účinné látky na potravě (1). V případě kožních a jiných topických lékových forem s lokálním účinkem může změna pomocných látek významně zlepšit účinnost nebo snášenlivost přípravku. Totéž může platit i pro některé parenterální přípravky. Odlišným případem je vytvoření nové fixní kombinace účinných látek.

Výrobci generických přípravků také v mnoha zemích včetně ČR zajišťují dostupnost léků, které originální výrobci stáhli z trhu z důvodu malé ziskovosti. To platí i pro některé jednotlivé indikace, ve kterých se výrobcům originálů nevyplácí žádat o úhradu a dovážet přípravky, i když je v rámci EU registrován a používán.

Pozice generických léčiv v současné medicíně

Bez generických léčiv by současné zdravotnické systémy nemohly fungovat, respektive by je nebylo možné financovat. Vzhledem k tomu, že generická léčiva jsou z podstaty levnější než originální, jednoduchou úvahou bychom mohli dojít k závěru, že nejvyšší podíl budou mít v chudších zemích. Přinejmenším v Evropské Unii tomu tak rozhodně není, zatímco v roce 2013 byl podíl generik na trhu léčiv ve Velké Británii 83 % a v Německu 80 %, v Itálii to bylo 19 % a v Řecku 20 % (8). Spíše se zdá, že podíl generických léčiv koreluje s racionalitou veřejných výdajů, i když toto tvrzení lze jen těžko exaktně prokázat. V České republice se obvykle uvádí, že generické léčivé přípravky představují dvě třetiny spotřeby a třetinu nákladů na léky. Odhaduje se, že v roce 2020 budou generická léčiva celosvětově představovat 80 % všech lé-

Graf 1. Vývoj ceny a spotřeby meropenemu ve FN Olomouc v období zavedení generických přípravků



čivých přípravků co do objemu a přibližně 28 % co do hodnoty.

Především v souvislosti s problematikou generických přípravků antibiotik se čas od času vyskytují i názory, že významné zlevnění způsobené jejich nástupem může vést k nadužívání. U antibiotik je takové riziko závažnější než u jiných léků kvůli možnosti následného zrychlení rozvoje rezistence bakteriálních patogenů (9). Toto tvrzení není zcela nelogické, i když zakrývá obecně známý fakt, že přinejmenším v Evropě je nejvyšší spotřeba antibiotik v zemích s největším podílem originálních přípravků na spotřebě. Nicméně představa, že by snad nedostupnost léků způsobená jejich vysokými cenami měla bránit jejich nadužívání je natolik absurdní, že nenašla větší podporu ani u skalních odpůrců generické substituce. Navíc je třeba zdůraznit, že například u nás jsou již u řady antibiotik dlouho k dispozici pouze generické kopie, aniž by to vedlo k nějakému nadužívání nebo vyšším nárůstům rezistence ve srovnání se státy, ve kterých jsou používány převážně originální přípravky.

Mnohem reálnějším problémem se jeví fakt, že při poklesu cen díky masivnímu zavedení generických léčiv, dochází k tomu, že daný přípravek se výrobcům přestává vyplácet do země s velmi nízkými cenami dovážet, nebo dokonce vůbec vyrábět. Může tak dojít k nedostatku nebo dokonce úplné nedostupnosti určitého léčiva na trhu. Naštěstí k těmto případům dochází jen zřídka, a pokud je léčivý přípravek skutečně nezbytný, dojde obvykle poměrně rychle k obnovení jeho dovozu či výroby. Pochopitelným vedlejším dopadem této situace je opětovný nárůst ceny, který se ovšem obvykle ani zdaleka

neblíží původním cenám originálů. V současné době jsme svědky podobného vývoje například u některých antibiotik a antitumorkových látek.

Problematika kvality generických kopií

Diskuse o kvalitě generických léčiv probíhá již zřejmě od samého počátku jejich existence. Pozoruhodný je jejich časový průběh – většinu doby o této otázce žádná diskuze neprobíhá, generické léky jsou používány v obrovských množstvích bez sebemenších problémů. Potom – zdánlivě zčistajasna – začne současně debata v řadě zemí na větším množství odborných akcí a v řadě odborných časopisů. Shodou okolností jde vždy o doby, kdy končí patent některého z velmi drahých originálních léčiv. Po nějaké době diskuze utichne bez jakýchkoliv závěrů, originál je z větší části nahrazen kopiemi, ceny originálů i generik výrazně klesnou (viz výše) a na problematiku kvality generických kopií si zase delší dobu nikdo ani nevzpomene.

Ilustrativním příkladem mohou být diskuze o kvalitě, respektive domnělé principiální nekvalitě, spojené se zavedením generik širokospektrých betalaktamových antibiotik, karbapenemů a piperacilin/tazobaktamu, probíhající v celé Evropě po roce 2010 (starší z nás si mohou připomenout i zcela shodně probíhající zpochybňování kvality generik při zavádění generických kopií amoxicilin/klavulanátu o řadu let dříve).

Při této příležitosti byla často diskutována práce RN Jonese a spoluautorů z roku 2008 (10), která se zabývala mikrobiologickým testováním různých generik piperacilin/tazobaktamu ve srovnání s originálním přípravkem, která byla

o rok později rozšířena a doplněna v práci Moeta a kol. (11). Autoři těchto prací se pokusili pomocí mikrodiluční metody stanovení MIC in vitro porovnat účinnost originálního přípravku s řadou generických kopií, vyráběných a používaných v řadě zemí světa, převážně rozvojových. Došli k závěru, že generické kopie mají v průměru horší účinnost než originální přípravek, což také zdůraznili v abstraktu obou prací. Faktem ovšem je, že prokázali pouze to, že některé kopie měly horší účinnost než referenční vzorek originálního přípravku, ovšem současně některé vzorky originálního přípravku získané z distribuce měly horší účinnost než referenční vzorek k laboratornímu testování a v neposlední řadě také to, že některé generické kopie byly v tomto testu lepší, než některé vzorky originálního přípravku. Výsledek tedy spíše zpochybňuje metodiku hodnocení a také vybízí k zamyšlení nad kvalitou zacházení s konkrétními přípravky při přepravě a skladování, než že by něco říkal obecně o kvalitě generických léčiv. Ostatně autoři systematické analýzy 37 publikovaných původních prací na toto téma dospěli k nevyhnutelnému závěru, že z publikovaných výsledků nelze vyvodit žádné závěry zpochybňující kvalitu generických kopií antibiotik obecně (12).

To ovšem nic nemění na potřebě ověřování a kontroly kvality generických přípravků nejen při jejich registraci, ale i průběžně v dalších obdobích jejich používání. Z důvodu jisté nedůvěry při zavádění prvních generických kopií karbapenemových antibiotik jsme i my prováděli sérii laboratorních testů in vitro a in vivo, které pochopitelně prokázaly naprostou totožnost vlastností originálního a generických přípravků (13).

Nekvalitní generické léčivé přípravky se mohou pochopitelně vyskytnout i u nás, jde však naštěstí o výjimečné případy. Příkladem může být porovnání vybraných kardiologických léků pomocí disolučních studií, publikované v roce 2005 (14). Autoři zjistili nevyhovující vlastnosti tablet jednoho generického přípravku amlodipinu, a naopak významně větší množství uvolněné účinné látky u druhého ve srovnání s originálním přípravkem. Také u tablet metoprololu s řízeným uvolňováním kinetikou nultého řádu (ZOK) nebyly disoluční profily tablet generického přípravku podobné originálnímu v žádném ze 3 použitých médií. Naopak v případě acebutololu byl generický přípravek v disolučním testu

Tab. 1. Porovnání charakteristik generického a biosimilárního léčivého přípravku

	Generický přípravek	Biosimilární přípravek
Původ	Chemická izolace a syntéza	Výroba živými buňkami
Složení	Stejně kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek jako originál	Stejně fyzikální, chemické a biologické vlastnosti jako originál
Léková forma	Stejná jako originál	Stejná jako originál
Shoda s originálním léčivem	Chemická shoda a bioekvivalence prokázaná bioekvivalenční studií	Podobnost prokázaná preklinickými a klinickými testy
Indikace	Automaticky pro všechny indikace originálu	Extrapolace indikací
Registrační dokumentace	Zkrácená Průkaz chemické totožnosti a případně bioekvivalence	Kompletní Preklinická a klinická hodnocení
Terapeutická zaměnitelnost	Ano	Ano
Generická substituce	Ano	Nedoporučuje se

zcela srovnatelný s originálem, a navíc byl jeho disoluční profil méně ovlivňován změnami pH disolučního média.

Lze tedy říci, že případy nekvalitních generických přípravků existují, ale jsou v zemích EU, a tedy i u nás, naštěstí naprosto ojedinělé. Jejich výskyt je vždy závažným selháním výrobce, a především regulačních autorit. **Pokud generický přípravek nemá srovnatelné vlastnosti s originálním přípravkem, nejedná se o generikum a takový přípravek by vůbec neměl být na trhu dostupný.** Na druhou stranu se vyskytují i stejně ojedinělé případy nekvalitních originálních léčivých přípravků. V žádném případě se tedy nejedná o selhání konceptu generických léčiv jako takového.

Biosimilars

V současné farmakoterapii zaujímají stále významnější místo biotechnologicky připravené léky, u nás nepříliš vhodně nazývané „biologickými“ léky. Jedná se o účinné látky oligopeptidové až proteinové struktury, které jsou produkovány živými organismy, většinou geneticky modifikovanými buněčnými liniemi. Tuto definici splňuje široká škála léků od nízkomolekulárních heparinů přes humánní inzulin a jeho analogy až po monoklonální protilátky. S postupným vypršením patentové ochrany těchto léků bylo nutné stanovit podmínky pro registraci jejich kopií. Protože zejména z důvodu bezpečnosti se koncept generik nejevil pro takové léky jako dostatečný, byl vypracován nový koncept tzv. biosimilars.

Biosimilars (lépe Biologicky podobné léčivé přípravky) jsou definována jako bílkovinné produkty, které jsou vyrobeny pomocí biotechnologie nebo z přírodních zdrojů a které jsou

prokazatelně dostatečně podobné (sufficiently similar) biologickému léku, který je již schválen regulační agenturou (2). Na rozdíl od generických kopií musí biosimilars prokázat nejen chemickou shodu s originálem, ale podstupují i sérii preklinických a klinických testů, jejichž cílem je ověření stejné účinnosti a bezpečnosti, jakou vykazuje originál. Rozdíly mezi generikem a biosimilarem shrnuje tabulka 1.

Základním principem procesu schvalování biosimilar je stupňovitý přístup. To znamená, že potřeba a rozsah určitého typu hodnocení je určen teprve na základě výsledků předchozího testování. S určitým zjednodušením lze říci, že klíčovou charakteristikou konceptu biosimilárních léčiv je extrapolace indikací. Pokud biosimilární léčivý přípravek prokáže dostatečnou podobnost s referenčním přípravkem z hlediska klinické účinnosti a bezpečnosti v jedné indikaci, lze tento výsledek extrapolovat na ostatní indikace referenčního léku. Tento proces ovšem není automatický, ale může být uskutečněn pouze na základě vědecky relevantních argumentů. Je tedy nutné prokázat, že mechanismus účinku a mechanismy vzniku nežádoucích účinků jsou v těchto indikacích stejné, jako u indikace, ve které již byla prokázána podobnost biosimilaru a originálu. Při posuzování této otázky se vychází z komplexu preklinických a klinických dat, získaného v celém průběhu hodnocení biosimilárního léku.

Nicméně lze říci, že koncept biosimilarity je pouze náročnější variantou konceptu generických léků, neboť jakkoliv je jejich testování nesrovnatelně náročnější a zahrnuje i preklinické testy a klinické studie, jeho cílem je vždy pouze průkaz podobnosti s originálem, a ne získání zcela nových vědeckých poznatků.

Případy problematické zaměnitelnosti generik

Přestože generické léky jsou z definice stejně účinné a bezpečné jako jejich originální vzory, existují skupiny léků či konkrétní léčivé přípravky, u kterých nelze jednoduše zaměňovat jednotlivé výrobní přípravky mezi sebou. V takových případech může (ale nemusí) dojít k ovlivnění účinnosti nebo bezpečnosti léčby. Je ovšem třeba zdůraznit, že v těchto případech nejde principiálně o jednosměrný vztah originál – generikum. U takových léků obvykle nelze jednoduše zaměňovat ani různá generická léčiva mezi sebou a ani nahrazovat již zavedenou léčbu generickým přípravkem za originální. Takové případy jsou ale ve farmakoterapii až překvapivě výjimečné a týkají se maximálně jednotek procent používaných léků. Dále jsou uvedeny nejtypičtější příklady bez nároku na úplnost.

Antiepileptika

V odborné veřejnosti je nejvíce zafixováno velmi vysoké riziko záměny přípravků antiepileptik, které je zdůrazňováno v každé učebnici i ve všech doporučených postupech. Aniž bych toto riziko chtěl zde zpochybňovat, z čistě teoretického pohledu je zajímavé, jak chatrné důkazy vedly k těmto velmi imperativním stanoviskům. V české literatuře jsou dobře shrnuty v článku H. Ošlejškové z roku 2005 (16). Farmakoepidemiologická studie autorů z Harvard Medical School publikovaná v roce 2016 v časopise *Neurology* existenci tohoto rizika přímo vyvrací (17), stejně jako předchozí studie francouzských farmakoepidemiologů z roku 2015 (18). Na druhé straně ovšem existují i některé novější a kvalitnější práce dokazující existenci uvedených rizik (19). Otázku nelze prozatím považovat za jednoznačně rozhodnutou a z důvodu předběžné opatrnosti je nepochybně lepší plně respektovat platná doporučení, u antiepileptik nepovolovat generickou substituci a případnou záměnu přípravků provádět pouze v nutných případech výhradně specialistou v oboru za kontroly klinického stavu a terapeutického monitorování plazmatických koncentrací antiepileptika.

Verapamil a jiné kardiovaskulární léky

Lékem s poměrně vysokým rizikem nežádoucích účinků při kolísání plazmatických

koncentrací je verapamil. Již v roce 1993 byla publikována malá farmakokinetická studie, která upozornila na možnost, že přípravky, které jsou bioekvivalentní u mladých zdravých dobrovolníků, nemusí být takto ekvivalentní u nemocných starších 65 let (20). Jejich vypovídací hodnota je ovšem z dnešního pohledu velmi slabá. Kvalitnější studie z roku 1997 naopak klinický význam rozdílů ve farmakokinetice přípravků popírá (21), stejně jako některé novější práce týkající se více kardiovaskulárních léčiv. Jediná reálná rizika jsou zřejmě spojena se záměnou za přípravek v jiné lékové formě při předpisu nebo dispenzací, což ovšem spadá do kategorie lékových chyb. Velká metaanalýza studií, týkajících se použití generik kardiovaskulárních léků (74 randomizovaných klinických studií zahrnujících kalciové blokátory, ACE inhibitory, statiny, antikoagulanty a antiagregancia) nenalezla žádné významné riziko záměny přípravků těžce účinné látky (22).

Levothyroxin

V roce 2010 byla publikována studie autorů z Harvard Medical School, kteří analyzovali 199 případů nežádoucích účinků levothyroxinu (23). Zjistili, že 89 % z nich bylo způsobeno změnou podávaného léčivého přípravku. Téměř všechny (99 %) záměny přípravků byly provedeny v lékárně, v naprosté většině (v 91 %) bez vědomí předepisujícího lékaře. Z 54 případů závažných nežádoucích účinků jich bylo takovou záměnou způsobeno 52 (96 %). I když tato studie pochopitelně neříká nic o tom, jak častý je výskyt nežádoucích účinků po záměně přípravků levothyroxinu, respektive jak často proběhne generická substituce bez komplikací, nelze její výsledky zcela podceňovat.

Skutečně problematické situace při generické substituci

V reálné praxi přinášejí problémy se záměnou mezi různými výrobními přípravky téhož léku v podstatě tři situace. Příčinou prvních dvou je možnost použití různých pomocných látek v různých přípravcích, které může mít, naštěstí velmi výjimečně, vliv na účinnost léku a o něco častěji na jeho toleranci pacientem. Z hlediska účinnosti se to týká prakticky výhradně topických lékových forem, zejména kožních, kde kvalita například mastového základu může mít skutečně podstatný význam pro účinek léčivého přípravku. Odlišnosti ve

složení pomocných látek mohou vést k nesnášenlivosti určitého přípravku pacientem, samozřejmě bez ohledu na to, jestli jde o originální nebo generický přípravek. Intolerance přípravku může být velmi subjektivní, avšak nutit pacientovi přípravek, o kterém je přesvědčen, že mu nedělá dobře, je v každém případě postup *non lege artis*, neboť nepochybně povede k nocebovému efektu. Na druhou stranu se často význam pomocných látek ze zjevných důvodů přeceňuje. V poslední době se například výrazně nadhodnocuje význam přítomnosti a množství citrátu v injekčních přípravcích některých monoklonálních protilátek pro subkutánní podání z hlediska možné bolestivosti injekce, ale podobných příkladů existují desítky. Výrobci samozřejmě velmi dobře chápou, že nepatrná změna ve složení pomocných látek nebo v podstatě bezvýznamná změna lékové formy jim může po jistou dobu pomoci udržet dosavadní zisky, takže tohoto prostředku využívají ad maximum. Je potom na lékařích, farmaceutech a odbornících formujících úhradovou politiku, jestli jsou na tuto hru ochotni přistoupit.

Třetí problematickou situací je ztráta důvěry pacienta v léčbu při změně přípravku, zejména pak tehdy, jestliže mu lékař z nějakého důvodu zaměňuje přípravky opakovaně. To může vést až k non-adherenci a zhoršení výsledků léčby, což bylo v literatuře opakovaně popsáno. Příkladem mohou být studie, týkající se použití bisfosfonátů v léčbě postmenopauzální osteoporózy (24, 25). Lékaři i farmaceuti si musí být vědomi nutnosti pacientům každou takovou změnu vysvětlit a ujistit se, jestli chápou její důvody a jestli s ní souhlasí. Zcela výjimečně se stává, že pacient z nějakého důvodu věří pouze jednomu konkrétnímu přípravku a v tom případě není rozhodně správné a etické mu záměnu vnucovat.

Výše uvedené tři situace jsou jediné reálné důvody, které mohou bránit v přechodu z originálního přípravku na generický nebo z jednoho generického přípravku na jiný. Nicméně pacienti jsou většinou zcela schopni pochopit a akceptovat záměnu přípravků, pokud se jim vysvětlí bezrizikovitost takové záměny s tím, že použití levnějšího přípravku ušetří prostředky ať už jeho vlastní (na doplatku), nebo prostředky zdravotního pojištění, které potom mohou být použity na zkvalitnění léčby jeho i dalších nemocných.

Závěr

Lze konstatovat, že generické přípravky si vydobýly zásadní místo v moderní farmakoterapii. Tak, jako originální léky posouvají vývoj medicíny kupředu, generika umožňují rozšířit

moderní farmakoterapii mezi maximální počet pacientů, kteří ji potřebují. Bez generik by současná zdravotní péče vypadala úplně jinak, a rozhodně ne lépe. Za celou dobu jejich existence nebyl zpochybněn koncept generic-

kých léků a způsob, jakým jsou schvalovány a registrovány. Existence generik v současné podobě je jeden z velmi nenápadných, ale pro medicínu jako celek naprosto zásadních, úspěchů farmakologie.

LITERATURA

- Morais JA, Lobato Mdo R. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Mar; 106(3): 221–225.
- Sullivan JO, Blake K, Berntgen M, Salmonson T, Welink J; Pharmacokinetics Working Party. Overview of the European Medicines Agency's Development of Product-Specific Bioequivalence Guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Sep; 104(3): 539–545.
- Hronová K. Generika a jejich postavení v léčbě, rizika záměny v lékárnách. *Interní Med*. 2016; 18(4): 191–193.
- SÚKL. Reakce na články o generické substituci. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
- Bhaumik S. Medical regulator urges doctors to prescribe generic drugs. *BMJ* 2013; 346: f564.
- Rada EU. Opatření EU na podporu výrobců generických léčiv. Dostupné na: <https://www.consilium.europa.eu/cs/press/press-releases/2019/02/20/eu-measures-in-support-of-generic-pharmaceuticals-producers/>
- Bez generik nejsou zdravotní systémy udržitelné. Za deset let ušetřily už 136 miliard korun. Dostupné na: <https://www.zdravotnickýdeník.cz/2018/09/bez-generik-nejsou-zdravotni-systemy-udrizitelne-za-deset-let-usetrily-uz-136-miliard-korun/>
- Wouters OJ, Kanavos PG, McKee M. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q*. 2017 Sep; 95(3): 554–601.
- Gauzit R, Lakhdari M. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect*. 2012 Apr; 42(4): 141–148.
- Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect, DiS*. 2008 May; 61(1): 76–79.
- Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect, DiS*. 2009 Nov; 65(3): 319–322.
- Tattevin P, Crémieux AC, Rabaud C, Gauzit R. Efficacy and quality of antibacterial generic products approved for human use: a systematic review. *Clin Infect, DiS*. 2014 Feb; 58(4): 458–469.
- Urbánek K, Šiller M, Večeřa R, Zachařová A, Matušková Z. Porovnání originálních a generických přípravků karbapenemových antibiotik. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(1): 11–17.
- Vetřný D, Rabišková M, Švarcová M, Sýkora T, Häring A. Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 84–88.
- Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 14–18.
- Ošlejšková H. Možnosti využití generických antiepileptik v terapii epilepsií v každodenní praxi. *Neurol. pro Praxi*, 2005; 4: 227–230.
- Kesselheim AS, Bykov K, Gagne JJ, Wang SV, Choudhry NK. Switching generic antiepileptic drug manufacturer not linked to seizures: A case-crossover study. *Neurology*. 2016 Oct 25; 87(17): 1796–1801.
- Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, Oger E; GENEPI Study Group. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Nov; 24(11): 1161–1169.
- Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol*. 2018 Dec; 84(6): 918–925.
- Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy*. 1993 Jul-Aug; 13(4): 359–368.
- Saseen JJ, Porter JA, Barnette DJ, Bauman JL, Zajac EJ Jr, Carter BL. Postabsorption concentration peaks with brand-name and generic verapamil: a double-blind, crossover study in elderly hypertensive patients. *J Clin Pharmacol*. 1997 Jun; 37(6): 526–534.
- Manzoli L, Flacco ME, Boccia S. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2016 Apr; 31(4): 351–368.
- Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American thyroid association, American association of clinical endocrinologists, and the endocrine society. *Endocr Pract*. 2010 May-Jun; 16(3): 357–370.
- Grima DT, Papaioannou A, Airia P, Ioannidis G, Adachi JD. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Apr 14; 11: 68.
- Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*. 2009 Dec; 30(2): 213–221.

Targeting asthma control in real-life clinical practice by using ICS/LABA combination

Štefan Laššán¹, Ildikó Téglás², Monika Laššánová³

¹Department of Pneumology, Phthysiology and Functional Diagnosis, Slovak Medical University and University Hospital Bratislava

²Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Slovak Medical University, Bratislava,

³Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

Introduction: Regular treatment with a fixed combination of long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS) led to asthma control in randomized controlled trials. Is it possible to reach similar results in a real-life setting? **Methods:** During a 3-month multicenter prospective study, patients not meeting the criteria of total asthma control were treated for three months with a fixed combination of ICS/LABA guided by a physician. The patients were educated in proper inhaler technique and importance of adherence to treatment. **Results:** Four hundred and ninety-four patients were included with a mean age of 39.0 (SD 16.2) years and disease duration of 6.3 years (SD 7.5). During the treatment phase, a significant reduction in patients with day-time (from 93% to 23%, $p < 0.001$) and night-time symptoms (from 81% to 10%, $p < 0.001$) was observed. The mean Asthma Control Test score gradually increased from 16.7 (SD 3.8) to 23.8 (SD 1.7) ($p < 0.001$). The proportion of uncontrolled asthma patients decreased from 76% at the baseline visit to 2% at the end of the study period ($p < 0.001$). The mean dose of ICS decreased from the baseline 721 (SD 289) μg to the final 672 (SD 317) μg ($p = 0.041$) daily. According to multivariate analysis (logistic regression), an age ≥ 40 years ($\text{OR} = 0.552$, $p = 0.002$) and smoking ($\text{OR} = 0.527$, $p = 0.026$) significantly decreased asthma control. **Conclusion:** In a real-life scenario, regular treatment with ICS/LABA and improved adherence/inhaler handling resulted in a significant increase in asthma control in as little as three months.

Key words: bronchial asthma, asthma control, adherence, inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists (ICS/LABA).

Kontrola astmy v bežnej klinickej praxi pri liečbe fixnou kombináciou ICS/LABA

Úvod: Pravidelná liečba fixnou kombináciou inhalačného kortikosteroidu (ICS) s dlhodobo pôsobiacim β_2 -sympatomimetikom (LABA) spoľahlivo preukázala v randomizovaných kontrolovaných štúdiách potenciál na dosiahnutie kontroly astmy. Je možné dosiahnuť podobné výsledky v podmienkach bežnej klinickej praxe? **Metódy:** V priebehu 3-mesačnej multicentrickej prospektívnej štúdie boli pacienti nespĺňajúci kritériá úplnej kontroly astmy liečení počas 3 mesiacov fixnou kombináciou ICS/LABA pod vedením ošetrojúceho lekára. Pacienti boli edukovaní s cieľom osvojenia správnej inhalačnej techniky a s dôrazom na adhérenciu k liečbe. **Výsledky:** Zaradili sme 494 pacientov s priemerným vekom 39,0 (SD 16,2) rokov, ktorí boli liečení kvôli astme v priemere 6,3 rokov (SD 7,5). Počas liečebnej fázy došlo ku signifikantnej redukcii podielu pacientov s dennými (z 93 % na 23 %, $p < 0,001$) a nočnými symptómami (z 81 % na 10 %, $p < 0,001$). Priemerná hodnota skóre v Asthma Control Teste sa postupne zvyšovala z 16,7 (SD 3,8) na 23,8 (SD 1,7) ($p < 0,001$). Podiel pacientov s nekontrolovanou astmou sa znížil zo 76 % na vstupnej vizite na 2 % pri ukončení štúdie ($p < 0,001$). Súčasne sa podarilo znížiť priemernú dávku ICS zo vstupných 721 (SD 289) $\mu\text{g}/\text{deň}$ na konečných 672 (SD 317) $\mu\text{g}/\text{deň}$ ($p = 0,041$). Na základe viacrozmernej analýzy (logistická regresia) sa pravdepodobnosť dosiahnutia kontroly astmy znižovala s vekom ≥ 40 rokov ($\text{OR} = 0,552$, $p = 0,002$) a fajčením ($\text{OR} = 0,527$, $p = 0,026$). **Záver:** V podmienkach bežnej klinickej praxe vedie pravidelná liečba s ICS/LABA spolu so zlepšením adhérencie a zručnosti pri zaobchádzaní s inhalátorom k signifikantnému nárastu kontroly astmy už počas troch mesiacov.

Kľúčové slová: astma bronchiale, kontrola astmy, adhérenca, inhalačné kortikosteroidy/dlhodobo pôsobiace β_2 -sympatomimetiká (ICS/LABA).

Introduction

The majority of current national as well as international guidelines emphasize that the primary goals of asthma management are symptom control and future risk reduction (1, 2). Moreover, the preferred stepwise approach for adjusting pharmacological treatment of asthma depends on the current level of asthma control (1, 2). Although such a strategy is effective in the majority of patients (3), experience from everyday practice indicates a discrepancy between the results of randomized controlled trials and clinical practice. In the setting of unselected asthma populations, observational, cross-sectional surveys show, in general, a high frequency of symptoms and activity limitation related to asthma (4, 5, 6). In addition, patients have a tendency to overestimate the level of their asthma control (6).

Along with a proper choice of medication and treatment of comorbidities, an essential role is played by patient education. Our efforts were directed at modification of lifestyle and improvement of adherence to the disease management regimen (7). Inhaled corticosteroids (ICS) are the cornerstone of pharmacological asthma therapy. According to the current Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines, ICS represent the first-line medication intended for the regular treatment of all symptomatic asthma patients (GINA 2018). However, there is a large group of patients who require combination therapy to achieve asthma control. The addition of long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists (LABA) to ICS significantly improves symptoms and lung functions in comparison to the same or even higher dose of ICS (8, 9). Within this context, the GINA document recommends taking advantage of this combination in treatment steps 3-5 (2).

The purpose of our 3-month prospective study was to investigate the treatment of bronchial asthma with a fixed ICS/LABA combination paired with an intervention aimed at a proper inhaler technique. Better adherence to the treatment regimen would lead to a significant improvement in the initial level of asthma control in uncontrolled asthma patients. A secondary objective was to identify risk factors affecting the achievement of asthma control.

Tab. 1. Criteria for total asthma control according to the study protocol

Characteristic	Total asthma control
Day-time symptoms	None
Limitation of activities	None
Night-time symptoms/awakenings	None
Use of reliever/rescue medication	None
Lung functions (FEV1 and FEV1/FVC ratio)	Normal
Exacerbations	None
ACT score	25
FEV1 = Forced expiratory volume at first second FVC = Forced vital capacity ACT = Asthma Control Test (10)	

Materials and Methods

Subjects

Adult asthma patients (≥ 18 years) who had at least a 6-month history of bronchial asthma diagnosed according to the national guidelines were recruited by the investigators (1). All enrolled patients failed to meet the pre-defined criteria for total asthma control despite regular asthma treatment for at least 3 months. The criteria for total asthma control (shown in Table 1) were based on a composite outcome measure resulting from lung function assessment (using spirometry), the frequency of symptom occurrence, use of rescue therapy, history of exacerbations, and Asthma Control Test (ACT) score (10). The exacerbation frequency data referred to the previous 3-month period and the usage of rescue therapy applied in the week before the baseline visit. Exacerbation events were defined according to the GINA 2017 document. The study was approved by the local ethics committees and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The patients signed an informed consent form before being enrolled in the study.

Study Design and Interventions

Our study was a 3-month, multicenter, open-label, prospective real-life study in adult patients with bronchial asthma who did not meet the criteria for total asthma control (Table 1). A total of 40 selected outpatient offices which specialized either in clinical immunology/allergology or pneumology/phthysiology in the Slovak Republic participated in the study. The goal of our study was to reflect the settings of routine clinical practice.

Within the study period, all enrolled patients underwent a total of five visits according to the protocol. The initial baseline visit was followed

by a subsequent „visit 1“ and „visit 2“ at two-week intervals. „Visit 3“ and „visit 4“ were carried out at 4-week intervals. At the „baseline visit“, the physician recorded the following: complete clinical history, demographic data, disease symptoms, data on comorbidities (according to available medical records), exacerbation history, and current asthma treatment including the frequency of reliever medication use. Every patient underwent spirometry testing with subsequent interpretation of lung function tests (11), and completed an ACT questionnaire. The physician objectively assessed the level of asthma control and decided on the patient's eligibility for enrollment in the study, according to the inclusion criteria. Finally, treatment with a fixed-dose combination ICS/LABA fluticasone propionate/salmeterol xinafoate in dry powder inhaler DiskusTM (FSC) was prescribed with an intention to achieve and maintain asthma control. All patients were instructed by a physician and/or a trained nurse on the principles of proper inhaler handling and the importance of treatment adherence. At all following visits (i.e., „visits 1-4“), data collection according to the protocol was performed in order to recognize possible changes in the level of asthma control (including pulmonary function testing, ACT questionnaire, reliever medication use, and occurrence of symptoms) and medication adherence (an interview aimed at verification of days covered with the recommended use of prescribed asthma medication). The patient's physician ultimately decided on FSC dosage for the period until the next visit.

Statistical methods

Discrete (qualitative) variables were specified utilizing absolute and relative frequency (n, %). The continuous variables were analyzed using arithmetic mean and standard deviation (SD). The significance of the type of variable and the numbers of groups compared was tested through the

Tab. 2. Baseline characteristics of subjects (n = 494)

Characteristic	
Sex (n, %)	
Male	238 (48%)
Female	256 (52%)
Mean Age, years (SD; median)	
All	39 (16; 37)
Male	37.9 (16.5; 37)
Female	40.1 (15.9; 37.5)
Mean age at the time of asthma diagnosis, years (SD; median)	
All	32.5 (16.6; 31)
Male	31.8 (17.1; 29)
Female	33.2 (16.2; 32)
Mean asthma duration, years (SD; median)	
All	6.3 (7.3; 4)
Male	6.0 (6.5; 4)
Female	6.6 (7.9; 4)
Active smokers (n, %)	72 (14.6%)
Family history of asthma occurrence (n, %)	256 (51.8%)
Positive allergic status (n, %)	
Inhaled allergens	165 (33.4%)
Drugs/medication	58 (11.7%)
Food	37 (7.5%)
Insect bite	5 (1%)
Occurrence of day-time symptoms at baseline (n, %)	459 (93%)
Occurrence of night-time symptoms at baseline (n, %)	401 (81%)
Limitation of daily activities (n, %)	330 (67%)
Pulmonary function testing at baseline (n, %)	
Mean prebronchodilator FEV1 (l)	2.4
% predicted	77
Without ventilatory disorder	105 (21%)
Mild obstructive ventilatory disorder	184 (37%)
Moderate obstructive ventilatory disorder	156 (32%)
Severe or very severe obstructive ventilatory disorder	31 (6%)
Combined ventilatory disorder	18 (4%)
Asthma medication at baseline (n, %)	
ICS alone	58 (11.7%)
ICS + LABA	416 (84.2%)
Montelukast	31 (6.3%)
Tiotropium bromide	5 (1%)
Theophylline	34 (6.8%)
Systemic corticosteroids	9 (1.8%)
Antihistamines	215 (44.4%)
Comorbidities	
Allergic rhinitis	38%
Chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease	29%
Cardiovascular disease	16%
Atopic dermatitis	9%
Gastrointestinal and metabolic disorders	7%
Thyroid gland disorders	2%
Tuberculosis	1%
Rheumatologic disorders	1%
Depression	0.6%
Chronic idiopathic urticaria	0.2%
Other	9%

ICS = inhaled corticosteroids

LABA = long-acting β_2 -adrenoreceptor agonist

FEV1 = forced expiratory volume at first second

t-test, analysis of variance or Chi-square test of independence. The dependence of qualitative variables

was measured using a Spearman correlation coefficient, with an appropriate test of significance of the

coefficient being calculated as well. Multivariable logistic regression was used to calculate the odds ratio (OR), with a 95% Confidence Interval (CI), and by a test of significance for specified parameters. The significance level was set at the level $\alpha = 0.05$. For the subsequent logistic regression analysis, we used the parameters from the baseline logistic regression with a significance of $p < 0.1$.

Results

Four hundred and ninety-four adult asthma patients were enrolled in the study with a nearly equal proportion of males and females. Baseline characteristics of the subjects are shown in Table 2. The mean age at the time of asthma diagnosis was 32.5 (SD 16.6) years. The mean disease duration was 6.3 years (SD 7.5, median 4 years). There were no significant differences in age at diagnosis or the duration of the disease ($p = 0.379$, $p = 0.418$, respectively) between males and females. Over a half of the patients (52%) had a positive family history of asthma, particularly the younger ones. However, their proportion decreased with increasing age ($p = -0.197$, $p < 0.001$). Of the 494 patients, 74 (15 %) were active smokers irrespective of gender ($p = 0.271$). With increasing age, an increasing proportion of smokers was observed ($p = 0.101$, $p = 0.028$).

We assessed comorbidities according to available medical records with a focus on ten diseases: allergic rhinitis; either chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD); cardiovascular diseases; atopic dermatitis; gastrointestinal and metabolic diseases; thyroid gland disorders; rheumatic diseases; depression; and chronic idiopathic urticaria. The majority of patients suffered from at least one comorbid condition, with 27% having no recorded comorbidity, 49% having at least one, and 25% at least two comorbidities. The most frequent comorbidities were allergic rhinitis (38%) and chronic bronchitis or COPD (29%).

The impact of therapy and education on asthma control

Day-time and night-time asthma symptoms

At the baseline visit, 93% of the patients reported day-time symptoms related to asthma and 81 % reported night-time symptoms. Over the study treatment period, the occurrence of day and night symptoms decreased markedly ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Fig. 1. Occurrence of day-time and night-time symptoms (n = 494)

p < 0.001

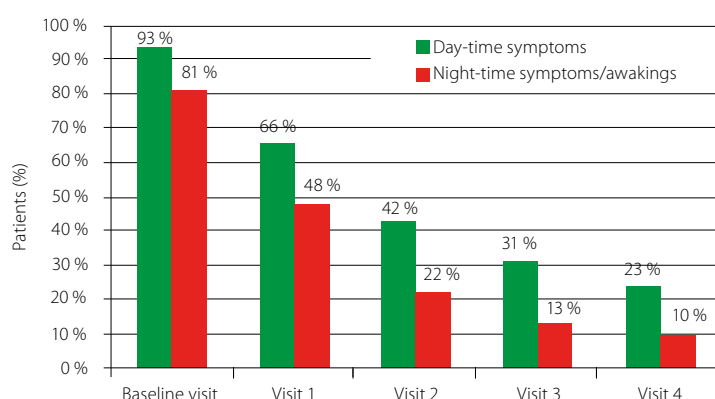
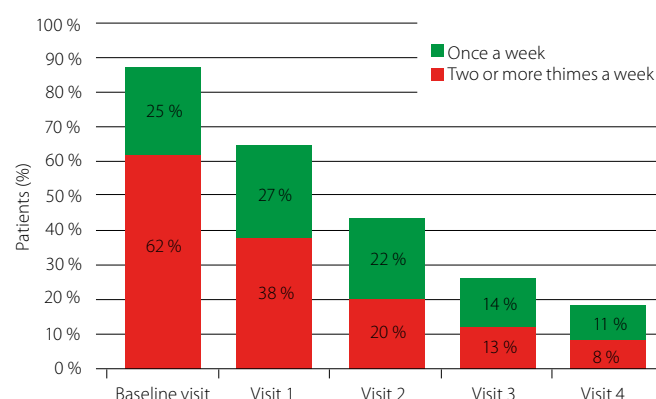


Fig. 2. Use of reliever medication (n = 494)

p < 0.001



Limitation in daily activities

A similar trend was observed for limitation in the patients' daily activities. The proportion of patients with a limitation in daily activities gradually decreased from 67% at the baseline visit to 5% at the end of the study period (p < 0.001).

Use of reliever medication

Eighty-seven percent of the patients reported rescue medication use during the week preceding the baseline visit. During the study period, the proportion of patients requiring rescue medication at least once a week decreased to 19% at the final visit (p < 0.001). Similarly, the proportion of patients requiring reliever medication $\geq$ twice a week decreased from 62% at the baseline visit to 8% at the final visit 4 (p < 0.001) (Fig. 2).

Exacerbations

Within a period of 3 months before the baseline visit, 61% of the patients suffered from an acute flare-up of asthma. Between the baseline visit and visit 1 (two weeks), an asthma flare-up occurred in 20% of the patients. However, between visit 1 and visit 2 (two weeks) an exacerbation occurred only in 6% of the patients. At the end of the study, less than 3% of the patients had an asthma flare-up.

Pulmonary function testing

Spirometry testing at the baseline visit indicated that 79% of the patients had a ventilatory disorder. From this group, 41% of the patients suffered from moderate-to-very severe obstruction or combined ventilatory disorder. As shown in Fig. 3, the proportion of patients who achieved normal lung functions according to spirometry increased to 85% by the end of the study.

Evolution of Asthma Control Test score

The mean ACT score at the baseline visit was 16.7 (SD 3.8). During follow-up, the score increased continually to 23.8 (SD 1.7) at the final visit 4 (p < 0.001). At the end of the treatment period, 55% of patients achieved the highest ACT score (25) (Fig. 4).

Pharmacological asthma treatment

According to the study protocol, FSC therapy was prescribed in dosages based on the physician's clinical judgment. The mean daily dose of FCS prescribed at the baseline visit was 721 (SD 289) μ g. However, as asthma control improved in the course of the treatment, the dose of FSC dropped to 672 (SD 317) μ g at the final visit (p = 0.041). Modification of FSC dosage during the study period was not required for nearly two thirds of the patients. This implies that the majority of subjects remained guideline concordant on initial FSC daily dose with respect to the 12-week duration of the study. Other medications frequently used included oral antihistamines (44% at the baseline and 39% at the final visit 4), topical corticosteroids (10% and 12%, respectively), montelukast (6% and 10%, respectively), oral theophylline with slow release (7% and 8%, respectively), systemic corticosteroids (1.8% and 1%, respectively), and inhaled tiotropium bromide (1% and 1%, respectively).

Impact of comorbidities on treatment success rate

At the baseline visit, there was no correlation between the ACT score and the number of comorbidities (p = 0.299). Total asthma control at the final visit 4 was achieved by 57% and 60% of pa-

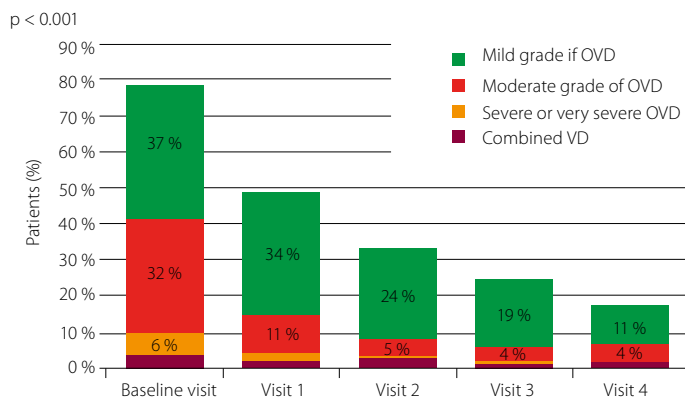
tients with no or one comorbidity, compared to 41% of patients with ≥ 2 comorbidities (p = 0.019).

Multivariate analysis

A multivariable logistic regression was used for evaluation of the significance of the impact of various initial parameters for asthma control (according to the ACT score). Given the high number of these variables, we also carried out a subsequent logistic regression analysis. The probability of achieving a higher level of asthma control significantly decreased due to the patient's age ≥ 40 years (OR = 0.552, p = 0.002) and smoking (OR = 0.527, p = 0.021). On the contrary, achieving asthma control was more likely in patients with a documented presence of hypersensitivity to inhalation allergens (OR = 1.736, p = 0.019).

Discussion

Our results demonstrated that for the majority of patients with uncontrolled asthma a guideline-defined asthma control can be achieved. Due to a common failure to reach goals in the management of asthma in routine clinical practice, we included all of the available possibilities for improving the treatment results. Guidelines based interventions rely on a choice of an appropriate antiasthmatic drug with a high therapeutic potential, in combination with education and emphasis on adherence for improvement. We showed that such interventions could lead to clinical success as early as in three months. The results of treatment became evident in all established efficacy indicators including the occurrence of day-time and night-time symptoms, limitation in activities, use of reliever medication, exacerbations, spirometry results, and ACT score. At the end of the treatment

Fig. 3. Spirometry findings over the study period (n = 494)


OVD = obstructive ventilatory disorder, VD = ventilatory disorder

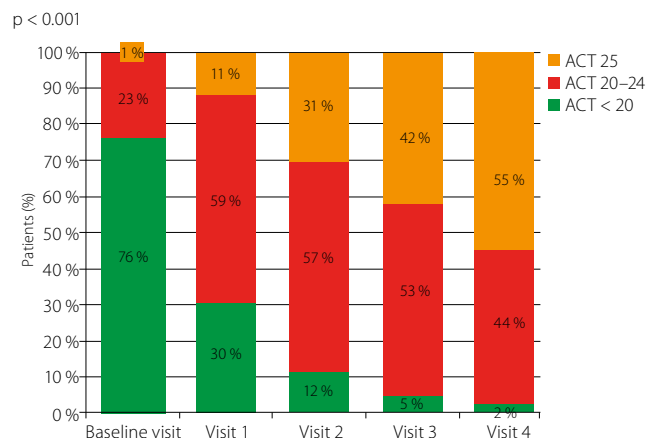
period, we found a decrease in the proportion of patients reporting day-time symptoms from 93% to 23%, night-time symptoms from 81% to 10%, limitation in common activities from 67% to 5%, and use of rescue medication $\geq$ twice a week from 62% to 8%. In line with clinical success, we observed improved lung functions (an increase in the proportion of patients with normal spirometry finding from 17% to 83%) and an increase in the mean ACT score (from 16.7 to 23.8). Moreover, 55% of patients achieved the maximum ACT score. Achieving asthma control was hindered by active smoking and the age $\geq$ 40 years. On the contrary, patients with extrinsic asthma had a better chance for treatment success by using a fixed-dose ICS/LABA combination.

In our study, we chose a combination of pharmacological and non-pharmacological approaches in order to achieve an improvement in asthma control in outpatient population. Results of numerous long-term clinical trials confirm the potential of FSC for achieving asthma control more rapidly and with a higher probability than ICS monotherapy. The GOAL study showed early signs of treatment success during the initial dose escalation phase, where total control was achieved in 42% and a good control in 71% of patients treated with FSC. With continued long-term regular treatment, the proportion of patients with well-controlled disease increased during the open-label phase to 78% (3). Despite the differences between the designs of the GOAL trial and our real-life study, the results regarding asthma control seem to be similar. Moreover, from a clinical point of view, it is highly encouraging that it is possible to achieve well-controlled asthma in a majority of patients as early as after three months with regular treatment

with ICS/LABA (12, 13). Our observations fully confirm such conclusions. At the end of the 3-month period, only 2% of patients still had uncontrolled asthma according to the ACT score. Similarly, as in randomized clinical trials, the likelihood for achieving asthma control with ICS/LABA combination was also confirmed in real-life surveys (2, 12). Recently, a prospective, non-interventional study of a fixed dose ICS/LABA combination therapy across a spectrum of community-based asthma patients in a real-life setting showed a clinically relevant improvement in asthma status (asthma control according to ACT scores, lung function, quality of life according to AQLQ scores and severe exacerbations) in a diverse population during a one-year period (14).

Additionally, regular long-term treatment evidently decreases the extent of airway hyper-responsiveness, which is reflected in a reduction in the underlying asthmatic inflammation (15). Furthermore, the stability of maintaining asthma control increases with treatment duration (12). Asthma patients treated with a controller-driven approach do not usually require escalation of maintenance pharmacological treatment and their main daily ICS doses are lower than with ICS monotherapy (3, 9, 15). In our group of patients, we noticed a clear tendency towards a stepwise lowering of the ICS dose with improving the level of asthma control. On the other hand, we must acknowledge that patients with no FSC dose modification during the 3-month duration of the study (67 %) were treated in accordance with the current guidelines (3).

Poor adherence is one of the key reasons for the failure in achieving the goals of asthma management. Globally, in asthma patients, adherence is lower than in other chronic diseases,

Fig. 4. Spirometry findings over the study period (n=494)


ACT = Asthma Control Test (NATHAN et al., 2004)

and ranges from 28% to 43% (16). The overall adherence to the asthma treatment plan can also be enhanced by regular visits to a healthcare provider (16). As shown in the prospective phase of the observational PRISMA study, regular monitoring involving outpatient visits by patients with complex management of disease, along with pharmacological therapy, made an apparent contribution to improving asthma control. During a one-year period, total asthma control (ACT score 25) was achieved in 22.2% of the patients and good control in 58.7%, which approaches the proportion of patients with an ACT score $\geq$ 20 in our study (17). Our study suggests that frequent visits and patient motivation to adhere to treatment significantly contributed to success in the management of asthmatic patients. An improper use of an inhaler device is one of the most frequent reasons for insufficient asthma control (18). Thus, we added training in inhaler skills and adherence to the program of scheduled visits. Other important factors found to decrease the treatment success include active smoking and the presence/number of certain relevant comorbidities (19, 20). Similar to the observational ASIT study (20), in our study smoking and concurrence of $\geq$ 2 comorbidities showed an adverse impact on the likelihood of achieving asthma control. Therefore, an intervention directed at smoking cessation and aggressive treatment of comorbidities should be an integral part of the care of asthma patients. Although we did not perform an analysis of the impact of particular comorbidities, we could conclude that a subgroup of patients with chronic bronchitis or COPD would have had a lower treatment success rate. This could indicate that age and smoking are universal adverse prognostic factors in a multivariate analysis. We found a re-

lately high proportion of enrolled patients with chronic bronchitis or COPD as comorbid conditions (29%). However, the two diagnoses were not confirmed by performing bronchial reversibility testing with respect to a real-life design close to everyday clinical practice and possible additional workload for participating physicians. Generally, the proportion of patients with features of both asthma and chronic bronchitis/COPD is unclear and would have been influenced by the initial inclusion criteria used for the studies from which the data were drawn. In epidemiological studies, the reported prevalence rates for asthma-COPD overlap have ranged between 15% and 55%, with

variation by gender and age, and the wide range reflects the different criteria that have been used (2). Another cross-sectional observational study using a stepwise approach according to the GINA/GOLD guidelines identified only 9.2% of COPD patients as having asthma-COPD overlap (21). It is well known that asthma/COPD overlap syndrome is associated with a more severe course of the disease, lower related quality of life, and more frequent exacerbations (22).

Our study had several limitations. These included the real-life design and absence of a control group. In addition, a three-month follow-up does not provide a sufficient possi-

bility to monitor the maintenance of long-term asthma control and its impact on the frequency of flare-ups and other serious events as well.

Conclusion

In a majority of uncontrolled asthmatic patients, significant improvement of disease control represents an achievable goal thanks to an appropriate pharmacological strategy coupled with interventions aimed at a proper inhaler technique and adherence. Along with treatment of the underlying disease, it is important to pay close attention to comorbidities and smoking cessation.

REFERENCES

- Hrubisko M, Čiznár, P et al. Asthma bronchiale. Národné smernice pre terapiu. BONUS, Bratislava 2010.
- Global initiative for asthma: GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available at: file:///C:/Users/monik/Downloads/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf (Date accessed: 17. 05. 2019).
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
- Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. (PROspective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med* 2012; 106: 205–214.
- Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, Bolge SC, Kannan H, Sohler B, Adamek L. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 105–112.
- Eucan Aim Executive Summary 2010. <http://www.takingaimatasthma.eu/> (Date accessed: 17. 05. 2019).
- Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica* 2013; Article ID 549252, 15 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/549252> (Date accessed: 17. 05. 2019).
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344: 219–224.
- Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) International study group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
- Pellegrino R, Viegl G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–968.
- Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Gul N, Gibbs M, Pedersen S; GOAL Steering Committee and Investigators: Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the GOAL study. *Allergy* 2008; 63: 932–938.
- Murray J, Rosenthal R, Somerville L, et al. Fluticasone propionate and salmeterol administered via Diskus compared with salmeterol or fluticasone propionate alone in patients suboptimally controlled with short-acting β_2 -agonists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 351–359.
- Schmidt O, Petro W, Hoheisel G, Kannies F, Oepen P, Langer-Brauburger B: Real-life effectiveness of asthma treatment with a fixed-dose fluticasone/formoterol pressurized metered-dose inhaler eResults from a non-interventional study. *Respiratory Medicine* 2017; 131: 166–174.
- Lundbäck B, Rönmark E, Lindberg A, Jonsson ACH, Larsson LG, James M. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir Med* 2009; 103: 348–355.
- Braido F, Baiardini I, Bordo A, Menoni S, et al. Coping with asthma: is the physician able to identify patient's behaviour? *Respir Med* 2012; c106: 1625–1630.
- Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, et al. on behalf of the PRISMA (PROspective Study on asthMA control) Study Group: 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res* 2012; 13: 112–123.
- Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 8–18.
- Al-Zahrani JM, Ahmad A, Al-Harbi A, et al. Factor associated with poor asthma control in the outpatient clinic setting. *Ann Thorac Med* 2015; 10: 100–104.
- Yildiz F and On behalf of the ASIT Study Group: Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 93–101.
- Inoue H, Nagase T, Morita S, et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *In J COPD* 2017; 12: 1803–1810.
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. COPD Gene Investigators: The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir* 2011; 12: 127–135.

Akutní poškození ledvin asociované s kontrastními látkami – up to date 2019

Pavλίna Richtrová

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Kontrastem indukovaná nefropatie (CIN) a později používané kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI) je diagnóza známá již od 60. let minulého století. Běžně se považuje za 3. nejčastější příčinu poškození ledvin u hospitalizovaných nemocných. Je definována jako vzestup sérového kreatininu o 25 % či o 44 $\mu\text{mol/l}$, a to po 48–72 hod. po podání kontrastní látky. V poslední době se však náš pohled na toto postižení mění, zejména v souvislosti s její relativně snižující se incidencí a pochopením různých úskalí, kterými jsou výsledky dosavadních studií a analýz zatíženy. Tento článek má za cíl shrnout dosavadní poznatky, popsat chybějící informace a pokusit se nabídnout nefroprotektivní opatření, která se ve světle dnešních znalostí zdají být nejúčelnější.

Klíčová slova: kontrast, kontrastem indukovaná nefropatie, kontrastem indukované akutní poškození ledvin, nefroprotektce.

Contrast-associated acute kidney injury – up to date 2019

Contrast-induced nephropathy (CIN) and later used contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) have been mentioned since the 1960s. It is often considered the 3rd most common cause of kidney injury in hospitalized patients. We define CI-AKI as an increase in serum creatinine of 25% or 44 $\mu\text{mol/l}$ after 48–72 hours after administration of the contrast agent. Recently, however, our view of this diagnosis has changed. We have understood various pitfalls and bias of the results of the former studies. In this article we try to summarize the existing knowledge, describe the missing information and try to offer nephroprotective regime, which seems to be most effective.

Key words: contrast agent, contrast induced nephropathy, contrast induced acute kidney injury, nephroprotection.

První zmínky o poškození funkce ledvin, u kterého se předpokládala souvislost s podáním jodové kontrastní látky, se objevují již od 60. let minulého století. Jednalo se převážně o kazuistická sdělení pojednávající o akutním selhání ledvin (ASL), ke kterému docházelo s odstupem několika dní po parenterálním podání kontrastní látky (k.l.). Velice často se jednalo o nemocné s mnohočetným myelomem a kontrastním vyšetřením byla intravenózní vylučovací urografie (1, 2, 3). V průběhu let se běžně začalo používat označení kontrastem indukovaná nefropatie (CIN), později po změně názvosloví pak kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI). Po několika úpravách se ustálila i definice a dnes je CI-AKI definováno jako vzestup sérové koncentrace kreatininu (s-krea) o 25 % oproti vstupní hodnotě či o více

než 44 $\mu\text{mol/l}$ v absolutních hodnotách. K tomuto nárůstu dochází během 48–72 hod. po intravaskulárním podání k.l. a nemáme pro něj jiné vysvětlení či příčinu (4). Incidenci CI-AKI najdeme v literárních zdrojích s neobvykle širokým rozpětím, a to od méně než 1 % do více než 30 %. Běžně je CI-AKI uváděno jako 3. nejčastější příčina AKI u hospitalizovaných pacientů.

Při revizi dostupných literárních zdrojů, které byly podkladem pro definici a zejména pro tvorbu doporučených preventivních opatření, narazila řada současných autorů na četné bias, která vnášejí do současného náhledu na problematiku nejistoty či dokonce pochybnosti o její existenci. Jedná se např. o vývoj na poli samotných k.l. Práce z druhé poloviny minulého století velice často používaly převážně vysokoosmolární k.l., jejichž rizikovost je mnohem vyšší než dnes běžně pou-

žívaných k.l. nízkoosmolárních či izoosmolárních. Jak již bylo zmíněno, i vlastní definice se několik let utvářela a měnila, takže srovnatelnost výsledků při použití různé definice CI-AKI je jen omezená. Sledované populace jsou napříč studiemi velice rozmanité, existuje velké množství různých protektivních režimů, které byly a jsou srovnávány a velmi často se značně liší i sledované cíle (pouze vznik CI-AKI nebo i „tvrdší“ cíle, tedy mortalita). Výsledky posledních let také ukazují, že hlavní riziko je třeba vidět jen u intraarteriálního podávání k.l., tedy nejčastěji u selektivních koronarografií (SKG) a digitálních subtrakčních arteriografií (DSA), často prováděných současně s intervencemi na tepeném řečišti. Jako hlavní kámen úrazu se ukazuje u převážné části studií absence kontrolní skupiny. Většinou jsou totiž srovnávány různé protektivní režimy mezi sebou, ale chybí kontrolní skupina

pacientů bez podání k.I., která by jasně případnou efektivitu protektivního režimu prokázala. Tyto všechny faktory dost možná zkreslily správnou interpretaci výsledků dosud provedených studií a ukazují se, že výskyt CI-AKI je pravděpodobně přeceňován. Objevují se proto i otázky, zda vůbec CI-AKI jako takové existuje (5–8). Ve studiích lze totiž málokdy vyloučit i jiné možné příčiny, které se mohly na AKI podílet minimálně stejnou měrou, jako podání k.I. Většinou se obviňují další přidružené diagnózy, závažnost celkového stavu jako takového, hemodynamická nestabilita, sepse či jiný možný nefrotoxický inzult.

Řada informací o CI-AKI je získávána analýzou velkých databází s údaji o hospitalizacích zejména v USA. To je samozřejmě zatíženo specifiky tamního zdravotnického systému i retrospektivním charakterem studií, ale přínos tato data nepochybně mají. Například u nemocných hospitalizovaných v roce 2009 v nemocnicích přispívajících do databáze NIS (National Insurance System) v USA (jedná se o téměř 6 milionů hospitalizací ve více než 1000 nemocnicích a 45 státech), se ukázala řada překvapivých informací (8). Výskyt AKI se u pacientů bez ohledu na podání k.I. totiž významně nelišil a byl relativně nízký (5,6 v.s. 5,5 %, $p = 0,51$). Při sledování faktorů a komorbidit, u kterých se souvislost s vyšším rizikem CI-AKI předpokládá, se jako nejvýznamnější ukázala akutní pankreatitis, kdy bylo riziko rozvoje CI-AKI 2x větší než bez podání k.I. Ostatní diagnózy jako sepse, pneumonie nebo močové infekce byly sice spojené s vyšším rizikem rozvoje AKI po podání k.I., ale rozdíl nebyl tak nápadný. Na první pohled možná trochu překvapivě ukázala tato analýza nižší výskyt AKI po podání k.I. u nemocných s chronickým srdečním selháním a akutním koronárním syndromem. Nicméně pokud si uvědomíme, že v tomto konkrétním případě bylo podání k.I. vázáno nejčastěji na proceduru selektivní koronarografie, na kterou navazovala léčebná koronární intervence, je asi dobře akceptovatelné, že tento léčebný zásah zlepšil prognózu nemocných a podání k.I. se mohlo stát spíše protektivním než rizikovým faktorem. Jiným vysvětlením je hypotéza odpovídající „selection bias“ – tedy, že nemocného, u kterého vnímáme vysoké riziko AKI, jednoduše ke kontrastnímu vyšetření neindikujeme. Pak skupinu bez podání k.I. tvoří mnohem rizikovější pacienti s vyšší incidencí AKI jen z principu své

polymorbidity. Autoři této práce celkem podrobně diskutují na téma, jak vysvětlit tyto výsledky získané retrospektivní analýzou a tím pádem zatížené řadou bias. Shoda panuje v tom, že incidence CI-AKI je relativně nižší oproti výsledkům ze starších studií a že koncepce prospektivní randomizované studie, která by skutečnou incidenci CI-AKI prokázala, je velice komplikovaná.

Zajímavá analýza velké elektronické databáze s více než 30 000 pacienty otištěná v roce 2008 v časopise American Journal of Radiology ukazuje, že i bez podání k.I. dochází u více než poloviny nemocných během prvních 5 dní hospitalizace k vzestupu sérového kreatininu o 25 % a u více než dvou pětín k vzestupu o 44 $\mu\text{mol/l}$ v absolutních hodnotách (9). Všichni tito nemocní tedy splňují definici CI-AKI, aniž by ale kontrastní vyšetření podstoupili. To nepřímou ukazuje na existenci jiných faktorů, které mají na tuto dynamiku renálních funkcí vliv a současně výrazně limituje interpretaci a analýzu pouze retrospektivních dat. Přínosnější jsou tedy práce, ve kterých je k dispozici kontrolní skupina. Problém je ten, že se velká část takových prací týká CT vyšetření, a tedy intravenózního podání k.I., u kterých se riziko podání prakticky již neuznává. Intraarteriální podání k.I. a jeho riziko stran vzniku AKI popisuje práce Caspiho a spoluautorů (10). Srovnávají dvě skupiny se STEMI – skupinu léčenou primární perkutánní koronární intervencí (pPCI) a skupinu léčenou fibrinolýzou (FL). Obě skupiny jsou dobře srovnatelné v základních charakteristikách. Studie probíhala téměř 15 let, a proto v souladu s v té době zavedenými postupy byla zpočátku větší část nemocných léčena FL a teprve postupně během let začala převažovat léčba pPCI. Incidence AKI byla 12,1 % a 10,3 % resp. a rozdíl nebyl statisticky významný. Jako rizikové faktory zvyšující riziko vzniku AKI se ukázaly vyšší věk, nižší glomerulární filtrace (GFR), přítomné srdeční selhání a hemodynamická nestabilita. Podání k.I. jako takové významným rizikovým faktorem nebylo.

To je několik prací, které vedou k zamyšlení, do jaké míry je naše obava z kontrastního poškození ledvin úměrná jeho reálnému riziku. Ve světle výsledků z posledních let a po kritickém náhledu na výsledky z dřívější doby lze připustit, že riziko vzestupu sérového kreatininu existuje. Že by tento vzestup příčinně souvisel s podáním k.I., na to data a podklady nemáme. I proto se dnes nově vyskytuje termín CA-AKI, tedy s kontrastem asociované akutní poško-

zení ledvin, které aktuální situaci našich znalostí na toto téma popisuje nejpřesněji. Různé nefroprotektivní režimy pak spíše nepůsobí izolovaně na podání k.I., ale na komplex vlivů a okolností, ve kterých se nemocný v danou chvíli nachází. Tento nový náhled na problematiku jim efekt nefroprotektce úplně neupírá. Ale jedná se o pozitivní ovlivnění přidružených komplikací jako hemodynamická nestabilita, dehydratace, probíhající infekce, eliminace dalších nefrotoxických inzultů.

A jaký je tedy náš aktuální pohled na účelnou nefroprotektci? Na začátku celého procesu je třeba správně identifikovat rizikového nemocného – konkrétně jde o pacienty s preexistující dysfunkcí ledvin, často ve spojení s diabetes mellitus a proteinurií, výše zmíněnou hemodynamickou nestabilitou a obecně nemocné v „kritickém“ stavu. Současně je třeba zdůraznit, že považujeme-li kontrastní vyšetření za indikované, není správné jej z obavy o AKI neprovést. Své opodstatnění může mít nanejvýš určité pozdržení, které využijeme ke stabilizaci nemocného. Hlavním pilířem nefroprotektce je optimální hydratace. Tento postup podporují zejména výsledky studie POSEIDON (Prevention of Contrast Injury with Different Hydration Strategies) (11). Velice elegantně designovaná studie, která tzv. „cílenou“ hydrataci řídila podle enddiastolického tlaku v levé komoře srdeční (LVEDP). Zaměřila se na rizikové pacienty (CKD 3 a méně + další rizikový faktor) přicházející k elektivní SKG. Výsledky ukázaly, že cíleně hydratovaná skupina nemocných měla významně nižší incidenci AKI, aniž by byla zatížena vyšším výskytem možných komplikací z hyperhydratace. V tomto směru tedy podporovala aktivní přístup k hydrataci na rozdíl od studie AMACING, která o několik let dříve doporučovala spíše přístup zdrženlivější (12). V této práci totiž pasivní přístup bez hydratace nebyl horší než hydratování, a navíc skupina s vyšší zátěží tekutinami vykazovala také vyšší výskyt kardiální insuficience. Díky preciznímu designu a metodice s objektivizací cílené hydratace ale můžeme považovat výsledky studie POSEIDON za pádnější a individualizovanou hydrataci jako prevenci AKI doporučit.

Na rozdíl od hydratace nemáme pro většinu dalších, v minulosti používaných nefroprotektivních přístupů, dostatečnou evidenci. Týká se to hlavně N-acetylcysteinu, bikarbonátu, statinu, ale

i případného vysazování metforminu, ACEi či sartanů (13–16). Určitou nevýhodou je skutečnost, že máme k dispozici velice málo studií a dat o pacientech s pokročilou chronickou dysfunkcí ledvin (CKD), a to stadia CKD 4 a CKD 5 (17, 18). Proto nelze zcela jednoznačně a univerzálně přenést veškeré závěry i na tuto skupinu pacientů. Přesto si můžeme dovolit s určitou individualizací doporučení akceptovat a v aktivitě celého nefroprotektivního přístupu zohlednit hlavně zbytkovou diurézu a kardiální kondici nemocného.

Základní stručná doporučení týkající se péče o nemocné před intraarteriálním kontrastním vyšetřením jsou na našem pracovišti následující:

- Rizikový nemocný = $GFR < 0,5 \text{ ml/s}$ nebo $GFR < 0,75 \text{ ml/s}$ + další rizikový faktor (oběhová nestabilita, sepse, diabetes mellitus, nefrotická proteinurie, srdeční selhání, mnohočetný myelom).
- Eliminace nefrotoxických a rizikových látek = v lůžkové nemocniční péči nejčastěji nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidová antibiotika. Naopak zavedenou medikací ACEi/ARB, metformin, diuretikum není nutné vysazovat.
- Pokud nejsou kontraindikace a je časový prostor, je u pacienta s výše definovaným rizikem vhodná parenterální tekutinová volumexpanze. Provádíme balancovaným krystaloidním roztokem (např. Plasmalyte) v dávce 1 ml/kg/hod. 6–12 hod. před plánovaným vyšetřením a 6–12 hod. postprocedurálně. Míru hydratace individualizujeme dle klinického stavu a kardiálních funkcí.
- Pro podávání jakékoliv jiné „nefroprotektivní“ medikace (N-acetylcystein, statin...) či post-procedurální hemodialýzy nejsou v současné době žádné přesvědčivé důkazy.
- Používané kontrastní látky jsou výhradně nízkosmolární, méně často izosmolární a běžný nefroprotektivní přístup ze strany radiologa je použití co nejmenšího objemu (objem je zaznamenáván).

- U rizikových nemocných je s odstupem 48–72 hod. vhodná laboratorní kontrola renálních funkcí, v případě potřeby dle klinického úsudku i později. Při nejasnostech je k dispozici konzultace nefrologa.

Závěr

Po přehodnocení a revizi studií zabývajících se CIN a CI-AKI si v posledních letech formujeme nový pohled na tuto problematiku. Dříve jsme pravděpodobně přeceňovali výskyt i příčinnou souvislost poškození funkce ledvin s předchozím podáním kontrastní látky. Současná data ukazují, že hlavně optimální stav hydratace je nejúčinnějším preventivním opatřením a významnější nebezpečí hrozí jen velmi malé skupině nejrizikovějších nemocných. Na studii, která by svým designem pomohla odpovědět na klinickou otázku, zda skutečně existuje nefrotoxicita k.l., zatím stále čekáme. Do té doby se zdá správnější novější a popisné označení CA-AKI, tedy s kontrastem asociované akutní poškození ledvin.

LITERATURA

1. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954; 150(4): 297–302.
2. Brodwall EK, Knutsen SB, Myhre JR. Acute renal failure following intravenous pyelography in case of myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1956 Dec 31; 156(4): 263–266.
3. Berlyne N, Berlyne GM. Acute renal failure following intravenous pyelography with hypaque. *Acta Med Scand.* 1962 Jan; 171: 39–41.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.* 2012; 2(Suppl): 1–138.
5. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24: 169–175.
6. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? *Radiology.* 2015 Dec; 277(3): 627–632.
7. Benjamins S, Yakar D, Slart RHJA, Sanders JF, Pol RA. The fear for contrast-induced nephropathy in kidney transplant recipients: time for a paradigm shift? *Transpl Int.* 2018 May 15.
8. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb; 28(2): 653–659.
9. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Aug; 191(2): 376–382.
10. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abargel E, et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 24; 6(6).
11. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 May 24; 383(9931): 1814–1823.
12. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Apr 1; 389(10076): 1312–1322.
13. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011 Sep 13; 124(11): 1250–1259.
14. Weisbord SD, Gallagher M, Palevsky PM. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15; 378(7): 603–614.
15. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, et al. Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2008; 40(3): 749–755.
16. Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol.* 2010 Feb 1; 105(3): 288–292.
17. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013 Sep; 268(3): 719–728.
18. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014 Dec; 273(3): 714–725.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice v Plzni

Inhibitory kontrolních bodů (ICIs) jsou monoklonální protilátky s imunomodulačním účinkem, které blokují brzdné mechanismy aktivace T buněk. Léčba ICIs je schválena k terapii řady nádorových onemocnění a u části pacientů byla prokázána signifikantně lepší odpověď na léčbu a delší přežití. Tato terapie vede k upregulaci imunitního systému s výsledným efektem na protinádorovou imunitu. Důsledkem je i rozvoj imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE), které jsou poměrně časté, mohou postihnout jeden nebo více orgánů a mohou být i život ohrožující. Péče o pacienta s irAE je komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup k zajištění rychlé diagnózy irAE a optimální léčby. V článku jsou stručně shrnuty nejčastější a nejzávažnější nežádoucí účinky ICIs a jejich léčba.

Klíčová slova: inhibitory kontrolních bodů, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, léčba.

Immune-related adverse events associated with immune check-point inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies with immunomodulatory properties, that blocks inhibitors of T cells activation and function. ICIs are approved for treatment of select cancers and have shown survival benefit in some patients for more than 5 years. These therapies upregulate the immune system to enhance antitumor responses. As a consequence, they can cause immune-related adverse events (irAE) that are frequent, can affect one or more organs, can be serious, and on occasion lifethreatening. The management of these adverse events is complex, and requires a multidisciplinary approach to ensure prompt diagnosis and optimal management of these complications. This article reviews shortly the clinical manifestations and management of the most common and severe adverse events.

Key words: immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, management.

Úvod

Možnosti imunoterapie nádorových onemocnění se v posledních letech rozšířily díky úspěchu nových terapeutických strategií, mezi něž patří zejména léčba inhibitory kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors – ICIs), které představují novou modalitu imuno-onkologické léčby. Kontrolní body jsou molekuly, které se za fyziologických okolností uplatňují v normální imunologické odpovědi v prevenci vzniku autoimunitních onemocnění a udržení buněčné tolerance (1). V roce 2011 byla registrována protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ipilimumab

ab pro terapii maligního melanomu. V dalších letech se do centra zájmu dostaly i protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed death-1) a proti jeho ligandu PD-L1 (1, 2).

Využití těchto léků znamenalo průlom v léčbě solidních a některých hematologických nádorů, protože u některých pacientů s diseminovaným nebo refrakterním onemocněním lze pomocí inhibitorů kontrolních bodů navodit dlouhodobě kompletní remisi. Výhodou těchto léků je i jejich poměrně univerzální využití, a proto jsou nyní ICIs schváleny pro léčbu pokročilých forem onkologických onemocnění, včetně melanomu,

nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic a renálního karcinomu, Hodgkinova lymfomu, karcinomu hlavy a krku a uroteliálního karcinomu, přičemž další indikace lze očekávat (1–3). Blokátory kontrolních bodů jsou monoklonální protilátky s imunomodulačním účinkem, které blokují inhibitory aktivace a funkce T-lymfocytů (1). Je využívána blokáda inhibiční molekuly cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4, ipilimumab, tremelimumab) nebo receptoru programované buněčné smrti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a jeho ligandu (PD-L1, avelumab, durvalumab, atezolizumab). CTLA-4 (CD 152) je proteinový receptor, který se nachází na povrchu T-buněk

a po aktivaci buňky je zvýšeně exprimován na její plazmatické membráně. Po vazbě na kostimulační molekuly (CD80 a CD86) na membráně dendritických buněk je spuštěna inhibiční reakce s výsledným útlumem aktivace T-lymfocytů. Jeho blokáda protilátkou umožňuje dlouhodobou aktivaci a proliferaci T-lymfocytů a v ideálním případě i napadení a destrukci nádorových buněk aktivovanými cytotoxickými T-lymfocyty (1, 2). PD-1 je receptor nacházející se na povrchu T-buněk. PD-1 funguje jako negativní regulátor imunitního systému, zabraňuje aktivaci T-lymfocytů inhibičními kinázovými signálními cestami (1). Zatímco CTLA-4 ovlivňuje aktivitu T-buněk zejména v časně fázi jejich aktivace, PD-1 se uplatňuje v pozdější efektorové fázi zaměřené proti tkáni či nádoru. PD-1 váže dva ligandy: PDL-1 a DL-2. Oba ligandy inhibují proliferaci buněk, produkci cytokinů a buněčnou adhezi. Signalizace přes PD-1 tlumí funkci T-buněk v periferních tkáních, vede k apoptóze antigen specifických T-lymfocytů a naopak tlumí apoptózu supresorových T-lymfocytů. Za fyziologických podmínek působí proti rozvoji autoimunitních reakcí a excesivní reakce na patogenní podněty. V současnosti jsou v terapii onkologických pacientů rovněž využívány kombinace imunoterapeutických léků nebo kombinace anti-PD-1/PDL-1 s klasickými cytostatiky (1, 2). Unikátní mechanismus účinku těchto léků je doprovázen i novými typy imunitně podmíněných nežádoucích příhod, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním – tzv. imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune related adverse events – irAE). Mezi orgány nejvíce postižené autoimunitní reakcí patří střeva, muskuloskeletální systém, kůže, endokrinní orgány, játra a plíce. Léčba ICIs rovněž může aktivovat již léčená nebo latentní autoimunitní onemocnění (1, 3). Vzhledem k vysoké četnosti irAEs – procento nemocných s těmito komplikacemi se pohybuje mezi 5–40 %, je nutná edukace pacienta, rodinných příslušníků i lékařů prvního kontaktu, kteří se běžně s těmito pacienty setkávají (2–4).

Bylo navrženo několik možných mechanismů vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků ICIs:

- zvýšená T-buněčná aktivita zaměřená proti antigenům na nádorových i zdravých buňkách,
- nárůst hladin preexistujících autoprotilátek a zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů,

- komplementem mediováný zánět v důsledku vazby CTLA4 inhibitoru na CTLA-4 exprimované na zdravé tkáni (5).

Autoimunitní nežádoucí účinky jsou podobné mezi jednotlivými ICIs, nicméně při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve, jsou častější a závažnější oproti autoimunitním AE asociovanými s léčbou anti-PD-1 a anti-PD-L1 (3).

Závislost mezi autoimunitními nežádoucími účinky a dávkou je potvrzena pro léčbu anti-CTLA-4, nikoli pro anti-PD-1 a anti-PD-L1. Nejvyšší riziko vzniku irAE je při kombinaci imuno-onkologických léků (3).

Zatímco sporadická autoimunitní onemocnění se vyvíjejí měsíce nebo roky, je frekvence irAE při léčbě ICIs největší během prvních 12 týdnů léčby, ale byly zaznamenány i po 6 měsících po ukončení terapie ICIs (1, 2). Byla vypracována doporučení, jak při podezření na irAE nežádoucí účinek hodnotit a jak postupovat (stupně toxicity jsou v souladu s National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Verze 3.0-NCI-CTCAE v3) (tabulka 1). Stupeň toxicity rovněž podmiňuje rozhodnutí o případném přerušení nebo ukončení imunoterapie (tabulka

2). Zásadním krokem je časně zahájení systémové terapie glukokortikoidy v rozmezí dávek 0,5 mg/kg (mírné nežádoucí účinky) až 1–2 mg/kg v případě závažných, vysazování kortikoidů má probíhat po dobu minimálně jednoho měsíce (2). K recidivám nežádoucích účinků po vynechání kortikoterapie dochází přibližně v 10 % s nutností hospitalizace v 5 % (monoterapie anti-PD-1) či až v 36 % (kombinace ICIs) (6). V případě nedostatečné odpovědi na glukokortikoidy je indikována specifická imunosupresivní léčba AE, např. infliximabem, methotrexátem nebo mykofenolátem (2). Systémová léčba glukokortikoidy pravděpodobně nevede ke snížení protinádorového potenciálu imunoterapie ICIs (7).

Imunitně podmíněná kolitida a průjem

Vyskytuje se u přibližně 25 % pacientů léčených ipilimumabem, asi u 5 % pacientů léčených anti-PD-1/PD-L1 monoterapií a velmi často u kombinací ICIs (3). Typické příznaky zahrnují vodnatý průjem, který se vyskytuje u více než 90 % postižených pacientů, dále dyspepsie, gastrointestinální obtíže dolního typu a krvácení, které se vyskytuje až u 20 % pacientů. Opožděná léčba

Tab. 1. Stupně toxicity ICIs podle NCI-CTCAE v.4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0) (podle 2)

Stupeň toxicity dle NCI-CTCAE v.4.0	Vstupní vyšetření a léčba	Další postup a follow-up
Stupeň 1	pokračování v léčbě s imunoterapií ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresivní onemocnění) ■ symptomatická léčba	častější monitorace ■ při zhoršení: viz stupeň 2–4
Stupeň 2	přerušení léčby s imunoterapií ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresivní onemocnění) ■ symptomatická léčba ■ pokud není do týdne zlepšení, tak zvážit p.o. kortikoidy (prednison 0,5–1 mg/kg/den)	při zlepšení do stupně 1 nebo baseline ■ v případě nasazení kortikoidů jejich pomalé vysazování (po dobu 1 měsíce) ■ pokračování v léčbě s imunoterapií (možné při dávce prednisonu 10 mg/den a méně) ■ zvážit kontroly u specialisty dle povahy ir-AE
Stupeň 3–4	většinou trvalé ukončení léčby s imunoterapií ■ zvážet hospitalizaci ■ vyloučení jiné příčiny (infekce, polékové, progresivní onemocnění) ■ symptomatická a podpůrná léčba ■ kortikoidy i.v. (methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2x denně) nebo p.o. (prednison 1–2 mg/kg/den)	při zlepšení do stupně 1 nebo baseline, kontrola symptomů ■ pomalé vysazování kortikoidů, min. po dobu 1 měsíce ■ pokračování v léčbě s imunoterapií je možné zvážit jen u vybraných toxicit stupně 3 (např. kožní exantém) ■ kontroly u specialisty dle povahy ir-AE ■ při nezlepšení – přidání dalšího imunosupresiva (infliximab, mykofenolát mefetil)

může vést k těžké dehydrataci nebo střevní perforaci (3). Mírnou až středně závažnou kolitidu (4–6 stolic denně oproti výchozí hodnotě) lze většinou zvládnout řízenou rehydratací a antidiarhoiky, s event. přerušáním imuno-onkologické léčby na 5–7 dní (2). Těžké průjem (> 6 za den), nebo mírné až středně závažné případy, které přetrvávají po dobu delší než 5–7 dní vyžadují vysoké dávky glukokortikoidů (1–2 mg/kg/den). Intravenózní podávání glukokortikoidů za hospitalizace by mělo být zváženo zejména u pacientů s vážnou nebo trvalou bolestí břicha, známkami peritoneálního dráždění, teplotami, dehydratací, elektrolytovou nerovnováhou nebo velmi častými stolicemi (> 7 za den). V těchto případech je třeba konzultovat gastroenterologa, vyloučit střevní perforaci, ileus, sepsi i jinou etiologii kolitidy (klostridium, cytomegalovirus) (2–4). Kolonoskopie s biopsií s nálezem intraepiteliálních neutrofilů a zvýšenou apoptózou krypt a žláz může podpořit diagnózu kolitidy asociované s ICIs. V případech nedostatečného efektu 3 až 5denní léčby glukokortikoidy nebo relapsu kolitidy při vysazování glukokortikoidů je indikována léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg iv. spolu s parenterální terapií glukokortikoidy (2, 3).

Imunitně podmíněná plicní toxicita

Je potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek a vyskytuje se u 2–5 % pacientů léčených ICIs, častěji při terapii anti-PD-1 protilátkami. Významný rizikový faktor představuje konkomitantní plicní onemocnění (včetně nádorů) (4). Pneumonitida se obvykle manifestuje suchým kašlem, dušností a hypoxií (8). Případy s klinickým obrazem horečky a produktivního kašle jsou vzácné a svědčí spíše pro infekční etiologii obtíží (bakteriální, virová nebo pneumocystová pneumonie). V rámci diferenciální diagnostiky je třeba vyloučit i ev. exacerbaci chronické obstrukční choroby bronchopulmonální nebo sarkoidózu (4). Při klinických obtížích (kašel, dušnost) je doporučeno konzultovat pneumologa, provést RTG plic, případně vyšetření pomocí počítačové tomografie (v typických případech s obrazem denzity mléčného skla – ground glass opacity – nebo zahuštění plicního intersticia), vyloučit infekci a zvážet bronchoskopii s laváží a/ nebo plicní biopsii. Vyšší opatrnost je nutná již u 1. stupně toxicity, od 2. stupně je indikována terapie glukokortikoidy. Toxicita 3. a 4. stupně je důvodem k definitivnímu ukončení léčby (2–4).

Tab. 2. Situace vyžadující trvalé ukončení léčby inhibitory kontrolního bodu (podle 2)

Závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky	Stupeň dle NCI-CTCAE v. 3
Gastrointestinální	
Závažné příznaky (bolest břicha, těžký průjem nebo významná změna počtu stolic, krev ve stolici, gastrointestinální krvácení, perforace)	průjem nebo kolitida stupně 3 nebo 4
Jaterní	
Výrazné zvýšení hladiny AST, ALT nebo celkového bilirubinu nebo příznaky hepatotoxicity	AST nebo ALT > 8x horní hranice normy nebo celkový bilirubin > 5x horní hranice normy
Kožní	
Život ohrožující kožní vyrážka (zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu) nebo výrazně rozšířený pruritus interferující s aktivitami denního života nebo vyžadující lékařskou intervenci	vyrážka stupně 4 nebo pruritus stupně 3
Neurologické	
Nově vzniklá nebo zhoršující se těžká motorická nebo senzorická neuropatie	motorická nebo senzorická neuropatie stupně 3 nebo 4
Jiné orgánové soustavy	
Např. nefritida, pneumonitida, pankreatitida, neinfekční myokarditida	≥ stupeň 3 imunitně podmíněné reakce* ≥ stupeň 2 pro imunitně podmíněné poruchy oka, které nereagují na lokální imunosupresivní terapii

*pacienti s těžkou endokrinopatií (stupeň 3 nebo 4) kontrolovanou hormonální substituční léčbou mohou na této léčbě zůstat

Imunitně podmíněná kožní toxicita

Patří mezi nejčastější irAE a objevují se až u 45 % pacientů léčených ICIs, obvykle se objevují jako první po 3. týdnu léčby s vrcholem v 6. týdnu. Obvyklým projevem je makulopapulózní exantém (20 %) nebo svědění kůže (25 %), vitiligo (které se neléčí), postižení slizniční mukózy či puchýře. Byl popsán vznik nebo exacerbace již existující psoriázy při léčbě všemi ICIs. Kazuisticky byl popsán rovněž rozvoj Sweetova syndromu, bulózního pemphigu, pyoderma gangrenosum a dalších. Asi v 1 % případů pacient vyvine syndrom toxické epidermální nekrolýzy, který je důvodem k ukončení léčby ICIs. Lehčí formy reagují na terapii topickými steroidy a antihistaminiky. Toxicita 3. stupně (exantém s postižením > 30 % povrchu těla) je důvodem k přerušování imunoterapie, zvážení kožní biopsie a zahájení léčby po. nebo iv. glukokortikoidy (prednison 1–2 mg/kg/den, metylprednisolon 1–2 mg/kg/den). U pacientů s toxicitou 4. stupně (exantém > 30 % povrchu těla se závažnými symptomy jako puchýře, ulcerace, nekrózy, trvalé svědění, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza) je nutno ukončit imunoterapii, hospitalizovat na JIP, konzultovat dermatologa, zvážit kožní biopsii a zahájit léčbu parenterálními glukokortikoidy (methylprednisolon 1–2 mg/kg iv. 2x denně) (2).

Imunitně podmíněné endokrinní dysfunkce

Spektrum endokrinopatií při terapii ICIs je poměrně široké a zahrnuje hypofyzitidu, dysfunkce štítné žlázy, a méně často primární adrenální insuficienci, hypogonadismus, a diabetes 1. typu (4). Vyskytují se méně často než kožní a gastrointestinální irAE a jejich nástup je poměrně pozdní (2, 4). Pacienti mají být sledováni kvůli klinickým příznakům a symptomům endokrinopatií a hyperglykemie a kvůli změnám funkce štítné žlázy na začátku a v průběhu léčby a dle potřeby na základě klinického zhodnocení. Hypofyzitida se objevuje častěji u mužů při léčbě anti-CTLA-4 (až 10% incidence, 2–4 měsíce po zahájení léčby) a u kombinované léčby ICIs. Onemocnění probíhá zpravidla pod obrazem adrenální insuficience s hypotenzí, únavností, cefalgemií, nauzeou a zvracením (9). Doporučuje se podávání hydrokortizonu v dávce 10–20 mg ráno a 5–10 mg večer. Léčba glukokortikoidy zpravidla mírní i těžké bolesti hlavy. Akutní adrenální insuficience může být život ohrožujícím stavem a patří mezi toxicity 4. stupně. Klinicky se adrenální krize projevuje hypotenzí, tachykardií, bolestmi břicha, hypoglykemií, hypokalemií, acidózou až šokovým stavem s ohrožením života. V těchto případech je nutná hospitalizace na JIP, podpurné infuze, okamžitá parenterální podání glukokortikoidů s mineralokortikoidní složkou (iv. methylprednisolon 1–2 mg/kg 1–2x denně)

a následně konzultace endokrinologa ohledně hormonální substituce, MRI vyšetření hypofýzy. Léčba ICIs se v těchto případech přerušuje nebo trvale ukončuje. Hypotyreóza se vyskytuje až u 20 % pacientů a je často předcházena asymptomatickou imunitně podmíněnou tyreoiditidou a vyžaduje substituční léčbu hormony štítné žlázy (3). V některých případech se objevuje pouze izolovaná adrenální insuficience (adrenalitis) (2, 4).

Imunitně podmíněná hepatotoxicita (elevece transamináz, hepatitida)

Vyskytuje se při léčbě ICI léčených anti-PD-1/PD-L1 asi u 1 % pacientů, podstatně vyšší je výskyt při léčbě anti-CTLA-4 (10 %). U většiny pacientů se jedná pouze o laboratorní abnormality, méně často se objevují obtíže charakteru zvýšené únavnosti, nauzey, s rozvojem ikteru, svědění kůže a edémů (10). Při mírných elevacích transamináz (< 3násobek normy) a bilirubinu < 1,5násobek normy) se imunoterapie nepřerušuje, od 2. stupně toxicity (zvýšení transamináz > 3násobek normy a bilirubinu > 1,5násobek normy) je doporučeno krátkodobé přerušení (5–7 dní) imunoterapie s dovyšetřením etiologie (vyloučit infekční příčinu, odebrat protilátky proti antinukleárnímu a antimitochondriálnímu antigenu) a v případě přetrvávání nebo zhoršení jaterních testů zahájení léčby p.o. glukokortikoidy v dávce 0,5–1 mg/kg prednisonu/ekvivalentu (2, 4). Léčba vyšších stupňů toxicity spočívá v přerušení nebo trvalém ukončení imunoterapie a podávání vysokých dávek parenterálních glukokortikoidů, v případě rezistentních forem i imunosupresivní léčby (mykofenolát mofetil). Případy fulminantního jaterního selhání jsou vzácné a zpravidla odpovídají na podávání iv. imunoglobulinů a antithymocytárního globulinu (2, 3).

Imunitně podmíněná myokarditida

Myokarditida se vyskytuje pouze u asi 1 % pacientů léčených ICI, často v kombinaci se současně probíhající myositidou. Průběh myokarditidy může zahrnovat nefulminantní i fulminantně probíhající formy, přičemž fulminantní průběh byl zaznamenán nejčastěji v prvním měsíci po zahájení léčby ICI. Pacienti s myokarditidou jsou

nevýkonní, zvýšeně unavení, dušní, s bolestmi na hrudi charakteru hrudního dyskomfortu (ostrá píchavá bolest s vazbou na dýchání, svírání), laboratorně s elevací kardiocystických enzymů. Na EKG se mohou objevit pouze nespecifické změny ST-úseků, nízká voltáž QRS komplexů, AV blokády různého stupně, komorové arytmie (11). Je nutná monitorace těchto pacientů, echokardiografické (popřípadě i MRI vyšetření) a provedení koronarografie (SKG) k vyloučení koronární ischemie. Je indikováno přerušení imunoterapie a rychlé zahájení léčby glukokortikoidy v dávkách 1 mg/kg metypredisonu (3).

Imunitně podmíněná neurotoxicita

Projevy neurotoxicity při terapii ICI jsou vzácné (< 1 %), ale mohou zahrnovat závažná onemocnění jako syndrom Guillain Barré, myastenii gravis a encefalidu (12). U pacientů s encefalitidou může dominovat zmatenost či meningeální symptomy. Syndrom Guillain Barré i myastenii gravis vyžadují promptní specifickou léčbu (iv. imunoglobuliny, plazmaferézu, terapii vysokými dávkami glukokortikoidů). Je indikováno provedení lumbální punkce, má být vyloučena infekční příčina encefalitidy. K léčbě jsou opět doporučovány vysoké dávky glukokortikoidů, event. antibiotická léčba, dokud trvá podezření na možnou infekční etiologii encefalitidy (3). Nově vzniklá nebo zhoršující se motorická nebo senzorická neuropatie je důvodem k ukončení imunoterapie (2).

Imunitně podmíněné muskuloskeletální nežádoucí účinky

Zahrnují celé spektrum revmatických projevů, od nespecifických muskuloskeletálních obtíží, lumbagií a atalgií až k projevům revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, vaskulitidy a poly(dermato)myositidy. Nejvíce popsanych případů myositidy je spojeno s léčbou nivolumabem (13). Existují i ojedinělá kazuistická sdělení s popisy pembrolizumabem indukované sklerodermie (14). V případech muskuloskeletální bolesti I. stupně postačuje léčba nesteroidními protizánětlivými léky, event. s eskalací do nízkých dávek prednisonu 10 mg, dokud nedojde ke zlepšení. U refrakterních nebo progresivních případů i přes léčbu steroidy by měla být zvážena další imunosupresivní léčba, včetně použití TNF inhibitorů nebo methotrexátu (3).

Imunitně podmíněná toxicita kombinační léčby anti-PD-1 a anti-CTLA-4

Kombinační léčba ICIs je spojena se signifikantně vyšší četností nežádoucích účinků, v klinických studiích se výskyt závažných nežádoucích účinků 3.–4. st. pro kombinaci nivolumab a ipilimumab pohyboval kolem 50 %, přičemž nejčastěji byly zastoupeny projevy hepatotoxicity (19 %) a gastrointestinální toxicity (5 %). Řada vážných projevů toxicity však splňovala jen laboratorní kritéria NCI-CTCEA. Při kombinační léčbě nebyla zaznamenána žádná nová toxicita (2, 4).

Fatální průběh imunitně podmíněných nežádoucích účinků

V loňském roce byla provedena analýza nežádoucích účinků ICI s fatálním průběhem. Bylo využito dat z farmakovigilanční databáze WHO Vigilyze z let 2009–2018. Ze 193 reportovaných úmrtí při léčbě anti-CTLA-4 bylo 70 % v souvislosti s kolitidou, zatímco pacienti léčení anti-PD-1/PD-L1 umírali častěji na pneumonitidu (333 [35 %]), hepatitis (115 [22 %]), a neurotoxické nežádoucí účinky (50 [15 %]). Při kombinaci anti-PD-1 a CTLA-4 byla úmrtí nejčastěji spojena s kolitidou (32 [37 %]) a myokarditidou (22 [25 %]). Obecně je nejvyšší riziko úmrtí spojeno s myokarditidou, ze 131 reportovaných případů skončilo 52, tj. 39,7 %, fatálně. Riziko úmrtí roste časně po zahájení léčby a je vyšší při kombinované léčbě ICIs (15).

Nezanedbatelná jsou i rizika spojená s imunosupresivní léčbou imunitně podmíněných nežádoucích účinků. S léčbou je spojené signifikantní riziko vzniku oportunních infekcí, jako je pneumonie způsobená *Aspergillus fumigatus*, cytomegalovirová hepatitida a pneumocystová pneumonie (16, 17). Vzhledem k tomuto potenciálnímu riziku oportunních infekcí je vhodné u pacientů léčených dávkou glukokortikoidů odpovídající 20 mg prednisonu denně nebo ekvivalentu po dobu nejméně 4 týdnů zvážit profylaxi infektu *Pneumocystis jirovecii* s trimetoprim-sulfamethoxazolem (18).

Závěr

Použití inhibitorů kontrolních bodů je ve vysoké míře zatíženo výskytem imunitně podmíněných nežádoucích účinků, které vyplývají z jejich mechanismu účinku s variabilní klinic-

kou manifestací a závažností. Toxicita se liší mezi CTLA-4 inhibitory a PD-1/PD-L1 inhibitory, signifikantně nejvyšší je v případě kombináčn

hypofyzitida, hypotyreóza, insuficience nadledvin), hepatotoxicita (elevace transamináz, hepatitida) a pneumonitida. U stejného pacienta se může vyvinout více irAE. Ačkoliv je poměrně dobře znám počátek a délka trvání irAEs u jednotlivých typů toxicity, není jasný

bezpečný interval od ukončení léčby a nejsou známy prediktivní biomarkery pro jejich výskyt. Pro léčbu nežádoucích účinků se kromě spolupráce onkologa s příslušnými specialisty jeví jako zásadní časné zahájení léčby steroidy, popřípadě jinými imunosupresivy.

LITERATURA

1. Büchler T. Imuno-onkologická léčba inhibitory kontrolních bodů. *Acta medicae* 2019; 1: 80–82.
2. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol* 2015; 8 28(Suppl4): 4S103–4S114.
3. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018 Oct 23; 320(16): 1702–1703.
4. Noha AW, Alshawwa A, Suarez-Almazor ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. In: Naing, J, Hajar (eds.). *Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology* 995.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 158–168.
6. Shoushtari AN, Friedman CF, Navid-Azarbaijani P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma. *JAMA Oncol*. 2018; 4(1): 98–101.
7. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7): 785–792.
8. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(7): 709–717.
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 4078–4085.
10. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018; 38(6): 976–987.
11. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018; 391(10124): 933.
12. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 210–225.
13. Pundole X, Sarangdhar M, Suarez-Almazor ME. Rheumatic and musculoskeletal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: data mining of the US Food and drug administration adverse event reporting system. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77(Suppl 2): 147.2–148.
14. Barbosa NS, Wetter DA, Carylin M, et al. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(7): 1158–1163.
15. Wang YD, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12): 1721–1728.
16. Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD, Chapman PB, et al. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer* 2014; 18(2): 19.
17. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, Smart J, Faria V, Ottensmeyer C. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumocystis pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology* 2015; 4(10): e1040218–e1040218.
18. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 1. 2018, December 1, 2017. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv

Jana Gregorová^{1, 2}, Petra Holečková^{3, 4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴1. lékařská fakulta UK, Praha

Léčiva jsou často přehlížena jako příčina sekundární hypertenze. Nesteroidní antiflogistika – podávaná pravidelně delší dobu, pohlavní hormony ve vyšších dávkách než substitučních, imunosupresiva – cyklosporin, antidepresiva – venlafaxin, glukokortikoidy, mineralokortikoidy samotné, i léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, a některá antineoplastika jsou spojována s elevací tlaku krve. Ve sdělení bude hlavně zaměřena pozornost na mechanismus, kterým blokátory cesty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru zasahují do regulace tlaku krve.

Klíčová slova: hypertenze, léčiva, nežádoucí účinek, mechanismus účinku.

High pressure as a side effect of drugs

Drugs are often overlooked as the cause of secondary hypertension. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – given regularly for long period, sex hormones – in higher doses than substitution, immunosuppressants – cyclosporine, antidepressants – venlafaxine, glucocorticoids, mineralocorticoids themselves, and drugs that lead to their excess, and some antineoplastics are associated with blood pressure elevation. The main focus of the paper will be on the mechanism by which vascular endothelial growth factor pathway blockers interfere with the regulation of blood pressure.

Key words: hypertension, drugs, side effect, mechanism of action.

Úvod

Většina pacientů, u kterých je při vyšetření zjištěna hodnota systolického tlaku krve > 160 a/nebo diastolického > 100 mmHg, nebude mít v anamnéze záznam o poškození cílových orgánů. Pokud nedošlo k jejich akutnímu poškození, mohou pacienti prezentovat jiné obtíže a zvýšený tlak krve (TK) může představovat akutní rozpoznání chronické hypertenze. Klasifikace TK podle měření v ordinaci je uvedena v tabulce 1 (1). Rychlá diagnostika hypertenze může pomoci předejít závažným komplikacím, jako je intrakraniální krvácení a srdeční selhání.

Léčiva jsou často přehlížena ať už jako vlastní příčina hypertenze nebo příčina destabilizace TK. Proto je nutné věnovat pozornost lékové

anamnéze pacienta, identifikovat možné lékové příčiny a následně vyhodnotit relevantnost nežádoucího účinku. Poléková elevace TK může být zapříčiněna různými mechanismy:

- zvýšený intravaskulární objem v důsledku nepřiměřené hydratace nebo retence tekutin,
- přímá nebo nepřímá aktivace sympatiku,
- přímé ovlivnění cév – vazokonstrikce (2).

Mezi léčiva, která mohou zvýšit TK, patří antidepresiva, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, imunosupresiva, mineralokortikoidy samotné nebo léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, nesteroidní antiflogistika, pohlavní hormony. Při výčtu léčiv nelze opomenout roztoky (emulze), kterými je zajišťována hydratace a nutrice pacienta, substituce iontů

a vitaminů, nebo ve kterých jsou rozpuštěna podávaná léčiva. Neadekvátní tekutinový management vede k nadměrnému zvýšení intravaskulárního objemu se všemi důsledky. V současné době je třeba věnovat zvláštní pozornost také zvýšení TK během léčby inhibitory angiogeneze u pacientů s nádory (3).

Ve sdělení bude diskutován zejména mechanismus, kterým antineoplastika zasahují do regulace TK. U ostatních skupin léčiv jsou uvedeny jen základní informace, nicméně např. ovlivnění krevního tlaku glukokortikoidy a mineralokortikoidy by si zasloužilo podrobnější sdělení v samostatném článku.

Skupiny léčiv jsou řazeny podle abecedy nikoli podle mechanismu účinku.

Antidepresiva

Ovlivnění tlaku krve závisí na tom, na jaké mediátory a na jaké receptory antidepresivum působí a v jaké je podáváno dávce. Příčinou elevace tlaku krve je pravděpodobně jejich noradrenergický efekt (2). Tricyklická antidepresiva (TCA) mohou vést k hypertenzi 1. nebo 2. stupně, viz tabulka 1. Nicméně zástupci této skupiny antidepresiv neovlivňují jen zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, ale mají další účinky např. anticholinergní, antihistaminové a alfa-1 lytické, které modulují celkový dopad na kardiovaskulární systém a na výsledný TK. V hodnocení souvislosti hypertenze s danou medikací je důležitá velikost podávané dávky antidepresiva. Dávkování používané k řešení nepsychiatrických symptomů např. v paliativní medicíně nebo v terapii neuropatické bolesti je daleko nižší, než jaké je běžné v psychiatrických indikacích, takže výskyt tohoto nežádoucího účinku nebude dominantní. Co uvádějí u TCA souhrny údajů o přípravcích (SPC), které jsou součástí rozhodnutí o registraci a které slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací? U amitriptylinu, dosulepinu, klomipraminu a maprotilinu (antidepresivum s tetracyklickou strukturou, ale vlastnostmi podobnými TCA) není hypertenze jako nežádoucí účinek vůbec uvedena, u nortriptylinu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek méně častý (tj. s incidencí 1/1000–1/100), u imipraminu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek velmi vzácný (tj. s incidencí < 1/10 000) (4). Riziko elevace TK a tachykardie při podávání mirtazapinu je velmi malé, uvádí se, že pravděpodobnost výskytu je o 50 % nižší ve srovnání s tricyklickými antidepresivy (5). Stejně tak moklobemid reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy je bezpečnější a méně problematický než zástupci ireverzibilních inhibitorů, které se nyní již nepoužívají. Vysoké dávky venlafaxinu způsobují hypertenzi u 12,5 % pacientů. Metaanalýza ukázala, že zvýšení TK je výraznější u starších pacientů a u mužů a závisí na dávce (5). Incidence zvýšeného diastolického TK > 90 mmHg byla statisticky a klinicky významná pouze při dávkách nad 300 mg venlafaxinu na den (6).

Antineoplastika

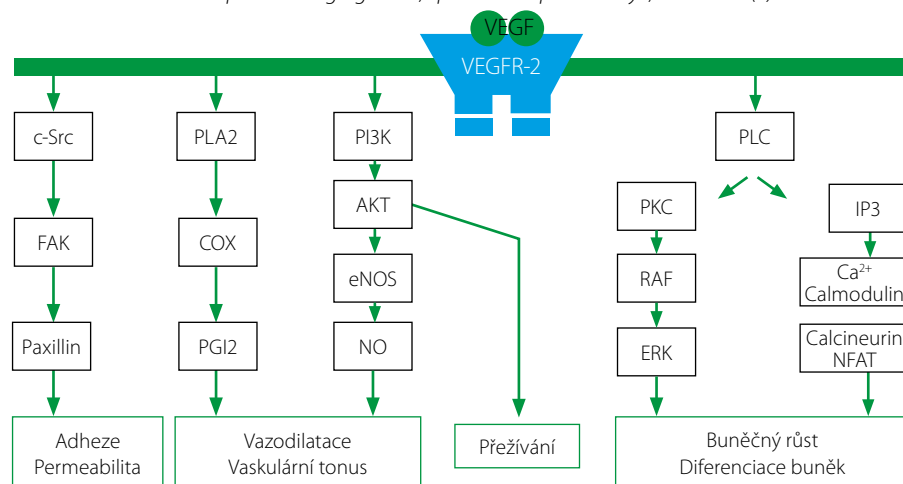
Hypertenze je častým nežádoucím účinkem, který se objevuje při léčbě látkami, kte-

Tab. 1. Klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (podle Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2017) (1)

	Systolický tlak (mmHg)	Diastolický tlak (mmHg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

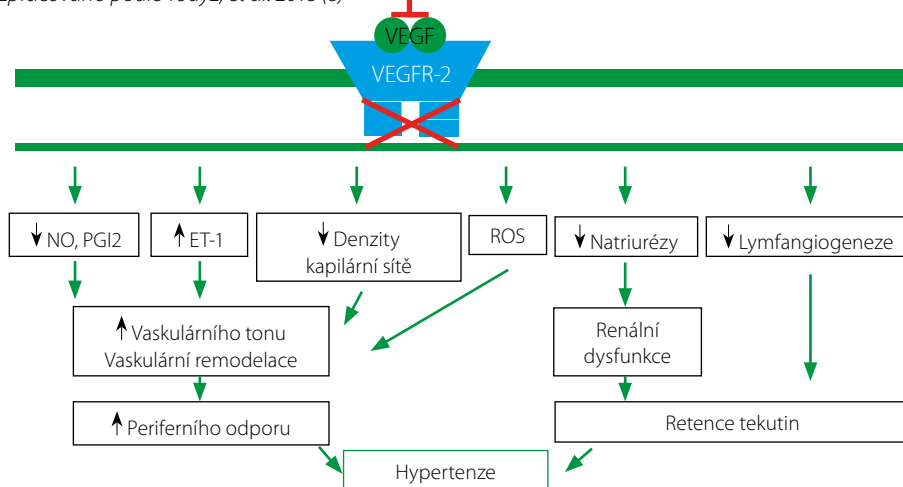
Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba zařadit pacienta do vyšší kategorie

Obr. 1. Místo VEGFR-2 v procesu angiogeneze, zpracováno podle Touyz, et al. 2017 (7)



AKT: proteinkináza B; c-Src: cytoplazmatická tyrozinokináza; COX: cyklooxygenáza; eNOS: endotelální syntáza oxidu dusnatého; ERK: extracelulárně regulovaná kináza; FAK: fokální adhezivní cytoplazmatická kináza; IP3: inositoltrifosfát; NFAT: nukleární faktor aktivovaných T buněk; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyklin; PI3K: fosfatidylinositol-3-kináza; PLA: fosfolipáza A; PLC: fosfolipáza C; PKC: proteinkináza C; RAF: RAF-kináza (kaskáda fosforylací mitogenem aktivované proteinkinázy); VEGF: vaskulární endotelální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endotelální růstový faktor.

Obr. 2. Potenciální mechanismy, které se podílejí na rozvoji hypertenze v důsledku blokády VEGFR-2, zpracováno podle Touyz, et al. 2018 (8)



ET-1: endotelin 1; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyklin; ROS: oxidativní stres; VEGF: vaskulární endotelální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endotelální růstový faktor

ré blokuji cestu vaskulárního endotelálního růstového faktoru (VEGF). Mezi tyto látky patří monoklonální protilátky (aflibercept, bevacizu-

mab) a inhibitory tyrozinokináz (např. axitinib, sorafenib, sunitinib). Monitorace TK a včasná a správná léčba hypertenze musí být nedílnou

součástí léčby. Neléčená hypertenze může vést k předčasnému ukončení léčby.

Vazba VEGF na příslušný receptor (VEGFR) vede k aktivaci tyrozinkinázy. V endoteliálních buňkách jsou lokalizovány hlavně VEGFR-1 a VEGFR-2. Aktivace VEGFR-2 spouští regulační cesty nezbytné pro endoteliální biologii, viz obrázek 1. První z nich je stimulace fosfolipázy C (PLC) a na ní navazující kaskády, které hrají důležitou roli v růstu a diferenciaci buněk. Druhá cesta vede k aktivaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) – proteinkinázy B (AKT), k fosforylaci endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), zvýšené tvorbě oxidu dusnatého (NO) a následné vazodilataci. Třetí – VEGFR-2 zprostředkovaná aktivace cyklooxygenázy (COX) stimuluje produkci vazodilatačního prostacyklinu (7, 8). Další cestou přes cytoplazmatické tyrozinkinázy je ovlivněna adheze a permeabilita. VEGF také inhibuje endoteliální produkci silného vasokonstrikčního endotelinu-1 (ET-1). Fyziologická signalizace VEGF-VEGFR2 udržuje vaskulární tonus vyvážením vazodilatace indukované NO a prostacyklinem a vazokonstrikcí regulované ET-1.

V souvislosti s výše uvedeným – látky, které blokují cestu VEGF, mohou vést ke vzniku hypertenze nebo k destabilizaci TK. Pravděpodobnými mechanismy vzniku hypertenze jsou tedy funkční a strukturální změny v oblasti cév, viz obrázek 2. V důsledku snížení produkce NO a prostacyklinu a zvýšení produkce endotelinu-1 je posílena vazokonstrikce (9). Nelze vyloučit, že klesající aktivita NO odmaskuje aktivitu endogenního ET (7, 8). NO hraje důležitou roli také v regulaci (medulárního) renálního průtoku krve a (tubulárního) vylučování sodíku (10). Renální dysfunkce není počáteční příčinou hypertenze u pacientů léčených inhibitory VEGF, ale inhibice renální NOS spojená se zhoršenou exkrecí sodíku a následně retencí tekutin se může podílet na rozvoji hypertenze (7, 8, 10).

Mezi další změny, ke kterým po podání inhibitorů VEGFR-2 dochází a které se podílejí na zvýšení periferního odporu, patří chronická deplece endoteliálních buněk kapilárního řečiště a postupné snížení hustoty tohoto řečiště – proces, který je nazýván „rarefaction“ (9). Odhaduje se, že pro 5% zvýšení vaskulární rezistence je zapotřebí 40% redukce v oblasti kapilárního řečiště, zdá se velmi nepravděpodobné, že by k tomu došlo v průběhu několika hodin, což však neznamená, že nakonec tyto změny nepřispívají k trvalému zvýšení TK (7, 8).

Incidence hypertenze po podání vybraných účinných látek je shrnuta v tabulce 2. Variabilitu

v incidenci u jednotlivých léčiv lze přičíst různým výběrovým kritériím, které jsou používány v klinických studiích (např. věk zahrnutých pacientů), jakož i rozdílům v definici hypertenze (9).

Elevace tlaku krve je u většiny pacientů rychlá, TK je třeba pečlivě monitorovat zvláště první 3–4 týdny po nasazení léčiva, a odeznívá po jeho vysazení. U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním byl detekován zvýšený TK při terapii sorafenibem již první den léčby a plně vyjádřen v době, kdy bylo dosaženo rovnovážných koncentrací léčiva – kolem 7. dne (11).

Je třeba pamatovat na to, že denní podávání těchto léčiv není pravidlem, což může být důvodem kolísání hladin v průběhu léčby. Z různých důvodů dochází k přerušení terapie nebo při progresi onemocnění k jejímu ukončení. Tomu je třeba přizpůsobit management hypertenze u této skupiny pacientů a je třeba stále antihypertenzní medikaci přehodnocovat. Pacient je ohrožen nejen hypertenzí při nasazení inhibitoru cesty VEGF, ale také hypotenzí při jeho vysazení. Pacienti, kterým je nasazována terapie léčivy blokujícími cestu VEGF, jsou často polymorbidní a mají bohatou kardiologickou anamnézu a medikaci. Přestože jsou tito pacienti kompenzováni a jsou v dobrém „performance statu“, jsou zvláště riziková.

U všech pacientů s nasazenou medikací, která blokuje cestu VEGF je třeba v diferenciální diagnostice při náhle vzniklé destabilizaci TK vzít nově nasazenou medikaci do úvahy jako možnou příčinu hypertenze a vyhodnotit stupeň závažnosti nežádoucího účinku a podle toho dále směřovat postup, viz tabulka 3 (12). Volba antihypertenzní terapie se řídí aktuálními standardními postupy a měla by být optimalizována případ od případu.

Erythropoetin

Hypertenze se může vyvinout u 20–30 % pacientů, kteří dostávají erythropoetin, objevuje se za 2 týdny až 4 měsíce po zahájení léčby. Předpokládaný mechanismus tohoto nežádou-

Tab. 2. Incidence hypertenze po podání léčiv, která ovlivňují/blokují VEGF cestu, zpracováno podle Agarwal, et al. 2018, Touyz, et al. 2018 (7, 8)

Účinná látka	Incidence hypertenze (%)
Aflibercept	41
Axitinib	40
Bevacizumab	4–35
Cabozantinib	33–61
Cediranib	43–87
Lenvatinib	42–73
Pazopanib	42
Ponatinib	68
Sorafenib	7–43
Ramucirumab	11–36
Sunitinib	5–24
Regorafenib	30–59
Vandetanib	33

VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor

cího účinku není přesně známý, roli hraje zvýšení vápníku v buňkách hladkého svalstva cév, aktivace lokálního systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená produkce ET-1 a snížená syntéza NO (2). Erythropoetin může zvýšit TK o více než 10 mmHg, častěji u dialyzovaných pacientů než u pacientů ještě nedialyzovaných (2).

Glukokortikoidy

Incidence hypertenze je u pacientů s Cushingovým syndromem 70–80 %, ale pouze 15–20 % u pacientů léčených vysokými dávkami syntetických kortikosteroidů, které mají menší mineralokortikoidní aktivitu než kortizol (13). Do patogeneze hypertenze vyvolané glukokortikoidy mohou být zapojeny oxidační stres a nedostatek oxidu dusnatého (14). Nicméně přesný mechanismus hypertenze indukované glukokortikoidy není stále plně objasněn a zdá se, že je multifaktoriální.

Imunosupresiva

Incidence hypertenze při terapii cyklosporinem je 50 % a takrolimem 35 % (5). Everolimus a temsirolimus mají antiproliferativní účinky,

Tab. 3. Klasifikace nežádoucích účinků, hypertenze podle CTCAE verze 3 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events) v. 3.0 (12)

Stupeň	Popis
1	Vzestup tlaku krve: asymptomatický, přechodný (< 24 h) vzrůst o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; terapie není indikována
2	Vzestup tlaku krve: rekurentní nebo perzistentní (≥ 24 h) nebo symptomatické zvýšení o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; indikace monoterapie
3	Vzestup tlaku krve: vyžaduje více než monoterapii nebo intenzivnější terapii než dříve
4	Hypertenzní krize
5	Smrt

teré se využívají nejen v transplantologii ke snížení proliferace lymfocytů, ale také v onkologii k ovlivnění proliferace nádorových buněk. Výskyt hypertenze byl u obou léčiv hlášen ve studiích od 1 do 10 % (15). Mechanismus elevace tlaku zahrnuje změny na úrovni vaskulární endoteliální funkce, snížené hladiny vazodilatačních mediátorů (prostacyklinu a oxidu dusnatého), zvýšené hladiny vazokonstrikčně působícího endotelinu a zvýšenou inzulinovou rezistenci.

Léčiva ovlivňující účinek mineralokortikoidů

Ke vzniku hypertenze mohou přispět léčiva zasahující do metabolismu kortikoidů ovlivněním aktivity některých významných enzymů. Antimykotikum posakonazol může svým mechanismem účinku vést k nadbytku mineralokortikoidů v organismu (16). Také abirateron, který je podáván pacientům s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, vede ke klinicky významné dysbalanci kortikoidů v organismu, k deficitu kortizolu a nadbytku mineralokortikoidů (17). Proto musí být abirateron vždy podáván společně s denní dávkou 10 mg prednisonu, aby se předešlo nežádoucím účinkům – hypokalémii, hypertenzi atd.

LITERATURA

1. Widimský J jr., Filipovský J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & KV Prevence. 2018; 7(Suppl): 2–22.
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. Curr Hypertens Rep. 2017; 19: 39.
3. Salvetti M, Painsi A, et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach. Pharmacological Research. 2018; 130: 180–190.
4. AISLP – 2019. 3.
5. Sander GE. Secondary hypertension Drugs and herbal preparations that increase pressure. Journal of the American Society of Hypertension. 2014; 8(12): 946–948.
6. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998; 59(10): 502–508.
7. Touyz RM, Lang NN, et al. Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular toxicities with VEGF Inhibition. Hypertension. 2017; 70: 220–226.
8. Touyz RM, Herrmann SMS, et al. Vascular toxicities with

Nesteroidní antiflogistika

Metaanalýza provedená v 90. letech 20. století ukázala, že nesteroidní antiflogistika (NSAID) používaná déle než 1 týden u nekomplikovaných hypertenzních i normotenzních pacientů zvýšila TK v průměru o 5 mmHg (2). Přesný mechanismus, kterým se NSAID podílí na zvýšení TK, není plně objasněn a je multifaktoriální. NSAID inhibují cyklooxygenázu-1 a 2, což snižuje syntézu prostaglandinů, snížení NO, zvýšení ET-1. Dochází k retenci soli a vody. NSAID snižují účinnost některých antihypertenziv, jako jsou diuretika, beta-blokátory a ACE inhibitory, ale neinterferují s působením antagonistů vápníku a centrálně působících antihypertenziv (18).

Pohlavní hormony

Hypertenze je 2–3x častější u žen užívajících perorální kontraceptiva než u kontrolní skupiny (19). Předpokládá se, že estrogeny a progestiny zvyšují syntézu angiotensinogenu v játrech a tak produkci angiotensinu II a sekreci aldosteronu, který aktivuje mineralokortikoidní receptor a způsobuje resorpci sodíku a zadržování vody. Testosteron prostřednictvím agonismu na androgenních receptorech způsobuje zvýšenou retenci sodíku a vody (2).

Sympatomimetika – methylfenidát, kokain

Methylfenidát, používaný k léčbě poruch pozornosti s hyperaktivitou, a kokain mohou zvýšit TK ovlivněním množství noradrenalinu v nervových synapsích a adrenergní aktivací tak vyvolat vazokonstrikci. U dětí zvýšil methylfenidát diastolický TK o 3,9 mmHg a neovlivnil významně systolický TK. U dospělých se může systolický i diastolický TK zvýšit o 3,5 a 2,4 mmHg (2). Pacientům s akutním zvýšením TK v důsledku působení kokainu by měl být v první řadě podán benzodiazepin ke zmírnění úzkosti. Pokud sedace k regulaci hypertenze nepostačuje, jsou lékem volby non-dihydropyridinové blokátory vápníkového kanálu, může být podán nitroglycerin nebo nitroprusid sodný. β-blokátory jsou u těchto pacientů kontraindikovány z důvodu nepřiměřené α-stimulace (4).

Závěr

Skupina léčiv, která jsou standardně vnímána jako potenciální příčina zvýšení TK a rozvoje hypertenze, je v poslední době rozšířena o řadu nových léčiv používaných u onkologicky nemocných pacientů. Vzhledem k rostoucímu počtu nových molekul, které zasahují svým farmakodynamickým účinkem do regulačních mechanismů organismu, je třeba této problematice věnovat pozornost.

14. Hattori T, Murase T, et al. Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. Nagoya J. Med. Sci. 2013; 75: 81–92.
15. Eisen T, Sternberg CN, et al. Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 93–113.
16. Boughton Ch, Taylor D, et al. Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018; 17–0157.
17. Auchusa RJ, Yub MK, et al. Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. The Oncologist 2014; 19: 1231–1240.
18. Grossman A, Messerli FH, et al. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. European Journal of Pharmacology. 2015; 763: 15–22.
19. Gyamiani G, Gerac SA. Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. Southern Medical Journal. 2007; 7(100): 692–699.

Bezpečnost léčby roztroušené sklerózy z dlouhodobého hlediska ve vztahu k teriflunomidu a alemtuzumabu

Yvonne Benešová

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Pohled na terapii roztroušené sklerózy (RS) se v posledních letech podstatně mění. Kromě léků první volby, mezi které řadíme interferony beta, glatiramer acetát a teriflunomid, máme k dispozici řadu nových, velmi účinných léčiv s odlišným mechanismem účinku. Dlouhodobá, více než dvacetiletá klinická data potvrzují, že léčba interferony a glatiramer acetátem je bezpečná a není spojena se závažnými nežádoucími účinky. Určitá část pacientů léčených léky první volby však vykazuje nedostatečnou terapeutickou odpověď. V tomto případě je indikována eskalace léčby. Jako první byl v monoterapii relabující-remitentní (RR) RS v roce 2006 schválen natalizumab, dále fingolimod, dimethyl-fumarát, alemtuzumab, ocrelizumab a cladribin. S nástupem těchto vysoce účinných léčiv se v současné době do popředí dostává otázka nového paradigmatu léčby a použití těchto léků již v první linii – hovoříme o imunorekonstituční léčbě (immune reconstitution therapy). Terapie je bohužel provázena mnoha nežádoucími, potenciálně závažnými účinky v souvislosti s dlouhodobým ovlivněním imunitního systému, imunodeplecí a/nebo jinými závažnými nežádoucími účinky. Volbu léčby u každého jednotlivého pacienta proto musíme individuálně posoudit s přihlédnutím k efektivitě vedoucí ke snížení aktivity nemoci, toleranci, adherenci, ovlivnění imunitního systému a bezpečnosti z krátkodobého i dlouhodobého hlediska. V léčebném plánu musí být vždy zohledněn přínos a potenciální rizika terapie.

Klíčová slova: léky modifikující průběh onemocnění, efektivita léčby, bezpečnostní profil, roztroušená skleróza.

Safety of multiple sclerosis treatment in the long term in relation to teriflunomide and alemtuzumab

The view of multiple sclerosis (MS) treatment has changed substantially in the recent years. In addition to first-choice drugs that include interferons beta, glatiramer acetate, and teriflunomide, a number of novel, very effective agents with a different mechanism of action are available. Long-term clinical data of more than 20 years confirm that treatment with interferons and glatiramer acetate is safe and not associated with serious adverse effects. However, a certain proportion of patients treated with first-choice drugs exhibit an insufficient therapeutic response. In such a case, treatment escalation is indicated. The first drug to have been approved for monotherapy of relapsing-remitting MS was natalizumab in 2006, followed by fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab, ocrelizumab, and cladribine. With the advent of these highly effective drugs, the question currently arises of a new treatment paradigm and the use of these drugs in the first line already – this is referred to as immune reconstitution therapy. Unfortunately, the treatment is accompanied by numerous adverse, potentially severe effects associated with a long-term interference of the immune system, immune depletion, and/or other serious adverse effects. As a result, the choice of treatment in every single patient must be assessed individually taking into account the efficacy leading to decreased disease activity, tolerance, adherence, interference of the immune system, and safety in both the long and short term. The treatment plan must always take into consideration the benefit and potential risks of treatment.

Key words: disease-modifying drugs; treatment efficacy; safety profile; multiple sclerosis.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je chronické, autoimunitní, demyelinizační, neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Dochází ke ztrátě myelinu v zánětlivých ložiscích bílé hmoty CNS a současně již od počátku také k axonálnímu poškození (1). Postihuje zejména mladé jedince ve věku od 20 do 40 let a je častou příčinou závažného neurologického poškození.

Jedná se o komplexní onemocnění, v jehož patogenetice se podílí několik různých procesů, které nejsou u jednotlivých nemocných shodně vyjádřeny, proto je klinický obraz, prognóza nemoci a odpovídatost na terapii rozdílná (1). Zánětlivé poškození CNS, aktivace a klonální proliferace autoagresivních CD4+ T-lymfocytů, cytotoxických CD8+ T-lymfocytů, B-lymfocytů, které se transformují v plazmatické buňky a produkce protilátek, je považováno za klíčové pro aktivitu onemocnění a formaci akutních lézí. Dalším velmi významným faktorem, podmiňujícím rozvoj a progresi onemocnění je porušení hemato-encefalické bariéry, umožňující přestup zánětlivých buněk do CNS, kde dochází k jejich další klonální proliferaci (2). V ložisku zánětu dochází k rozpadu myelinu a poškození axonů. Těchto poznatků je využíváno ve vývoji nových léčiv, které jsou svým mechanismem účinku zaměřeny na výše uvedené klíčové procesy. V uplynulém desetiletí byla Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválena řada nových vysoce účinných léků modifikujících průběh onemocnění (disease modifying drugs, DMD) a výrazně se zlepšila dlouhodobá prognóza nemocných.

Současně se změnila také požadavky na posouzení účinnosti terapie. Zásadním cílem v léčbě nemocných s relabující-remitentní (RR) RS je dosažení absence nejen klinické, ale i radiologické aktivity a progresie onemocnění „no evidence of disease activity“ (NEDA-3). Do tohoto ukazatele je zahrnuta klinická aktivita (žádne relapsy či progresie disability) a absence aktivity na magnetické rezonanci (MR) (nové či zvětšující se T2 léze nebo léze sytící se gadoliniem) (3). NEDA-4 a NEDA-5 pak zohledňuje také stupeň atrofie mozku a/nebo přítomnost lehkých řetězců neurofilament v mozkomíšním moku (4).

Mezi léky první volby řadíme interferon beta-1a (Rebif®, Avonex®, Plegridy®), beta-1b

(Betaferon®), glatiramer acetát (Copaxone®) a teriflunomid (Aubagio®). Tato léčiva jsou v současné době schválena pro dlouhodobou léčbu modifikující průběh onemocnění u RR RS nebo pro léčbu po prodělaném klinicky izolovaném syndromu (CIS). Mají zejména protizánětlivý, imunomodulační efekt, snižují frekvenci a závažnost atak asi o 30–40 % ve srovnání s placebem, zpomalují progresi onemocnění a rozvoj nových lézí na MR mozku a míchy. U nemocných, kteří vykazují přetrvávající aktivitu choroby, je indikována eskalace léčby na léky druhé linie. Sem řadíme perorálně podávaný dimethyl fumarát (Tecfidera®), fingolimod (Gilenya®), cladribin (Mavenclad®) a monoklonální protilátky Natalizumab (Tysabri®), ocrelizumab (Ocrevus®) a alemtuzumab (Lemtrada®). Jedná se o takzvanou sekvenční terapii RS (5).

V současné době se začíná uplatňovat nový pohled na terapii RR RS a využití těchto nových, vysoce účinných léků navozujících imunodepleci již v první linii. Hovoříme o imunorekonstituční léčbě (immune reconstitution therapy, IRT), tzv. převrácení pyramidu (4). Podání těchto velmi účinných léčiv je bohužel komplikováno mnoha nežádoucími, potenciálně závažnými účinky, mezi které patří dlouhodobá lymfopenie, sekundární autoimunita, oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), sekundární malignity či snížení protilátkové odpovídatosti na očkování a další (4).

Podání každého jednotlivého preparátu a následná monitorace v průběhu léčby vyžaduje podrobnou znalost mechanismu jeho působení, spektra vedlejších účinků s přihlédnutím ke klinickému stavu, komorbiditám, věku pacienta, souběžné medikaci, plánování gravidity atd. (6). Proto se „optimální volba“ léčiva pro jednotlivé pacienty s ohledem na účinnost, jeho sledování a profil nežádoucích účinků stává stále komplikovanější. Navíc, dvouletá data současně prováděných klinických studií jsou nedostatečně dlouhá z hlediska posouzení rizika aktivace některých latentních infekcí, např. PML, zvýšeného rizika rozvoje malignity, kardiovaskulárních onemocnění, infuzní reakce, rizika pro plod a další.

Nežádoucí účinky, bezpečnostní rizika a kontraindikace jednotlivých DMD preparátů jsou uvedeny v tabulce 1 (5).

Ovlivnění imunitního systému jednotlivými DMD a jeho reverzibilita jsou uvedeny v tabulce 2 (5).

Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) je aktivní metabolit leflunomidu, který byl FDA schválen v terapii revmatoidní artritidy již v roce 1998. Má cytostatický efekt, inhibuje proliferaci aktivovaných T a B lymfocytů interakcí s replikací deoxyribonukleové kyseliny. Jedná se o selektivní a reverzibilní inhibitor mitochondriálního enzymu dihydroorotát dehydrogenázy, blokuje de novo syntézu pirimidinu. V experimentálních modelech autoimunitní encefalomyelitidy bylo prokázáno také snížení produkce interferonu gamma či zvýšení sekrece protizánětlivých cytokinů, například IL10. Ve III. fázi dvouleté, placebem kontrolované klinické studie s teriflunomidem (TEMSo), podávaným perorálně pacientům s RR RS, SP RS a progredující-relabující RS byl prokázán signifikantní klinický i radiologický efekt (8). Ve III. fázi studie TOWER (Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis), byl prokázán signifikantní 32–36% klinický efekt, 80% snížení lézí sytících se gadoliniem, 77% snížení objemu T2 lézí na MR mozku a pokles lymfocytů přibližně o 15 % (9). Výskyt infekcí byl srovnatelný mezi pacienty léčenými teriflunomidem a placebem v obou studiích (8). Ve studii TOWER, srovnávající dávku 7 mg a 14 mg teriflunomidu s placebem byl prokázán lepší klinický efekt vyšší dávky s obdobnou frekvencí výskytu nežádoucích účinků, jako v předchozích studiích (9). Klinická i radiologická účinnost byla potvrzena také v několika následných dlouhodobých observačních studiích, trvajících 6, 9 a 13 let (10) a také v klinické praxi Teri-PRO study (11).

Nežádoucí účinky

Teriflunomid je metabolizován v játrech a může navodit významné zvýšení jaterních transamináz v prvních měsících od zahájení léčby (8, 9). Byly popsány i případy zvýšení pankreatických enzymů a častější výskyt hypertenze či alopecie. Během postmarketingové studie byl zaznamenán ojedinělý případ toxické epidermální nekrolýzy a intersticiální plicní choroby. V předklinických experimentech byl teriflunomid embryotoxický, u lidí nebyl hlášen žádný

Tab. 1. Souhrn běžných nežádoucích účinků, bezpečnostních rizik a kontraindikací jednotlivých DMD preparátů* (5)

DMD	Běžné nežádoucí účinky	Bezpečnostní rizika	Kontraindikace
IFN beta-1b s.c. (Betaferon; Extavia) IFN beta-1a i.m. (Avonex) IFN beta-1a s.c. (Rebif) Peginterferon beta-1a s.c. (Plegridy)	Reakce v místě vpichu, lymfopenie, flu-like symptomy, myalgie, leukopenie (asymptomatická), neutropenie, zvýšení jaterních enzymů, bolesti hlavy, hypertonie, bolest, vyrážka, insomnie, abdominální bolest, astenie, deprese, hematologické abnormality, artralgie	Jaterní poškození, anafylaxe, deprese (a suicidální sklony), nekrózy v místě vpichu, měštnavé srdeční selhání, leukopenická trombotická mikroangiopatie, flu-like symptomy, záchvaty, autoimunitní onemocnění, snížené hodnoty periferního krevního obrazu	Těhotenství (zvýšené riziko spontánních potratů) a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
Glatiramer acetát (Copaxone)	Reakce v místě vpichu, reakce po aplikaci (vasodilace, zarudnutí, dušnost, bolest na hrudi během několika minut)	Kožní nekrózy	Použití během těhotenství pouze pokud je to nezbytně nutné, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
Teriflunomid (Aubagio)	Bolest hlavy, diarreha, nauzea, alopecie, zvýšené hladiny ALT	Jaterní poškození, teratogenita (vyžaduje zrychlenou eliminační proceduru), účinky na kostní dřeň, potenciální imunosuprese, infekce, periferní neuropatie, kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy (Lyellova syndromu), zvýšení krevního tlaku, vliv na respirační trakt (intersticiální plicní onemocnění), pankreatitida, trombocytopenie	Těžké jaterní poškození, těhotenství a kojení, těžká imunodeficience, významné poškození kostní dřeně, těžká aktivní infekce, těžké renální poškození s nutností dialýzy, hypoproteinemie (v důsledku vysoké vazby na plazmatické proteiny), současná léčba leflunomidem, hypersenzitivita na léčivou látku, leflunomid nebo na kteroukoli pomocnou látku
Dimethyl fumarát (Tecfidera)	Zarudnutí, bolest břicha, diarreha, nauzea (obvykle odeznívá do 3 měsíců)	Anafylaxe a angioedém, PML, lymfopenie	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těhotenství a kojení
Fingolimod (Gilenya)	Bolesti hlavy, elevace jaterních transamináz, diarreha, kašel, chřipka, sinusitida, infekce, bolesti zad, abdominální bolest, bolest končetin	Asystolie a náhlá smrt, infekce (včetně infekce virem herpes simplex a kryptokokové infekce), PML, makulární edém, syndrom zadní reverzibilní encefalopatie, respirační účinky, jaterní poškození, teratogenita, zvýšení krevního tlaku, basaliom	Současný infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, mrtvice, transientní ischemická ataka, nekompensované srdeční selhání s hospitalizací nebo srdeční selhání třídy III/IV, anamnéza AV blokády 2. stupně Mobitz 2 nebo 3. stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá kardiostimulátor, výchozí QTc interval ≥ 500 ms, známý syndrom imunodeficience, aktivní infekce, terapie antiarytmiky třídy IA nebo třídy III, aktivní onkologické onemocnění, těžké jaterní poškození, těhotenství a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
Natalizumab (Tysabri)	Bolesti hlavy, únava, artralgie, infekce močového traktu, infekce dolních cest dýchacích, gastroenteritida, vaginitida, deprese, bolesti končetin, abdominální dyskomfort, diarreha, vyrážka	PML, hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), imunosuprese/infekce (včetně herpes simplex virus, meningitidy, a virové hepatitidy B s akutním, fatálním jaterním poškozením), jaterní poškození	Pacient, který má nebo měl PML, pacient s rizikem oportunní infekce, současná terapie beta IFN nebo glatiramer acetátem, známé aktivní onkologické onemocnění (mimo kožního basaliomu), hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
Alemtuzumab (Lemtrada)	Vyrážka, bolesti hlavy, pyrexie, nasopharyngitida, nauzea, vomiting, infekce (močového traktu, horních cest dýchacích, virové včetně herpetických, mykotických), únava, insomnie, urticaria, pruritus, poruchy štítné žlázy, artralgie, bolesti končetin, bolesti zad, oropharyngeální bolest, abdominální bolest, diarreha, sinusitida, parestzie, závrat, flushing	Infuzní reakce a anafylaxe (včetně bradykardie), autoimunitní onemocnění štítné žlázy a další autoimunitní cytopenie, glomerulonefritida (Goodpastureova choroba), malignity (rakovina štítné žlázy, melanom a lymfoproliferativní onemocnění), infekce (včetně oportunních, které způsobují herpes simplex virus, lidský papilloma virus, mykotické infekce, listerie a nocardiosis)	HIV infekce, těhotenství a kojení, hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
Ocrelizumab (Ocrevus)	Infuzní reakce, infekce horních dýchacích cest, influenza, gastroenteritida	Infuzní reakce a anafylaxe, závažné infekce, herpes zoster, neoplasmata	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, současná aktivní infekce (hepatitida B), pacienti v závažném imunokompromitovaném stavu, známé aktivní maligní onemocnění, těhotenství a kojení

Cladribine (Mavenclad)	Labiální herpes, lymfopenie, snížení počtu neutrofilů, vyrážka, alopecie	Lymfopenie stupně 3 nebo 4, herpes zoster, mohou být aktivovány latentní infekce včetně TBC	Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, infekce virem HIV, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), imunokompromitovaní pacienti, aktivní malignita, středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin, těhotenství a kojení
-------------------------------	--	---	--

ALT – alaninaminotransferáza; AV – atriioventrikulární; DMD – disease modifying drugs; HIV – lidská imunodeficeience; IFN – interferon; i.m. intramuskulárně; PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie; s.c. – subkutánně

* Úplný výčet kontraindikací a nežádoucích účinků je uveden v SPC jednotlivých léčivých přípravků.

nárůst malformací nebo potrat (12). Ostatní nežádoucí účinky se vyskytly v obou skupinách se stejnou frekvencí. Jednalo se zejména o nauzeu, průjem, bolesti zad či neoplazmata.

Bylo však popsáno několik případů vzácných oportunních infekcí, například sepse navozená Klebsiellou, střední tuberkulóza či gramnegativní sepe. Byly také hlášeny případy významné neutropenie pod 900/ml (13). Tito pacienti se zvýšenou vnímavostí k teriflunomidu mohou být tedy ohroženi těžkými infekty. Dosud byly hlášeny dva případy PML, u jednoho pacienta léčeného pro revmatoidní arthritidu leflunomidem a u jednoho pacienta léčeného po dobu 2,5 měsíců teriflunomidem v návaznosti na ukončení léčby natalizumabem (14).

Teriflunomid a leflunomid ovlivňují řadu enzymů, např. cytochrom P450 (CYP), substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3) a cancer resistant protein (BCRP), podílejících se na metabolismu některých léků. Proto je doporučována opatrnost v kombinaci s léčbou methotrexátem, rosuvastatinem, případně warfarinem.

Teriflunomid je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. HIV, hepatitidou B, C, tuberkulózou, závažným onemocněním jater a ledvin. Před zahájením léčby je nutné vyloučit tyto aktivní nebo chronické infekce. Během léčby by měly být pravidelně monitorovány jaterní enzymy, diferenciální krevní obraz a krevní tlak. Pokud dojde k více než trojnásobnému zvýšení jaterních enzymů, léčba by měla být ukončena a teriflunomid by měl být aktivně eliminován.

V průběhu terapie teriflunomidem nesmíme očkovat živými, oslabenými vakcínami, inaktivované vakcíny lze aplikovat. Ženy nesmí v průběhu terapie otěhotnět a musí být řádně poučeny stran antikoncepce. V případě plánovaného těhotenství léčbu teriflunomidem ukončujeme a podáváme cholestyramin nebo aktivní uhlí k vyloučení léku z organismu.

Tab. 2. Ovlivnění imunitního systému DMD a jeho reverzibilita (5)

DMD	Efekt na imunitní buňky a mediátory	Doba nutná k rekonstituci imunity po vysazení
IFN beta-1b (Betaferon; Extavia) IFN beta-1a (Avonex) IFN beta-1a (Rebif) Peginterferon beta-1a (Plegridy)	Redukce migrace imunitních buněk přes HEB, redukce produkce prozánětlivých cytokinů a indukce protizánětlivých	Efekt trvá 5x polochasu eliminace ze séra
Glatiramer acetát (Copaxone)	Protektce neuronů ochranou myelinu, zvyšuje produkci protizánětlivých cytokinů a redukuje prozánětlivé cytokiny	Efekt trvá 5x polochasu eliminace ze séra
Teriflunomid (Aubagio)	Redukce Neu a Ly o 15 %, se zachováním normálního počtu	Neznáme; redukce leukocytů může být spojena se supresí kostní dřeně
Dimethyl fumarát (Tecfidera)	Celkový počet lymfocytů snížen o 30 % v průběhu 1. roku a zůstává stabilní na dolní hranici normy (př. $0,91 \times 10^9/l$), 6 % má počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9/l$	> 4 týdny pro vzestup lymfocytů, ale nevrací se vstupní hodnoty
Fingolimod (Gilenya)	Na dávce závislá redukce periferních lymfocytů na 20–30 % vstupních hodnot Lymfopenie se vyskytla u 7 % léčených v základních studiích	≤ 2 měsíce k návratu na původní hodnoty; průměrný počet lymfocytů 80 % základních hodnot po 3 měs. od vysazení
Natalizumab (Tysabri)	Zvyšuje počet cirkulujících leukocytů (lymphocytů, monocytů, basofilů a eosinofilů). Natalizumab neovlivňuje počet cirkulujících neutrofilů	≤ 16 týdnů k návratu na původní hodnoty
Alemtuzumab (Lemtrada)	Rychlé snížení počtu T a B cirkulujících lymfocytů s nejnižší hodnotou během dnů po podání léku	Lymfocyty se obnovují po 8 měsících, ale T buňky potřebují více než rok k úplné rekonstituci, často se nevrací na vstupní hodnoty
Ocrelizumab (Ocrevus)	Rychlá deplece CD19+ B-buněk v krvi od 14 dnů po podání léku Postihuje pre-B buňky, paměťové B-buňky Kmenové a plazmatické buňky nejsou postiženy	Medián doby byl 72 týdnů (rozsah 27–175 týdnů) V průběhu 2,5 roku se počet B-buněk zvýšil buď na výchozí hodnotu nebo na LLN u 90 % pacientů
Cladribine (Mavenclad)	Rychlé snížení hladiny cirkulujících CD4+ a CD8+ T buněk CD8+ T buňky vykazují méně výrazné snížení a rychlejší zotavení než CD4+ T buňky, snižuje počet CD19+ B buněk a počet CD16+/CD56+ přirozených zabíječů, které se také zotavují rychleji než CD4+ T buňky	Přibližně 30 týdnů Po přibližně 90 týdnech se počet lymfocytů zvýšil na LLN u více než 75 % pacientů

DMD – disease modifying drugs; s.c. – subkutánně; i.m. – intramuskulárně; IFN – interferon.

Závěr

Teriflunomid je účinný DMD lék první volby u pacientů s CIS nebo RR RS. Bylo prokázáno signifikantní ovlivnění klinické i radiologické aktivity oproti placebo u RR RS ve

studiích TEMSO a TOWER a následně i v klinické praxi (Teri-PRO studie). Vzhledem k profilu nežádoucích účinků je kontraindikován u pacientů trpících závažnými aktivními nebo chronickými infekcemi, např. hepatitidou B, C,

tuberkulózou, HIV či závažným onemocněním jater a ledvin.

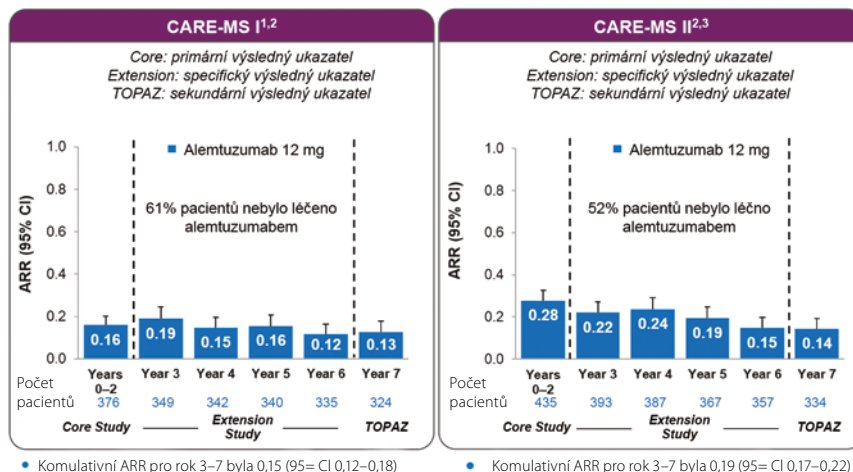
Alemtuzumab

Alemtuzumab (LEMTADA®) je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která je specifická pro povrchový glykoprotein CD52. Je exprimován na T-lymfocytech (CD3), B-lymfocytech (CD19), v menší míře také na makrofázích, monocitech a eozinofilních granulocytech. Expres tohoto povrchového znaku není vyjádřena na hematopoetických prekurzorových buňkách kostní dřeně, čímž je umožněna rekonstituce lymfocytů po terapii alemtuzumabem (15). Po navázání na buněčný povrch T-lymfocytů a B-lymfocytů dochází k jejich cytolyze, která je spojena s cytokinovou reakcí, chřipkovými příznaky, vyrážkou a změnami krevního tlaku (16). Cirkulující lymfocyty jsou více postiženy než lymfocyty v lymfatických uzlinách, slezině a kostní dřeni. Jedná se o selektivní, dlouhodobě trvající imunoablaci (16).

Po podání protilátky dochází k rychlému, dlouhodobému snížení počtu monocytů a B-lymfocytů, trvající asi tři měsíce, úbytku T-lymfocytů trvající až 61 měsíců a ke snížení prozánětlivých cytokinů. Nejdříve dochází k rekonstituci B-lymfocytů, poté T-lymfocytů. Převažují T-regulační CD4+ buňky (Treg) a bylo zjištěno také zvýšení T-paměťových buněk (16). Ve studii s revmatoidní artritidou byly prokázány změny složení imunitních buněk až 20 let po posledním podání alemtuzumabu (17).

Alemtuzumab byl původně schválen v léčbě chronické lymfatické leukemie, jiných autoimunitních chorob a u orgánových transplantací. První klinické studie s alemtuzumabem u RS byly provedeny v devadesátých letech minulého století. Prokázaly snížení incidence aktivních lézí na MR mozku ve skupině sedmi pacientů (18). Poté byly provedeny tři klinické studie porovnávající účinnost alemtuzumabu s aktivním komparátorem interferonem beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně. 36měsíční studie fáze II (CAMMS23), do které bylo zařazeno 334 nemocných s RR RS a dvě dvouleté studie fáze III (CARE-MS I a II) u RR RS (19, 20, 21). Do studií CAMMS23 a CARE-MS I byli zařazeni naivní pacienti, ve studii CARE-MS II byli naopak sledováni nemocní, u kterých nebyla předchozí léčba DMD účinná a prodělali alespoň jednu ataku. Z výsledků studie CAMMS23 vyplynulo 74% snížení (annualized relapse rate, ARR) u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s interfero-

Obr. 1. Roční počet relapsů po dobu 7 let u pacientů, kteří užívali alemtuzumab v dávce 12 mg – studie CARE-MS Core Studies



CI=confidence interval

1. Coles AJ et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

ARR – roční četnost relapsů, annualized relapse rate; CI – interval spolehlivosti, confidence interval

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188; 2. Data on file, Genzyme Corporation; 3. Singer BV, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

nem, snížení nárůstu invalidity o 9 % vs. 26 % ($p < 0,001$), signifikantní snížení počtu T2 lézí, které přetrvávalo 24 měsíců ($p < 0,005$), a signifikantní snížení mozkové atrofie (19). Do studie CARE-MS I bylo zařazeno 376 nemocných, do CARE-MS II pak 435 nemocných (20, 21). Primárními cílovými ukazateli studií bylo snížení ARR a setrvalého nárůstu invalidity (sustained accumulation of disability, SAD). Byl hodnocen vliv na stupeň invalidity měřený Expanded Disability Status Scale (EDSS) a sledován počet nových nebo zvětšených T2 hyperintenzních lézí na MR mozku, množství lézí sytících se gadoliniem a stupeň mozkové atrofie.

Ve studii CARE-MS I došlo ke snížení ARR o 55 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 8 % léčených alemtuzumabem vs. 11 % pacientů léčených interferonem ($p = 0,22$). Ve studii CARE-MS II došlo ke snížení ARR o 49 %, k trvalému nárůstu invalidity došlo u 13 % léčených alemtuzumabem vs. 20 % léčených interferonem ($p = 0,008$). Pokud se týká radiologických parametrů, ve studii CARE-MS I došlo ve 24. měsíci u pacientů léčených alemtuzumabem ve srovnání s pacienty léčenými interferonem ke snížení podílu nemocných s novými nebo zvětšujícími se T2 hyperintenzními a gadolinium vychytávajícími lézemi i ke zpomalení progresu mozkové atrofie asi o 40 % (20). Ve studii CARE-MS II bylo dosaženo obdobných výsledků (21).

Pokračující pětileté studie CARE-MS I a CARE-MS II potvrzují velmi vysokou účinnost alemtuzumabu. Většina pacientů splňovala NEDA v letech 3, 4 a 5 (61,7 %, 60,2 % a 62,4 %), přetrvával nízký

ARR ve 3. až 5. roce (0,19; 0,14; 0,15), u 80 % pacientů nedošlo v uvedeném pětiletém období k trvalému nárůstu invalidity a u 68,5 % nebylo potřeba podat další puls léčby. V sedmileté otevřené fázi klinických studií CARE-MS I, do které bylo zařazeno 321 pacientů, i CARE-MS II, do které bylo zařazeno 336 nemocných, byla také potvrzena významná účinnost terapie (obr. 1). U 61 %, resp. 52 % pacientů nebylo potřeba podat další puls léčby (22).

Závěrem lze říci, že výsledky III. fáze i otevřené fáze obou klinických studií srovnávajících účinek interferonu beta-1a v dávce 44 µg s.c. třikrát týdně a alemtuzumabu u pacientů s RR RS prokazují vyšší účinnost alemtuzumabu. Došlo k signifikantnímu snížení frekvence ARR, počtu nových a sytících se lézí na MR mozku a snížení progresu atrofie. U většiny nemocných nedošlo k trvalému nárůstu invalidity ve srovnání s interferonem beta-1a.

Nežádoucí účinky léčby

Léčba alemtuzumabem je bohužel spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, infekce a získaná autoimunitní onemocnění (acquired autoimmune disease, AID) (19, 20, 21) (Tab. 3, 4).

Infuzní reakce

Alemtuzumab se podává intravenózní infuzí v dávce 12 mg/den pět po sobě následujících dní a po 12 měsících v dalším třídním cyklu. Po podání bylo pozorováno zvýšení tumor ne-

krotizujícího faktoru alfa (TNF- α), interleukinu 6 (IL-6) a interferonu gama (IFN- γ), provázející lymfodepleci. Následkem uvolnění cytokinů během infuze byla u většiny pacientů v klinických studiích popsána lehká až středně závažná infuzní reakce (23). Nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, vyrážku, pyrexii, nauzeu, kopřivku, pruritus, insomnii, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoe, tachykardii, bradykardii, dyspepsii, závratě. Z tohoto důvodu je doporučováno podání methylprednisolonu první tři dny léčebného cyklu, podáváme antipyretika a antihistaminika. K závažným nežádoucím účinkům došlo u 3 % pacientů (18). Klinická manifestace anafylaxe byla hlášena ojediněle. V průběhu aplikace alemtuzumabu je nutné pečlivě monitorovat vitální funkce. Při klinicky významných změnách musí být podání léku přerušeno a nemocný dále došetřen.

Infekce

Ve studiích CARE-MS bylo přítomno asi 70 % mírných až středně těžkých infekcí v porovnání s interferonem, kde se vyskytly u 45–66 % pacientů. Nejčastěji se jednalo o infekce horních a dolních dýchacích cest, uroinfekce, herpetické infekce včetně herpes zoster, orální kandidózu, chřipku, otitidu, genitální herpes. Byly popsány také některé atypické infekce, např. aktivace latentní TBC, spirochetové infekce (21, 24). V nezaslepených studiích se pak vyskytla listerióva meningitida, která byla popsána i ve studii CAMMS223, dále pyogenní granulom, gingivitida, cholecystitis, atypická pneumonie, reaktivace cytomegalové infekce. Jejich frekvence je však relativně nízká (25). Bylo také popsáno několik případů PML u pacientů s lymfomem léčenými chemoterapií (6).

Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny protilátky proti viru varicella zoster. Pokud nemocný neštovice neprodělal, měl by být očkován. Vzhledem k vyšší incidenci herpetických infekcí se doporučuje během léčby a následující měsíc podávat acyklovir v dávce 200 mg dvakrát denně perorálně. Před léčbou musí být vyloučeny také aktivní chronické infekce, zejména tuberkulóza, syfilis, HIV, hepatitida B, C. Nejsou údaje o bezpečnosti živých vakcín po léčbě. Proto je doporučováno, aby byli nemocní imunizováni více než šest týdnů před zahájením léčby a následně by již neměli být očkováni živými vakcínami. Pacienti by

Tab. 3. CARE-MS I Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

Celková incidence nežádoucích účinků										
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR		
	Incidence, %							(per 100 patient-years)		
	R1 (N=376)	R2 (N=376)	R3 (N=360)	R4 (N=344)	R5 (N=340)	R6 (N=335)	R7 (N=321)	R0-2 (N=376)	R3-7 (N=360)	R0-7 (N=376)
Nežádoucí účinky celkem	93.6	84.0	75.8	73.8	69.4	63.0	56.7	679.7	112.1	441.8
Závažné nežádoucí účinky	12.0	8.2	10.8	8.7	5.0	4.2	5.9	10.4	5.9	7.0
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	78.2	75.3	75.0	73.3	68.8	62.7	56.1	168.2	108.3	133.1
Infekce	56.1	47.3	46.1	41.0	40.0	35.5	30.8	67.9	36.3	43.4
Závažné infekce	1.6	0.3	1.7	0.9	0.6	0.6	0.9	0.9	0.8	0.9
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	6.4	9.6	15.0	7.8	3.5	3.0	1.6	8.6	8.4	9.8
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0.5	0.8	3.9	0.3	0.9	0	0	0.7	1.1	1.0
ITP	0.3	0.5	0	0.3	0	0.3	0	0.4	0.1	0.2
Nefropatie	0	0	0.3	0	0	0	0	0	0.1	0
Malignity	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3

EAIR – exposure-adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura

Zdroj: upraveno podle Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P1188

Tab. 4. CARE-MS II Core/Extension/TOPAZ. Celková incidence nežádoucích účinků při léčbě alemtuzumabem v dávce 12 mg

Celková incidence nežádoucích účinků										
	Alemtuzumab 12 mg							EAIR		
	Incidence, %							(per 100 patient-years)		
	R1 (N=435)	R2 (N=434)	R3 (N=412)	R4 (N=387)	R5 (N=367)	R6 (N=357)	R7 (N=336)	R0-2 (N=435)	R3-7 (N=412)	R0-7 (N=435)
Nežádoucí účinky celkem	94.7	92.6	83.3	81.4	79.8	77.0	62.2	871.4	179.8	673.0
Závažné nežádoucí účinky	12.6	9.9	10.2	14.5	10.4	9.0	9.5	11.1	9.7	9.3
Nežádoucí účinky kromě Ir-AE	85.7	87.3	83.0	80.6	79.8	75.9	61.3	252.5	176.0	204.1
Infekce	63.2	61.8	50.0	50.6	44.7	43.7	34.2	89.0	45.8	58.5
Závažné infekce	2.1	1.8	1.2	2.3	1.9	1.7	3.3	1.9	1.8	1.7
Autoimunitní nežádoucí účinky										
Nežádoucí thyroideální účinky	5.1	8.8	17.2	5.4	3.3	4.2	2.4	7.3	9.3	9.6
Závažné nežádoucí thyroideální účinky	0	0.5	3.2	1.3	0	0.3	0.3	0.2	1.2	0.9
ITP	0.2	0.7	0.5	1.8	0.3	0.6	0	0.5	0.7	0.6
Nefropatie	0	0.2	0	0	0	0	0.3	0.1	0.1	0.1
Malignity	0	0.5	0.5	0	0	0.6	0.3	0.2	0.2	0.2

EAIR – exposure adjusted incidence rate; Ir-AE – imunitně podmíněné nežádoucí účinky, immune-related adverse events; ITP – idiopatická trombocytopenická purpura.

Zdroj: upraveno podle Singer B, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, P736.

neměli jíst potraviny potenciálně obsahující listerie (23).

Získaná autoimunitní onemocnění

Nejčastěji dochází k postižení štítné žlázy, které bylo popsáno u 37 % pacientů léčených alemtuzumabem (26). Mechanismus těchto navených onemocnění není dosud jednoznačně objasněn, předpokládá se nerovnováha mezi proliferací a deplecí T-lymfocytů po léčbě. V klinických studiích CAMMS223, CARE-MS I a MS II se tyreoiditida vyskytla s nejvyšší frekvencí v prvních třech letech po prvním léčebném cyklu a je ovlivnitelná běžnou léčbou. Kontroly hormonů štítné žlázy po léčbě by měly být prováděny v tříměsíčních intervalech.

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Byla popsána asi u 2 % pacientů (26). Ve studii CAMMS223 bohužel jeden pacient zemřel na intracerebrální krvácení. Toto onemocnění vzniká u většiny pacientů mezi 1. a 4. rokem po první expozici alemtuzumabu a může se klinicky manifestovat např. snadnou tvorbu modřin, petechiemi, samovolným krvácením ze sliznic. Je ovlivnitelné léčbou kortikoidy, intravenózním podáním IgG, anti-Rh(D), transfuzemi destiček či rituximabem s dlouhodobou remisí (19, 20, 21). Proto musí být pravidelně kontrolován krevní obraz a diferenciál před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze.

Imunitně navozené nefropatie – Goodpastureův syndrom

Byl popsán u 0,4 % pacientů (26). Dochází k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů, nejčastěji se objevily do 39 měsíců po posledním podání alemtuzumabu. V průběhu klinických studií se vyskytly čtyři případy poškození ledvin. U tří nemocných došlo k tvorbě protilátek proti bazální membráně glomerulů a u jednoho k membranózní nefropatii. Byly závažné, léčba plazmaferézou, steroidy či cyklofosfamidem byla úspěšná (19, 20, 21). Z tohoto důvodu je indikováno před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze provádět měření hladiny sérového kreatininu a mikroskopickou analýzu moči.

Autoimunitní hepatitida a jaterní poškození

Byly hlášeny také případy jaterního poškození včetně zvýšení sérových aminotransferáz a autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů).

Vzácně se může vyskytnout také neutropenie, hemolytická anémie, agranulocytóza a pancytopenie (0,3 %) (19, 20, 21, 26).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) a další závažné reakce

V postmarketingovém období byla u pacientů také hlášena HLH. Jedná se o život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. Je spojován s vysokou mírou mortality. Pokud není včas rozpoznán a léčen, je

spojován s vysokou mírou mortality. Byly hlášeny případy plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, ischemické i hemoragické cévní mozkové příhody, které se nejčastěji vyskytly do tří dnů po aplikaci alemtuzumabu, dále cervikocefalické či arteriální disekce. Reakce se mohou vyskytnout po jakékoliv dávce v průběhu léčby.

Malignity

V klinických studiích bylo popsáno celkem 29 malignit. U šesti nemocných byl diagnostikován karcinom štítné žlázy ve stadiu 1, dále bazaliom u šesti pacientů, karcinom prsu u pěti pacientek a ve čtyřech případech maligní melanom (četnost méně než 1 %) (19, 20, 21). V postmarketingových studiích byla popsána monoklonální gamapatie, bazaliom a dysplazie děložního čípku. Riziko malignity po imunosupresivní léčbě přetrvává řadu let (23). Měl by být proveden screening nádorů děložního čípku před léčbou a následně v ročních intervalech.

Alemtuzumab prochází placentární bariérou, ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita. Z tohoto důvodu je pacientkám doporučována účinná antikoncepce v průběhu léčby a čtyři měsíce po jejím ukončení. Z uvedených studií vyplývá, že z celkového počtu 179 těhotenství se narodilo 104 dětí (66 %) a u novorozenců nebyly popsány žádné vrozené vady. Bylo zaznamenáno 36 (21 %) spontánních potratů, 16 (9 %) elektivních potratů a 1 (0,6 %) porod mrtvého dítěte. Procento spontánních potratů se neliší od normální populace (23).

Další léčebný cyklus by měl být nemocným podán pouze při zvýšené aktivitě one-

mocnění, která je definována přítomností nového relapsu, dvou nových lézí sytících se gadoliniem nebo dvou nových T2 lézí na MR mozku či míchy.

Podle posledních údajů ze studií CARE-MS I, CARE-MS II a TOPAZ nebylo v sedmiletém sledovaném období léčeno dalšími pulsy léčby 61 %, resp. 52 % nemocných (27, 28).

Pacienty je nutné dostatečně poučit o možných komplikacích léčby a klinických příznacích autoimunitních onemocnění.

Vzhledem k nežádoucím účinkům léčby vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv dne 18. 4. 2019 informaci, že bylo zahájeno evropské přehodnocení přínosů a rizik přípravku Lemtrada a jeho používání je v průběhu přehodnocení omezeno.

Závěr

Alemtuzumab je vysoce účinná monoklonální protilátka, která má ve srovnání s interferonem beta-1a podstatně vyšší klinickou i radiologickou účinnost. Sedmiletá data ukazují významný pozitivní vliv na snížení četnosti relapsů a nárůstu invalidity. V současné době je léčba alemtuzumabem indikována u dospělých pacientů s vysoce aktivní RR RS. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků, zahrnujících zejména sekundární autoimunitu, infekce, infuzní reakce či kardiovaskulární postižení je nutné nemocné po podání posledního léčebného cyklu pravidelně dlouhodobě sledovat.

Práce byla vypracována s podporou:

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

- Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y. What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 2004; 251: 12–19.
- Martin R, Bielekova B, Gran B, McFarland HF. Lessons from studies of antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 60: 361–373.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al. CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a posthoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329–337.
- Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 233–243.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264(12): 2351–2374.
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 1; 12: 1756286419836571.
- Pardo G, Jones DE. The sequencing of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017; 264 (12): 2351–2374.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–1303.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–256.
- Freedman MS, Bar-Or A, et al. Teriflunomide phase 2 extension study: 13 years of efficacy and safety results. Presented at 68th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 15–21 April 2016, Vancouver, BC, Canada, P3-027.
- Coyle PK, Khatri B, Edwards KR, et al. Teriflunomide real-world evidence: Global differences in the phase 4 Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 31: 157–164.
- Lu E, Wang BW, Alwan S, Synnes A, Dahlgren L, Sadovnick AD, Tremlett H. A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014; 28(2): 89–94.
- Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2015; 37: 2366–2380.
- Lorefice L, Fenu G, Gerevini S, et al. PML in a person with multiple sclerosis: is teriflunomide the felon? *Neurology* 2018; 90: 83–85.
- Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis—a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2012; 142: 25–30.
- De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e194.
- Cooles FA, Anderson AE, Drayton T, et al. Immune reconstitution 20 years after treatment with alemtuzumab in a rheumatoid arthritis cohort: implications for lymphocyte depleting therapies. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 302.
- Moreau T, Thorpe J, Miller D, et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301.

19. Coles AJ, Compston DAC, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801.
20. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
22. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89: 1117–1126.
23. Willis MD, Harding KE, Pickersgill TP, et al. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1215–1223.
24. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–415.
25. Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, et al. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 709–717.
26. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 335–341.
27. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 2017; 89: 1117–1126.
28. TOPAZ: 1. Coles AJ, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P1188; 2. Singer BV, et al. ACTRIMS-ECTRIMS 2017, Poster P736; 3. Traboulsee A, et al. AAN 2017, P2. 104; 4. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255656>. Accessed September 7, 2017.

Budoucí trendy v léčbě karcinomu jícnu (prevence, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie, novinky v chirurgii)

Zuzana Rábeková

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Karcinom jícnu lze rozdělit na dva nejčastější histologické podtypy – adenokarcinom a skvamocelulární karcinom, které se liší nejen svým původem a biologickou povahou, ale i odpovědí na různé typy léčby. Karcinom jícnu je 8. nejčastějším zhoubným nádorem a 6. nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Hledání nových a účinných metod v jeho prevenci a terapii má velký význam vzhledem k velice nízkému pětiletému přežívání, které se pohybuje pouze mezi 15–20%. Budoucnost možná přinese novinky v prevenci tohoto nádoru, jak v oblasti chemopreventivních látek, tak nových endoskopických či chirurgických antirefluxních metod, novinky v terapii biologické, imunoterapii a v terapii individualizované nebo v chirurgickém přístupu.

Klíčová slova: karcinom jícnu, antirefluxní terapie, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie.

Future trends in esophageal cancer treatment

(prevention, biological therapy, immunotherapy, individualized therapy, novelties in surgery)

Esophageal carcinoma may be divided into two most frequent histopathological subtypes – adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, which are different in their origin and biological characteristic, but also in their response to different types of the treatment. Esophageal cancer is the 8th most common malignancy and 6th most common cause of death from overall malignant disease. Searching for novel and effective methods in its prevention and treatment is very important issue, according to very low 5 – years survival rate, which is between 15–20%. The future may bring novelties in prevention of this tumor as in the area of chemoprotective substances, as in new endoscopic or surgical antireflux modalities; news in biological treatment, immunotherapy and individualized therapy or in surgical approach.

Key words: esophageal carcinoma, antireflux therapy, biological therapy, immune therapy, individualized therapy.

Úvod

Pokroky v medicíně umožňují vývoj nových diagnostických i terapeutických metod s cílem zlepšení kvality života a prodloužení přežívání pacientů. Třeba i to, co bylo v minulosti považováno za zcela správný a ověřený postup, se nám dnes může zdát jako absurdita. Například v 50. letech 19. století francouzský lékař Pierre Priori léčil pacienty s diabetem „cukrovou dietou“. Tento postup byl založen na ověřené skutečnosti, že tito pacienti ztrácejí cukr močí, a tudíž pro jejich léčbu je nutné jím cukr doplnit (1).

I přes významné pokroky na širokém poli medicíny zůstává rakovina jícnu osmou nejčastější malignitou v celosvětovém měřítku (5leté přežívání 15–25%) a je šestou nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s maligním nádorem (2). V terapii karcinomu jícnu měla v minulosti hlavní místo chirurgie a pacienti s biopsky verifikovanou high-grade dysplázií nebo karcinomem byli automaticky indikováni k ezofagektomii. V současnosti jsou pacienti s těmito nálezy odesíláni na endoskopická pracoviště k výkonu, který u některých lézí může být i definitivní

terapií. V případě nekurativních endoskopických výkonů je alespoň možné stanovit kompletní histopatologický staging, na základě kterého jsou poté pacienti indikováni k další chirurgické či onkologické terapii.

Snaha vyhnout se v co největší možné míře ezofagektomii vychází z mortality tohoto chirurgického výkonu. Četné studie potvrzují, že mortalita ezofagektomie je i v dnešní době vysoká. V tzv. low-volume centrech, tj. centrech, kde se ročně provádí malý počet ezofagektomií, je mortalita ještě vyšší. Funk et al. v roce 2011

porovnávali mortalitu ezofagektomie v high a low-volume centrech, kde velká centra měla značně menší míru mortality výkonu než centra malá (12,5 % vs. 5,0%; P value = 0,042) (3).

Prevence vzniku prekanceróz a karcinomu jícnu

Jako v každém odvětví medicíny i u karcinomu jícnu má jednu z nejdůležitějších úloh prevence. Mnohé studie prokázaly neoddelitelnou spojitost refluxní nemoci a adenokarcinomu jícnu. Na této spojitosti je založeno nepsané pravidlo, že každý pacient s refluxní nemocí jícnu má podstoupit antirefluxní léčbu. U skvamocelulárního karcinomu není vliv refluxní nemoci významný, uplatňují se zde jiné činitele, které jsou multifaktoriální, a tudíž je jejich preventabilita svízelná.

V současnosti k antirefluxní terapii patří všem známé a široce akceptované inhibitory protonové pumpy (PPI) (4). Proto lze PPI považovat za chemoprotektiva. Z možných budoucích trendů v chemoprotektivních látkách byla v mnohých studiích zkoušena nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) (5). Teorie jejich protektivního účinku je založená na poznatku, že zvýšená exprese cyklogenoxygenázy 2 (COX2) vede k vyššímu riziku vzniku Barrettova jícnu, a tudíž i dysplázie a adenokarcinomu jícnu, takže blokáda COX2 toto riziko snižuje (6, 7, 8).

Rozsáhlá metaanalýza publikovaná v roce 2013 prokázala signifikantní (28 %) redukci incidence karcinomu jícnu u pacientů, kteří užívali statiny (OR 0,72; 95 % CI, 0,60–0,86), nicméně mezi studiemi byla značná různorodost. U skupiny pacientů se známou diagnózou Barrettova jícnu (5 studií, 312 adenokarcinomů jícnu u 2 125 pacientů) byly statiny asociované se signifikantním (41 %) poklesem rizika vzniku adenokarcinomu. Statisticky je k prevenci 1 adenokarcinomu potřeba léčit 389 pacientů (9). Chemopreventivní účinek statinů je porovnatelný s redukcí rizika vzniku adenokarcinomu u NSAIDs. Nicméně na rozdíl od PPI nejsou nesteroidní antiflogistika, ani statiny součástí žádných z oficiálních doporučení.

V rámci antirefluxní léčby není k dispozici pouze terapie inhibitory protonové pumpy či H₂ antihistaminiky, ale i metody invazivní. V minulosti to byla chirurgická fundoplikace, nyní existují i metody endoskopické, ale rovněž i laparoskopické či elektrostimulační.

Z laparoskopických metod je v některých zemích dostupný magnetický sfinkter – augmentační systém Linx™, který je jakýmsi magnetickým kruhem, který zlepšuje funkci dysfunkčního dolního jícnového svěrače. O jeho účinnosti pojednávají četné publikace, v nichž byla při použití Linx™ zaznamenána redukce patologického kyselého refluxu, refluxních symptomů i nutnosti užívání PPI ve sledované skupině pacientů (10, 11).

V roce 2014 Inoue et al. (12) publikovali pilotní studii založenou na pozorování, že u pacientů po cirkulární slizniční resekcí krátkého segmentu Barrettova jícnu dochází k signifikantnímu zlepšení refluxních symptomů. U 10 pacientů s refrakterním GERD endoskopicky provedli tzv. antirefluxní mukozektomii (ARMS). 24hodinová pH metrie provedená 2 měsíce od výkonu prokázala zlepšení refluxních epizod a pokles frakčního času (pH < 4) z 29,1 % na 3,1 % (P = 0,01). Dlouhodobé výsledky byly publikovány v roce 2017 v Gastrointestinal Endoscopy. U pacientů zařazených do analýzy přetrvávalo statisticky signifikantní zlepšení symptomů GERD i po jednom roce od výkonu (13).

Biologická terapie

Z širšího pohledu rozumíme biologickou terapií aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa různých řetězců, jak fyziologicky probíhající, tak patologických. Využívány jsou zejména molekuly, které jsou schopny vázat se na určité typy receptorů, a tím ovlivňovat buněčné pochody.

Úloha biologické léčby u karcinomu jícnu je i v dnešní době značně omezená. Zatímco na poli terapie adenokarcinomu je dostupných několik biologik, které mají ve svých indikacích karcinom gastroezofageální junkce a žaludku, u skvamocelulárního karcinomu v současnosti není žádné dostupné biologikum.

Četné geny související s buněčným cyklem, a tedy i samotným nádorovým růstem, jsou u karcinomu jícnu prokazatelně dysregulované.

Typickým příkladem je HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2), transmembránový tyrosin-kinázový receptor, který je známý z problematiky karcinomu prsu. Nicméně tento receptor je overexprimován i u 30 % adenokarcinomů a 5–40 % skvamocelulárních karcinomů, přičemž overexprese HER2 receptoru signifikantně zvyšuje pětiletou mortalitu (14). Ve studii ToGa přidání trastuzumabu (monoklonální

protilátka proti HER2 receptoru) ke standardní chemoterapii zlepšovalo přežívání pacientů (15).

V současnosti je k terapii karcinomu jícnu schválen i v České republice preparát Cyramza (ramucirumab). Jedná se o rekombinantní monoklonální protilátku proti extracelulární doménně VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Ve více studiích (RAINBOW a REGARD) prokázal zlepšení přežívání jak v monoterapii, tak i v kombinaci s paklitaxelem (16).

Dalším prokazatelně overexprimovaným genem u karcinomu jícnu je gen pro receptor pro endoteliální růstový faktor (EGFR). Jeho exprese je zvýšená u 30 % adenokarcinomů a až u 70 % skvamocelulárních karcinomů jícnu a je asociovaná s pokročilejším TNM stagingem (17). Cetuximab je inhibítor EGFR a zároveň silným radiosenzitizérem. Posílení chemoradioterapie o neoadjuvantní i adjuvantní cetuximab u lokálně pokročilého resekabilního adenokarcinomu a skvamocelulárního karcinomu vedlo ke zlepšení lokoregionální kontroly nádoru a ke klinicky (ale ne statisticky) signifikantnímu zlepšení progression-free survival a overall survival (18). Preparát Erbitux je na českém trhu dostupný pouze v indikaci skvamocelulárního karcinomu hlavy a krku.

Imunoterapie

Jako další modalitou v budoucnosti léčby karcinomu jícnu se jeví imunoterapie, která je založená na principu prevence nebo léčby za pomoci substancí, které stimulují imunitní odpověď organismu. Zahrnuje buněčné inženýrství a vakcíny (19). Základy imunoterapie byly položeny v roce 1891 chirurgem W. Coleym, který se intratumorální injekcí živých, resp. inaktivovaných bakterií *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens* snažil reprodukovat podobný proces, jaký pozoroval u spontánní remise sarkomů u pacientů s erysipelem. V roce 1976 Morales popsal pozitivní účinky intravezikální injekce živých bacilů Calmette-Guérin (BCG) po chirurgické resekcí u superficiálního karcinomu močového měchýře (20).

Výzkumy usilují o předcházení vzniku tumorů použitím profylaktických vakcín proti nemocem, se kterými malignity prokazatelně souvisí. Toto lze demonstrovat na vakcinaci proti hepatitidě B, jako snahou o prevenci vzniku hepatocelulárních karcinomů, či vakcinaci proti HPV (human papilloma virus) infekci jako možnou ochranou před vznikem karcinomu

děložního čípku. Nicméně narozdíl od vakcín profylaktických je vývoj vakcín terapeutických pouze na úrovni studií (21).

Kono et al. ve studii z roku 2012 aplikovali u pacientů s metastatickým skvamocelulárním karcinomem peptidové vakcíny z HLA-A24 – odvozených imunodominantních peptidů (TTK protein kinase, lymphocyte antigen 6 complex locus K (LY6K) a insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 (IMP-3)). Pacienti, kteří byli nositeli HLA-A24 alely, reagovali na vakcinaci zlepšením celkového přežívání (22).

Buněčné inženýrství je ve svých začátcích i přes to, že již v současnosti jsou známy antigeny, které se zvýšeně exprimují u skvamocelulárního karcinomu jícnu (LAGE1 (39%), MAGE-A4 (90%), NY-ESO1 (41%)) (23). Podstatou buněčného inženýrství je produkce T-lymfocytů, které jsou namířeny proti zmíněným antigenům na nádorových buňkách. Úspěšně byly vytvořeny T-lymfocyty proti MAGE-A4 antigenu a rovněž byly úspěšně přeneseny a detekovány v krevním oběhu pacientů (24). Bohužel doposud studie nejsou ve fázi, kdy by se dal hodnotit klinický efekt.

V rámci imunoterapie je nezbytně nutné zmínit úlohu tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto „kontrolní body“ jsou klíčovými regulátory imunitního systému, které inhibují anebo stimulují jeho reakce. Checkpointy ale také dokážou nádorové buňky využít na svou vlastní ochranu před imunitním systémem. Checkpoint imunoterapie dokáže inhibicí těchto bodů obnovit obrannou funkci imunitního systému vůči nádorovým buňkám (25).

Mezi tyto kontrolní body patří cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4), programmed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru – programmed death ligand-1 (PD-L1). Monoklonální protilátka proti PD-1, která blokuje interakci mezi PD-L1 a PD-L2, byla pojmenována pembrolizumab. Studie KEYNOTE-028 byla dizajnována k zhodnocení bezpečnosti a efektivity využití pembrolizumabu u pacientů s PD-L1 pozitivními solidními tumory. Doi et al. v Journal

of Clinical Oncology hodnotili v rámci této studie kohortu pacientů s karcinomem jícnu (převážně skvamocelulárním karcinomem). Výsledkem byly dobře zvládnutelné nežádoucí účinky terapie a setrvalá antitumorózní aktivita (26).

Další z checkpoint inhibitorů – monoklonální protilátka proti CTLA-4 antigenu – ipilimumab, má v České republice v současnosti ve svých indikacích pouze maligní melanom a renální karcinom. Její účinek lze demonstrovat i u karcinomu gastroezofageální junky. Přes to, že v monoterapii nezlepšoval progression-free survival (27), v kombinaci s nivolumabem (protilátka blokující interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2) měl prokazatelný klinický význam. A to jak v antitumorózní aktivitě, tak v dlouhodobé overall-survival u pacientů s rakovinou gastroezofageální junky refrakterní k chemoterapii (28).

Individualizovaná terapie

Farmakogenetika se zabývá vrozenou odlišností v odpovědi na různá léčiva. Například ztráta funkce thiopurin S-metyltransferázy (TPMP) vede k závažné až život ohrožující myelotoxicitě i u pacientů užívajících pouze standardní dávky merkaptopurinu či azatioprinu. Dále třeba genová duplikace cytochromu P4502D6 (CYP2D6), který metabolizuje mnohá antidepresiva, vede k slabé odpovědi na léčbu deprese (29). Na těchto poznatcích se snaží stavět i individualizace terapie u karcinomu jícnu.

V roce 2018 byla publikována studie Yaa et al. (30), která zkoumala úlohu a klinický význam detekce ERCC1 C8092A polymorfismu (excision repair cross-complementing 1) u pacientů s pokročilým karcinomem jícnu. Celkově bylo do studie zařazeno 127 pacientů s pokročilým karcinomem, kteří byli na základě hodnocení ERCC1 C8092A randomizováni na skupiny se standardní léčbou a skupinu s individualizovanou léčbou. Ve skupině individualizované terapie bylo zaznamenáno zlepšení přežívání, menší toxicita chemoterapie a méně nežádoucích účinků jako nauzea, zvracení a anémie.

Chirurgická léčba

Již léta je známý princip sentinelové uzliny, který se využívá u karcinomu prsu. Možnost využití tohoto principu u jícnu je pouze v začátcích. U jícnu se v pilotní studii o tento princip pokoušel Kunzli et al. (31). U pěti pacientů s high-risk časným adenokarcinomem jícnu byly odstraněny sentinelové uzliny po jejich perioperační detekci. Histologické vyšetření uzlin ukázalo, že v žádné ze sentinelových uzlin nebyla přítomná (mikro)metastáza. Pouze u jednoho pacienta byla nalezena 1 pozitivní lymfatická uzlina mimo sentinelových. V budoucnosti by mohl být princip sentinelových uzlin účinnou strategií, která ale zcela jistě vyžaduje další studie.

Dalším zajímavým přístupem je možnost lymfadenektomie bez ezofagektomie. V pilotní studii (31) bylo však prokázáno, že pro bohaté cévní zásobení jícnu nelze lymfadenektomii provést bez devaskularizace jícnu. Výsledná ischemizace s nutností urgentní ezofagektomie je potom logicky zatížená vyšší mírou morbidit i mortality.

Závěr

Nové trendy v léčbě karcinomu jícnu nabízí slibnou budoucnost a zlepšení kvality života a přežívání pacientů. Jen nepatrná část z nich je součástí oficiálních guidelineů. Budoucnost v oblasti terapie karcinomu jícnu přinese pokroky v oblasti prevence – nová chemoprotektiva a nové miniinvazivní antirefluxní výkony. Očekávaná jsou nová biologika zejména u adenokarcinomu jícnu, kde se zdají možnosti ovlivnění biologickou léčbou širší. Vzhledem k velmi úzkému spektru biologické terapie u skvamocelulárního karcinomu jícnu jsou biologika v této indikaci žádoucí. Díky množství nových známých cílových antigenů přinese novinky také imunoterapie (vakcíny, buněčné inženýrství). Očekáváme rozšíření individualizace terapie na základě genetiky jednotlivých pacientů. Otázkou na poli chirurgie zůstává nadále efektivita principu lymfadenektomie bez ezofagektomie a principu detekce sentinelových uzlin, které vyžadují další studie.

LITERATURA

1. Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus-history and current practice. *J R Soc Health.* 1997; 117(3): 143–150.
2. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17048.
3. Funk LM, Gawande AA, Semel ME, Lipsitz SR, Berry WR, Zi-

- nner MJ, Jha AK. Esophagectomy outcomes at low-volume hospitals: the association between systems characteristics and mortality. *Ann Surg.* 2011; 253(5): 912–917.
4. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biemann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ; ProBar Study Group. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(4): 382–388.

5. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003; 124(1): 47–456.
6. Howe LR, Dannenberg AJ. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29(3 Suppl. 11): 111–119.

7. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(4): 990–996.
8. Shirvani VN, Ouatou-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology*. 2000; 118(3): 487–496.
9. Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(6): 620–629.
10. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, Bemelman WA, Dunst CM, Edmundowicz SA, Lipham JC, Luketich JD, Melvin WS, Oelschlager BK, Schlack-Haerer SC, Smith CD, Smith CC, Dunn D, Taiganides PA. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 719–727.
11. Zadeh J, Andreoni A, Treitl D, Ben-David I. Spotlight on the Linx™ Reflux Management System for the treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence and research. *Med Devices (Auckl)*. 2018; 11: 291–300.
12. Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C1, Hayee B2, Eleftheriadis N1, Kudo SE3. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(4): 346–351.
13. Inoue H, Sumi K, Tatsuta T, Ikebuchi Y, Tuason J. Clinical Results of Antireflux Mucosectomy (ARMS) for Refractory Gerd. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017; 85(5): AB120.
14. Chan DS, Campbell F, Edwards P, Jasani B, Williams GT, Lewis WG. Relative Prognostic Value of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Operable Oesophagogastric Cancer. *ISRN Surg*. 2012; 2012: 804891.
15. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Sawaki A, Lordick F, Hill J, Lehle M, Feyereislova A, Bang Y. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 15_suppl.
16. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11): 1224–1235.
17. Ruhstaller T, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol*. 2018; 29(6): 1386–1393.
18. Zhang Y, Pan T, Zhong X, Cheng C. Resistance to cetuximab in EGFR-overexpressing esophageal squamous cell carcinoma xenografts due to FGFR2 amplification and overexpression. *J Pharmacol Sci*. 2014; 126(1): 77–83.
19. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480–489.
20. Razack AH. Bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer. *Asian J Surg*. 2007; 30(4): 302–309.
21. Bartnik A, Nirmal AJ, Yang S. Peptide Vaccine Therapy in Colorectal Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2013; 1(1): 1–16. Published online 2012 Aug 23.
22. Kono K, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *Journal of Translational Medicine* 2012; 10: 14.
23. Bujas T, Marusic Z, Peric Balja M, Mijic A, Kruslin B, Tomas D. MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Histochem*. 2011; 55(1): e7.
24. Kageyama S. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10): 2268–2277.
25. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Cancer*. March 2012; 12(4): 252–264.
26. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Mai-Dang H, Saraf S, Koshiji M. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 4_suppl (February 1 2016) 7–7.
27. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Di Bartolomeo M, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Sanchez T, Moehler M. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(19): 5671–5678.
28. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschika M, Le DT. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(28): 2836–2844.
29. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annual Review of Medicine*, 2006; 57(1): 119–137.
30. Yao Y, He Y, Han X, Ji C, Hu B. Clinical research of individualized therapy in advanced esophageal cancer based on the ERCC1 C8092A genotype. *Oncology Letters*. 2018.
31. Künzli HT, van Berge Henegouwen MJ, Gisbertz SS, van Esser S, et al. Pilot-study on the feasibility of sentinel node navigation surgery in combination with thoracoscopic lymphadenectomy without esophagectomy in early esophageal adenocarcinoma patients. *Dis Esophagus*. 2017; 30(11): 1–8.

Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta

Břetislav Lipový^{1,2}, Markéta Hanslianová³, Yvona Kaloudová¹, Hana Řihová¹, Martin Knoz^{1,2,4}, Jakub Holoubek^{1,2}, Ivan Suchánek¹

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Oddělení lékařské mikrobiologie FN Brno

⁴Klinika plastické a estetické chirurgie FN u Svaté Anny, Brno

Ceftolozan/tazobaktam je antibiotikum kombinující nového zástupce cefalosporinů s inhibitorem betalaktamázy. Základní indikací pro použití tohoto antibiotika jsou komplikované nitrobřišní infekce a komplikované infekce močového systému. Postupně se také dokumentuje vysoká efektivita ceftolozan/tazobaktamu v případě terapie infekčních komplikací v jiných kompartmentech, zejména pokud se jedná o infekce rezistentními kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Terapie infekčních komplikací způsobených tímto patogenem jsou velmi komplikované a mnohdy vyžadují zásadní kompromis mezi schválenou indikací a efektivitou. V kazuistice prezentujeme případ těžce popáleného mladého muže s multifokální infekcí způsobenou multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*.

Klíčová slova: ceftolozan/tazobaktam, multirezistentní *Pseudomonas aeruginosa*, popáleniny.

Ceftolozane/tazobactam in treating multifocal infection caused by a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain in a severely burned patient

Ceftolozane/tazobactam is an antibiotic combining a novel cephalosporin with a beta-lactamase inhibitor. Complicated intra-abdominal infections and complicated urinary tract infections are basic indications for the use of this antibiotic. There has also been increasing evidence of high efficacy of ceftolozane/tazobactam in treating infectious complications in other compartments, particularly in the case of infections with resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. Treatment of infectious complications caused by this pathogen is very challenging, often requiring a major compromise between an approved indication and efficacy. The case report presents a severely burned young man with a multifocal infection caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: ceftolozane/tazobactam, multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, burns.

Úvod

Infekční komplikace dnes reprezentují jeden z hlavních atributů, které určují samotnou úspěšnost terapie u pacientů s popálením. Zejména pacienti s těžkým a kritickým termickým traumatem jsou ohroženi nejrůznějšími potenciálně

patogenními mikroorganismy s klinickou a laboratorní relevancí v nejrůznějších kompartmentech (1). Nejčastější infekční komplikací u pacientů s termickým traumatem je infekce v oblasti popálené plochy. I když tato komplikace není zatížena tak zásadním dopadem na samotné

přežití pacientů jako např. infekční komplikace v oblasti dolních dýchacích cest (zejména ventilátorová pneumonie) a infekční komplikace v oblasti krevního řečiště, mohou zpomalit samotný fázový postup v hojení rány se všemi navazujícími konsekvencemi (riziko patologické

ho typu hojení rány, prodloužení hospitalizace, nárůst nákladů na terapii apod.) (2, 3).

Podobně jako i u jiných kriticky nemocných pacientů je také u pacientů s termickým traumatem každoročně zaznamenáván neuspokojivý trend nárůstu prevalence rezistentních kmenů bakterií. Tento trend akceleroval zejména v poslední dekádě. Důsledkem je mnohdy velmi obtížná volba optimální a efektivní antimikrobiální strategie.

Rychlost zavádění nových antimikrobiálních přípravků do klinické praxe nekorresponduje s trendem nárůstu rezistence jednotlivých potenciálně patogenních mikroorganismů. Jako zcela zásadní se tento problém jeví zejména v oblasti gramnegativního spektra bakterií *Pseudomonas aeruginosa* spolu se zástupci čeledi *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., aj.).

Ceftolozan/tazobactam představuje novou kombinaci betalaktamu s inhibitorem betalaktamázy (4). In vitro aktivita tohoto antibiotika zahrnuje jak kmeny enterobakterií včetně kmenů produkujících širokospektré betalaktamázy (in vitro byla prokázána inhibice některých tříd širokospektrých betalaktamáz), tak také citlivé multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*.

Základní indikací pro terapii tímto cefalosporinem jsou komplikované nitrobršňové infekce (cIAI – complicated intraabdominal infection) a komplikované infekce močového systému (cUTI – complicated urinary tract infection). V obou indikacích byla reportována efektivita kolem 80 % (5).

V kazuistice prezentujeme případ těžce popáleného mladého muže, u kterého bylo podání ceftolozan/tazobaktamu v terapii infekčních komplikací nejen rozumnou, ale zejména efektivní volbou.

Kazuistika

V kazuistice popisujeme případ muže, který utrpěl popáleniny způsobené elektrickým obloukem při přelézání vagónů na nádraží. Přijatý byl na naši kliniku cestou oddělení urgentního příjmu, vzhledem k tomu, že po zásahu elektrickým proudem došlo ke krátkodobé ztrátě vědomí s asociovaným pádem ze 4 metrů. V rámci iniciálního spirálního CT byla zjištěna fraktura levé klíční kosti staršího data a oboustranná kontuze plic.

Vzhledem k rozsahu a lokalizaci popálení bylo provedeno vstupní ošetření v celkové ane-

Obr. 1. Zhojené defekty v oblasti pravé dolní končetiny



stezii na operačním sále, nikde nebyly detekovány místa kontaktu, dle charakteru poranění se jednalo spíše o ožehnutí elektrickým obloukem než o samotný průchod elektrického proudu. Celkový rozsah popálené plochy byl 36 % TBSA (total body surface area) s jedinou zaznamenanou cirkularitou, která byla lokalizována v oblasti pravého bérce. Jinak byly popáleniny lokalizovány dominantně v dorsálních oblastech trupu a končetin. Hloubka téměř všech popálených ploch byla hodnocena jako gr. IIb–III, tedy všechny plochy byly již od počátku bez jednoznačného potenciálu ke spontánní reepitelizaci v rámci uzávěru vzniklých defektů. Pouze popáleniny v oblasti obličeje byly gr. IIa–b.

Po vstupním ošetření na operačním sále byl pacient ponechán na umělé plicní venti-

laci a bylo pokračováno v tekutinové resuscitaci kombinací přirozených koloidů a zejména balancovaných krystaloidů. V rámci lokální terapie byly postupně plochy kombinovaně nekrektomovány za pomoci klasické fasciální nekrektomie a použití 40% kyseliny benzoové v rámci chemické nekrektomie a následné defekty byly kryty dermoepidermálními štěpy. Jako donorská místa byla volena zejména oblast stehén. Celkem bylo ztransplantováno 28 % TBSA. Ztransplantované a zhojené defekty v oblasti dolních končetin jsou znázorněny na obrázku č. 1.

V průběhu hojení byla zjištěna lokální infekce v oblasti zbytkových defektů zad, vzhledem k čerstvě přiloženým dermo-epidermálním štěpům byla nutná systémová antibiotická terapie.

Zbytkové defekty v oblasti zad v průběhu terapie ceftolozan/tazobaktamem jsou znázorněny na obrázku č. 2. Průběh celé hospitalizace byl u pacienta doprovázen intenzivní rehabilitací a psychologickou podporou.

Mikrobiologická surveillance a antimikrobiální terapie za hospitalizace

Vzhledem k rozsahu popálené plochy a jejímu silnému znečištění, přítomnosti kontuzní plíce a nutnosti umělé plicní ventilace byl u pacienta nasazen v rámci preemptivní terapie amoxicilin/klavulanát (1,2 g à 8 hod. i.v.).

Během prvního týdne hospitalizace byla u pacienta zaznamenána multifokální infekční komplikace. V oblasti popálené plochy byly vykultivovány *Bacillus sp.*, *Escherichia coli* a zejména *Klebsiella pneumoniae*, která již v tomto období byla producentem širokospektré betalaktamázy ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamase). Identický patogen, který byl rovněž producentem ESBL byl izolován také v oblasti dolních dýchacích cest a krevního řečiště. Dle antibiogramu bylo nutno změnit antibiotickou terapii na meropenem (2 g à 8 hod. i.v.) a vzhledem k narůstajícímu počtu koaguláza negativních stafylokoků z oblasti nekrektomovaných ploch byla terapie doplněna také o vankomycin (1 g à 12 hod. i.v.).

První izolace multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* (MDR – multidrug resistance) byla v průběhu 3. týdne hospitalizace v oblasti nekrektomovaných a ztransplantovaných ploch zad a dolních končetin. Tato izolace byla následně doplněna také o ESBL-pozitivní kmeny *Enterobacter cloacae* zachycené rovněž z oblasti popálených ploch.

Vzhledem k těmto kultivacím byla dle výsledků antibiogramu (rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu), po konzultaci s antibiotickým střediskem antibiotická terapie změněna na kombinaci tigecyklinu (100 mg úvodní dávka, dále 50 mg à 12 hod. i.v.) s amikacinem (1 g à 24 hod. i.v.). I přes tuto kombinaci dochází k progresi primární multifokální infekce způsobené MDR *Pseudomonas aeruginosa* do dalších kompartmentů, a to do krevního řečiště a oblasti dolních dýchacích cest s rozvojem nozokomiální pneumonie.

Na tuto situaci bylo reagováno výměnou antibiotika tigecyklinu na ceftolozan/tazobaktam. Primárně byl tento nový cefalosporin podáván v kombinaci s jiným antibiotikem (amikacin a ci-

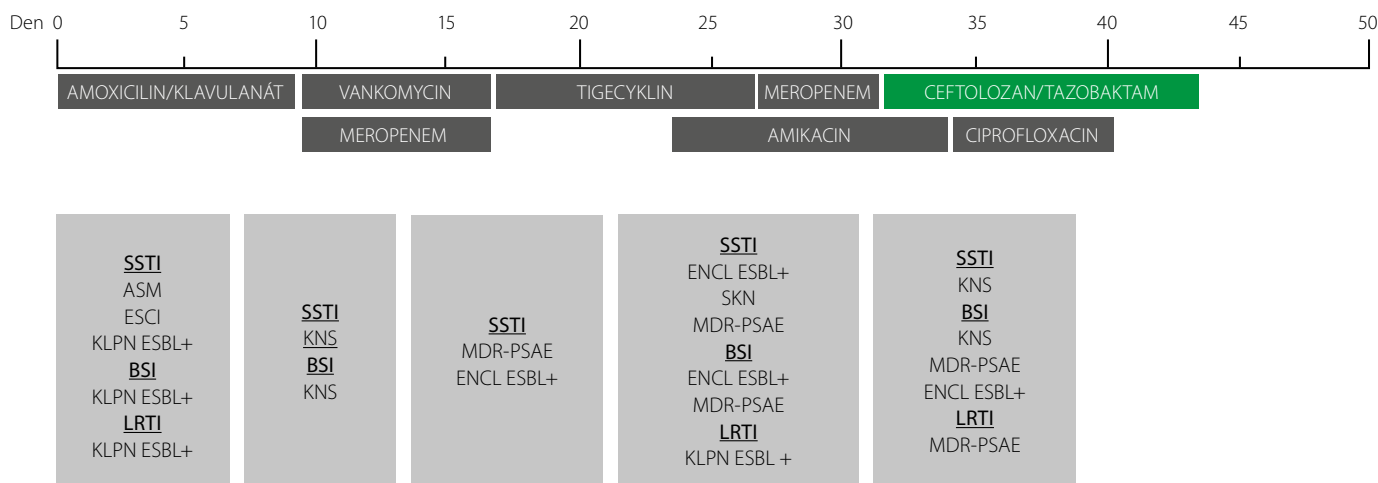
Obr. 2. Plochy se zbytkovými defekty v oblasti zad v průběhu terapie ceftolozan/tazobaktamem



Obr. 3. Kompletně zhojené defekty v oblasti zad u pacienta před dimisí



Obr. 4. Jednotlivé potenciálně patogenní mikroorganismy v různých kompartmentech a antibiotická terapie u pacienta v průběhu hospitalizace



SSTI – skin and soft tissue infection, BSI – bloodstream infection, LRTI – lower respiratory tract infection, UTI – urinary tract infection

profloxacin 400 mg á 8 hod i.v.) a následně byl volen v rámci monoterapie. Celková délka terapie ceftolozan/tazobaktamem byla 13 dní. Dávkování bylo po celou dobu podávání standardní tedy 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobaktamu á 8 hodin.

U pacienta došlo k rychlé regresi infekčních komplikací ve všech kompartmentech a k zhojení kožních defektů. Pacient byl následně propuštěn do domácí péče po 48 dnech hospitalizace. Zhojený defekt v oblasti zad je zaznamenán na obrázku č. 3.

Izolace jednotlivých potenciálně patogenních mikroorganismů a antibiotická terapie v průběhu hospitalizace je zaznamenána na obrázku č. 4.

Diskuze

Ceftolozan/tazobaktam reprezentuje zástupce širokospektrých cefalosporinů se specifickou modifikací, která mu propůjčuje velmi potentní antipseudomonádovou aktivitu. Díky kombinaci s tazobaktamem dochází k významnému rozšíření potenciálního spektra účinku také na gramnegativní bakterie produkující širokospektré betalaktamázy (6).

Vysoká míra účinnosti vůči kmenům *Pseudomonas aeruginosa* se prokázala díky analýze 3851 testovaných kmenů v letech 2012–2015 ze 32 nemocnic v USA (7). Ceftolozan/tazobaktam si zachoval efektivitu vůči 97 % ze všech patogenů i přesto, že z tohoto počtu bylo celkem 607 multirezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa*.

Ceftolozan/tazobaktam byl původně indikován pro terapii cIAI a cUTI. K těmto indikacím

přibýly v roce 2016 také infekční komplikace v oblasti dolních dýchacích cest – nozokomiální a ventilátorová pneumonie (8). American Thoracic Society a Infectious Diseases Society of America v rámci svých doporučení jednoznačně preferují monoterapii ceftolozan/tazobaktamem u ventilátorové a nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí *Pseudomonas aeruginosa* před podáváním aminoglykosidů. Důvodem může být zejména velikost molekuly aminoglykosidů a nižší prostupnost do tkání v porovnání s betalaktamovými antibiotiky. Všechna dostupná data ukazují na vysokou aktivitu ceftolozan/tazobaktamu proti kmenům *Pseudomonas aeruginosa*.

V rámci použití tohoto cefalosporinu se ukazuje, že díky jeho vysoké efektivitě narůstá počet „off-label“ indikací, zejména pokud jde o komplikované infekce kůže a měkkých tkání (cSSTI – complicated skin and soft tissue infection) (9, 10, 11, 12).

Hlavním důvodem je jednoznačně omezená možnost terapeutické alternativy zejména u infekčních komplikací způsobených MDR kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, u kterých je terapeutická možnost omezena pouze na aminoglykosidy a kolistin. Podobné dynamiky v účinku jsme zaznamenali také my v popsané kazuistice. Pacient měl před podáním ceftolozan/tazobaktamu amikacin bez významnějšího klinického a mikrobiologického efektu – ba naopak došlo k progresi infekčních komplikací.

Podobně jako v předchozích případech „off-label“ indikace ceftolozan/tazobaktamu byla zaznamenána jeho vysoká účinnost také

v terapii infekčních komplikací lokalizovaných do krevního řečiště (13, 14).

Nutno ovšem dodat, že i když je dokumentována celá řada úspěchů i v rámci off-label podání v terapii infekčních komplikací stále se nejedná o robustní data, protože dominují pouze jednotlivá kazuistická sdělení nebo malé soubory pacientů. Hlavní limitací doposud všech publikací s „off-label“ indikací ceftolozan/tazobaktamu je skutečnost, že hodnocení bylo retrospektivní. Sledovaná kohorta pacientů byla velmi heterogenní a v případě komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání byla hodnocena také odlišná origa infekční komplikace.

Nicméně pokud srovnáme závažnost infekčních komplikací s vysokým potenciálem letality u kriticky nemocných pacientů infikovaných MDR *Pseudomonas aeruginosa*, je jasné, že počty léčených pacientů ceftolozan/tazobaktamem i mimo schválené indikace budou dále narůstat.

Závěr

Závažnost infekčních komplikací je u pacientů s termickým traumatem reprezentována zejména nutností dlouhodobého podávání antibiotické terapie, která s sebou přináší selekci rezistentních kmenů bakterií. V kazuistice prezentujeme případ prvního použití nového cefalosporinu u pacientů s tímto typem traumatu v České republice. Vzhledem k vysoké efektivitě vůči rezistentním kmenům *Pseudomonas aeruginosa* se dá předpokládat, že další úspěšné případy, nejen u popálených pacientů, budou dále přibývat.

LITERATURA

1. Decraene V, Ghebrehewet S, Dardamissis E, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a burns service in the North of England: challenges of infection prevention and control in a complex setting. *J Hosp Infect.* 2018 Dec; 100(4): e239–e245. doi: 10.1016/j.jhin.2018.07.012.
2. Slaviero L, Avruscio G, Vindigni V, Tocco-Tussardi I. Antisepsis for burns: a review of the evidence. *Ann Burns Fire Disasters.* 2018 Sep 30; 31(3): 198–203.
3. Wang Y, Beekman J, Hew J, Jackson S, Issler-Fisher AC, Parungao R, Lajevardi SS, Li Z, Maitz PKM. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jan 1; 123: 3–17. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
4. Cho JC, Fiorenza MA, Estrada SJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Pharmacotherapy.* 2015 Jul; 35(7): 701–715. doi: 10.1002/phar.1609.
5. Larson KB, Patel YT, Willavize S, Bradley JS, Rhee EG, Caro L, Rizk ML. Ceftolozane/tazobactam population pharmacokinetics and dose selection for further clinical evaluation in pediatric patients with complicated urinary tract or complicated intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 8. pii: AAC.02578-18. doi: 10.1128/AAC.02578-18.
6. Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. bacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013–2015). *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Feb; 51(2): 181–189. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.016.
7. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Ceftolozane-Tazobactam Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jun 27; 61(7). pii: e00465–17. doi: 10.1128/AAC.00465-17.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1; 63(5): e61–e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
9. Sousa Dominguez A, Perez-Rodríguez MT, Nodar A, Martínez-Lamas L, Perez-Landeiro A, Crespo Casal M. Successful treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection with ceftolozane/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Apr 1; 72(4): 1262–1263. doi: 10.1093/jac/dkw526.
10. Castaldo N, Givone F, Peghin M, Righi E, Sartor A, Bassetti M. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection successfully treated with ceftolozane/tazobactam. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Jun; 9: 100–102. doi: 10.1016/j.jgar.2017.02.012.
11. Dietl B, Sánchez I, Arcenillas P, et al. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar; 51(3): 498–502. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.003.
12. Gentile I, Buonomo AR, Maraolo AE, Scotto R, De Zottis F, Di Renzo G, Borgia G. Successful treatment of post-surgical osteomyelitis caused by XDR *Pseudomonas aeruginosa* with ceftolozane/tazobactam monotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Sep 1; 72(9): 2678–2679. doi: 10.1093/jac/dkx172.
13. Skoglund E, Ledesma KR, Lasco TM, Tam VH. Ceftolozane/tazobactam activity against meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection isolates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Dec; 11: 154–155. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.016.
14. Aitken SL, Kontoyiannis DP, DePompo AM, Bhatti MM, Tverdek FP, Gettys SC, Nicolau DP, Nunez CA. Use of Ceftolozane/Tazobactam in the Treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in a Pediatric Leukemia Patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Sep; 35(9): 1040–1042. doi: 10.1097/INF.0000000000001228.

Metamizol ovplyvnil nástup účinku filgrastímu

Anna Oleárová^{1,2}, Katarína Jurečková¹

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Metamizol je jedno z najpoužívanějších analgetík, ktoré sa vyznačuje aj antipyretickými a spazmolytickými účinkami. Vo viacerých krajinách sa metamizol nepoužíva pre riziko vzniku agranulocytózy. V článku opisujeme kazuistiku 72-ročnej pacientky hospitalizovanej so závažnou pancytopeniou. Zaznamenali sme u nej oneskorený nástup účinku filgrastímu v dôsledku súčasne podávaného metamizolu. Na základe revízie farmakoterapie bol z liečby rizikový metamizol vysadený. Po úprave farmakoterapie a podaní ďalších dvoch dávok filgrastímu počty leukocytov a neutrofilov uspokojivo stúpili. Po podaní podpornej liečby krvnými derivátmi sa stav pacientky postupne zlepšil a v stabilizovanom stave bola z nemocnice prepustená.

Kľúčové slová: metamizol, filgrastím, agranulocytóza, pancytopenia, interakcia.

Metamizole-affected onset of action of filgrastim

Metamizole is widely used analgesic with antipyretic and spasmolytic effect. Metamizole is not used in many countries because of the risk of agranulocytosis. We describe a case study of 72-years old female admitted with severe pancytopenia and treated with colony-stimulating factor filgrastim. The effect of filgrastim has been affected by the concomitant use of metamizole. The pharmacotherapy was revised and the risky metamizole was stopped. The therapy continued with two doses of filgrastim, and numbers of leukocytes and neutrophils increased satisfactorily. The therapy was supported with blood derivatives and patient has been discharged as stabilised.

Key words: metamizole, filgrastim, agranulocytosis, pancytopenia, interaction.

Kazuistika

72-ročná pacientka (70 kg, BMI 25,4 kg/m²) bola hospitalizovaná so závažnou pancytopeniou a rozvinutým hypokoagulačným stavom zmiešanej zápalovej a poliekovej genézy s cieľom diferenciálnej diagnostiky a liečby. Išlo o preloženie pacientky v subileóznom stave, u ktorej už na inom pracovisku začali empirickú antibiotickú a infúziu spazmolyticko-analgetickú liečbu (trimekaín 3 × 10 mg, tienylperazín 3 × 6,5 mg, metamizol 3 × 2500 mg, pitofenón 3 × 10 mg a fenpiverín 3 × 0,1 mg) a po objavení sa agranulocytózy aj liečba filgrastímom v dávke 48 MU s.c. 1× denne (tri dávky). Po preložení sa v tejto liečbe pokračo-

valo. K významnému laboratórnemu zlepšeniu však nedošlo ani po podaní ďalších troch dávok filgrastímu. Naďalej pretrvávali nízke počty neutrofilov a pacientka sa subjektívne necítila dobre, bola spavá, udávala bolesti hlavy, bolesti v oblasti epigastria, nevoľnosť, nechutenstvo a celkovú slabosť. Aktivita hepatálnych enzýmov sa pohybovala v referenčnom rozmedzí, parametre renálnych funkcií: kreatinín v sére 67,7 µmol/l; CKD-EPI 1,30 ml/s. V rámci farmakologických intervencií pacientka dostávala intramuskulárne fyto-menandiol 10 mg denne, intravenózne antimikrobiálnu liečbu (ciprofloxacín 400 mg á 12 hodín, piperacilín/tazobaktam 4 g/0,5 g á 8 hodín, metronidazol 500 mg á 8 hodín, flukonazol

200 mg á 24 hodín), ktorá bola po piatich dňoch zmenená (ciprofloxacín, piperacilín/tazobaktam a metronidazol sa vymenili za meropeném i.v. v dávke 1 g á 8 hodín). Perorálne pacientka užívala bisoprolol 5 mg, moxonidín 0,4 mg, quinapril/hydrochlorotiazid 20/12,5 mg, urapidil 3 × 30 mg, gabapentín 2 × 600 mg, omeprazol 2 × 20 mg, kyselinu listovú 2 × 10 mg a pyridoxín 1 × 20 mg.

Pri revízii farmakoterapie bol ako podozrivý liek označený metamizol, ktorý sa z terapie ihneď vysadil. Po vysadení metamizolu a podaní ďalších dvoch dávok filgrastímu začali počty leukocytov a neutrofilov uspokojivo stúpať (pozri tabuľka 1). Vzhľadom na pretrvávajúce nízke hodnoty hemoglobínu a trombocytov sa pacientke na desiaty

deň hospitalizácie podali krvné deriváty. Stav pacientky sa postupne zlepšil a v stabilizovanom stave bola z nemocnice prepustená.

Rizikový metamizol

Metamizol (INN) [syn. dipyrone (US), novaminsulfon (DE), noramidopyrine (FR), sulpyrine (JAP), metylmelubrin, „mexický aspirín“) je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnosťami. Je dostupný ako monokomponentný alebo kombinovaný liek. Na Slovensku patrí metamizol v tabletovej forme dlhodobo k najčastejšie predpisovaným liekom (1). Indikáciou na podávanie metamizolu je silná alebo pretrvávajúca bolesť alebo horúčka.

Metamizol bol uvedený na trh v roku 1922. Jeho dostupnosť klesla v sedemdesiatych rokoch dvadsiateho storočia, keď sa zistilo, že pravdepodobne prispieva k vzniku agranulocytózy (2). Vo viacerých krajinách bol z dôvodu závažných nežiaducich účinkov deregistrovaný (3).

Mechanizmus účinku metamizolu nie je dostatočne objasnený. Predpokladá sa, že jeho analgetický účinok je sprostredkovaný inhibíciou cyklooxygenázy-3 a aktiváciou opioidného a kanabinoidného systému; antipyretický účinok blokadou prostaglandín dependentnej aj prostaglandín independentnej horúčky vyvolanej lipopolysacharidom a spazmolytický efekt je pravdepodobne sprostredkovaný inhibíciou uvoľňovania intracelulárneho kalcia (4). Metamizol je prodrug forma. Po perorálnom podaní sa úplne hydrolyzuje na účinný metabolit 4-N-metylaminoantipyrín, ktorého absolútna biodostupnosť je okolo 90 %, väzba na bielkoviny plazmy 58 %. Vylučuje sa močom. Kinetika metamizolu nie je ovplyvňovaná súbežným požitím jedla (5, 6, 7, 8).

Dávkovanie a spôsob podania metamizolu zvyčajne závisí od požadovaného analgetického účinku a od klinického stavu pacienta. Na dosiahnutie uspokojivej analgézie zvyčajne postačuje perorálne alebo rektálne podanie. V prípade potreby rýchleho nástupu analgetického účinku, alebo ak nie je indikované perorálne podanie, sa odporúča podávať metamizol intravenózne alebo intramuskulárne. Maximálna denná dávka metamizolu je 4000 mg p.o.; 5000 mg i.v., i.m., odporúčaná jednotlivá dávka 500–1000 mg p.o.; 1000–2500 mg i.v., i.m. Analgetický efekt sa dosťaví po 30–60 minútach po podaní a pretrváva 4–6 hodín (6).

Metamizol môže spôsobovať poruchy krvi (aplastickú anémiu, agranulocytózu a pancytopeniu vrátane fatálnych následkov, leukopéniu a trombocytopéniu) (9). Tieto reakcie sú pravdepodobne imunologického pôvodu a môžu nastať aj vtedy, ak podanie metamizolu v minulosti nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie. K typickým príznakom agranulocytózy patria zápalové sliznicové lézie (napr. v oblasti úst, hrdla, anorekta a genitálií), bolesti hrdla, horúčka (vrátane nečakane pretrvávajúcich alebo rekurentných febríl). Podávanie metamizolu je u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene kontraindikované. V dôsledku agranulocytózy hrozí pacientom zvýšené riziko infekcií a krvácaných stavov (10). Podanie metamizolu môže viesť aj k anafylaktickým reakciám, reakciám na koži, bronchospazmom a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť akútne zhoršenie obličkovej funkcie (11). U starších pacientov sa má metamizol podávať s opatrnosťou, po starostlivom zvážení prínosov a rizík a v redukovaných dávkach, pretože vylučovanie metabolitov metamizolu môže byť predĺžené (7). AUC u starších pacientov môže byť 2- až 3násobná (12).

Aj napriek tomu, že metamizol nie je v súčasnosti uvedený v zoznamoch liečiv nevhodných na používanie vo vyššom veku, pre niektorých expertov je jeho používanie u starších pacientov diskutabilné, resp. nevhodné (13).

Filgrastím

Filgrastím je biologický liek – ľudský faktor stimulujúci granulocytové kolónie (G-CSF), glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín, s malým vzostupom počtu monocytov. Nástup účinku filgrastímu sa udáva 1 až 2 dni. Filgrastím sa podáva raz denne buď vo forme subkutánnej injekcie (uprednostňuje sa), alebo po rozriedení v 5% roztoku glukózy vo forme intravenózne infúzie trvajúcej aspoň 30 minút. Biologická dostupnosť filgrastímu po subkutánnom podaní dosahuje 60–70 %. Distribučný objem je 150 ml/kg a polčas eliminácie približne 3,5 hodiny. K nežiaducim

účinkom filgrastímu patria trombocytopénia, leukocytóza, bolesti hlavy, splenomegália, bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť. U starších pacientov sa v klinických skúšaních nepozorovali rozdiely v bezpečnosti či účinnosti oproti mladším pacientom a neboli stanovené žiadne špeciálne odporúčania na zmenu dávkovania vzhľadom na vek (14).

Hlavnou indikáciou na podanie finančne náročnej liečby filgrastímom je skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov podstupujúcich cytotoxickú liečbu nádorových ochorení. Používa sa na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania stavov súvisiacich s infekciou u detských i dospelých pacientov so závažnou kongenitálnou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze (14, 15). V prvej hodine po podaní spôsobuje filgrastím prechodné zníženie absolútneho počtu neutrofilov, po ktorom však dochádza k významnému vzostupu do 4–5 hodín. Nárast počtu neutrofilov po s.c. podaní filgrastímu v dávke 1–60 $\mu g/kg$ bol 2–12násobný oproti hodnotám pred liečbou. Počet neutrofilov klesne na normálne hodnoty zvyčajne do dvoch dní po poslednej dávke (15).

Diskusia

Metamizolom indukované krvné dyskrázie sú síce zriedkavé, no veľmi závažné nežiaduce účinky (17, 18). Vo viacerých krajinách sveta ich výskyt viedol k deregistácii liekov s obsahom metamizolu. U nás patrí k najčastejšie predpisovaným analgetikám.

Metamizol bol v opisovanej kazuistike podávaný pacientke ako súčasť spazmolyticko-analgetickej infúznej liečby z indikácie abdominálnych bolestí v dennej dávke 7500 mg, ktorá prevyšovala maximálnu odporúčanú dennú dávku 5000 mg. Táto liečba bola začatá už na inom pracovisku niekoľko dní pred prijatím pacientky. Navyše, v predchorobí pacientky je údaj o liečbe reumatoidnej artritídy metotrexátom, nie je však jasné, kedy bolo jeho podávanie ukončené.

Tab. 1. Vývoj počtu leukocytov a neutrofilov

	D0	D1 F+M	D2 F+M	D3 F+M	D4 F	D5 F	D6	D7	D8	D9
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	0,38	0,42	0,47	0,68	1,06	-	7,88	6,27	-	7,28
Neutrofilý ($\times 10^9/l$)	0,01	0,01	N/A	0,19	0,27	-	5,26	4,0	-	2,76

F = filgrastím; M = metamizol

Opakovaným podávaním vysokých dávok metamizolu u pacientky došlo pravdepodobne k vývoju agranulocytózy a pancytopenie. Keďže táto liečba bola podávaná niekoľko dní súbežne, účinok filgrastímu sa tak nemohol naplno rozvinúť a počty neutrofilov sa neupravili. Až po vysadení rizikového metamizolu došlo k pozvoľnému zvýšeniu počtu neutrofilov aj leukocytov a stav pacientky sa postupne stabilizoval. K súbežnému podávaniu metamizolu s filgrastímom došlo pravdepodobne v dôsledku opomenutia hematotoxického účinku metamizolu a v tejto chybe sa pokračovalo aj po preložení pacientky na iné pracovisko až do revízie farmakoterapie pre nedostatočný účinok filgrastímu.

Mechanizmus hematotoxických účinkov metamizolu nie je úplne objasnený. Literatúra diskutuje o priamom toxickom účinku na granulocyty, účinku oxidovaných pyrazolónových derivátov na neutrofile, vzniku imunologických komplexov, ako aj o neimunologických mechanizmoch (4, 19). Autori sa vo svojich názoroch rôznia. Nežiaduce účinky sú pravdepodobnejšie pri vyššej dávke a dlhšom podávaní metamizolu. Agranulocytóza indukovaná metamizolom sa v literatúre opisuje aj ako idiosynkratická reakcia, ktorá sa môže rozvinúť tiež vtedy, ak pacient v minulosti užíval metamizol bez výskytu vážnejších nežiaducich účinkov. Keďže pacientka užívala dávky metamizolu prevyšujúce maximálne denné dávky, predpokladáme, že išlo o reakciu dávkovo závislú. To, že sa u pacientky mohla vyvinúť agranulocytóza

aj pri podávaní vhodnej dávky zníženej vzhľadom na vek, nemôžeme vylúčiť (6, 11, 20, 21).

U pacientov predisponovaných myelosupresívnou liečbou môže podávanie metamizolu viesť k vážnym, život ohrozujúcim stavom. Typickými myelosupresívnymi predstaviteľmi sú cytostatiká, pri ktorých je myelosupresívny účinok predikovatelný a súvisí s ich vlastným mechanizmom účinku – potlačením rastu buniek s vysokou mitotickou aktivitou (22). Pacienti podstupujúci chemoterapiu sú monitorovaní, myelosupresia a hematotoxicita sú vhodne manažované.

V literatúre sú opísané viaceré kazuistiky pacientov, u ktorých došlo v dôsledku podávania metamizolu k vývoju závažnej až život ohrozujúcej idiosynkratickej agranulocytózy a septického stavu. V niektorých prípadoch bolo úspešné podanie kolónie stimulujúceho faktora (23, 24, 25), niektoré však napriek maximálnej medicínskej intervencii skončili letálne (26, 27).

Liekmí indukovaná leukopénia a agranulocytóza sa nespája iba s metamizolom, ale aj inými nesteroidnými antiflogistikami. K rizikovým liečivám, pri ktorých bola opísaná kauzalita s vývojom agranulocytózy, patria aj β -laktámové antibiotiká, kotrimoxazol, protidoštičkové liečivá (tiklopidín), antityreoidálne liečivá, sulfasalazín, neuroleptiká (klozapín), antikonvulzíva (karbamazepín) (28–35). Ich súčasnému podávaniu s filgrastímom alebo inými hemopoetickými rastovými faktormi je lepšie sa radšej vyhnúť.

V prípade neočakávaných idiosynkratických liekmí indukovaných prípadov agranulocytózy, neutropénie, resp. iných reakcií je potrebná revízia farmakoterapie, vysadenie rizikových liekov a v závislosti od klinického stavu pacienta nasadenie potrebnej liečby antibiotikami, antitymikami, faktormi stimulujúcimi kolónie hematopoetických buniek, podanie krvných derivátov a transfúzie, podanie vitamínu K, vitamínu B12 či kyseliny listovej. Neoddeliteľnou súčasťou zdravotnej starostlivosti má byť aj edukácia o rizikách liečby metamizolom, a to tak pacientov, ako aj zdravotníckych pracovníkov (36).

Záver

Metamizol sa má z dôvodu jeho potenciálu síce zriedkavých, no závažných nežiaducich účinkov používať krátkodobo, iba v odôvodnených prípadoch a nanajvýš racionálne. Dodržanie správneho dávkovania (maximálnych jednotlivých a denných dávok) je predpokladom zníženia rizika výskytu nežiaducich účinkov. U rizikových skupín pacientov je potrebné zvážiť iný typ analgetika. V prípade nedostatočného analgetického efektu sa odporúča zvoliť radšej vhodnú kombináciu analgetík ako navyšovanie dávky. V rámci zdravotnej starostlivosti o pacienta je potrebné mať dostatok informácií o ostatných liekoch, ktoré pacient užíva, ich potenciálnych interakciách, prípadne sa cielene pýtať na výskyt nežiaducich účinkov, aby sa dosiahli žiadané terapeutické ciele a zvýšila sa bezpečnosť farmakoterapie pacientov.

LITERATÚRA

1. Národné centrum zdravotníckych informácií a štatistiky: Spotreba liekov v Slovenskej republike. [online]. 2019-03-29 [cit. 2019-04-23]. Dostupné na: http://www.nczisk.sk/Statis-ticke_vystupy/Analyticke_tabulkove_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/default.aspx.
2. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005; 60(11): 821–829.
3. United Nations: Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted, or not approved by governments: Pharmaceuticals. Fourteenth Issue. Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. New York. 2009. 598 s. [online]. [cit. 2019-03-03]. Dostupné na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16779e/s16779e.pdf>.
4. Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. Polish Journal of Veterinary Sciences. 2014; 17(1): 207–214.
5. Nikolova A, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known „Forgotten” Drug. Part II: Clinical Profile, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2013; 27(2): 3605–3619.
6. Novalgin 500 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=24858.

7. Analgin inj. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=88708.
8. Algifen Neo. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=88709.
9. de Souza EC, Matos DM, Viana MR, Alvim MCO, Bonfante HL, Pinto AF, Nascimento JW. Evaluation of hematological alterations after therapeutic use of dipyron in healthy adults: a prospective study. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2018; 29(4): 385–390.
10. Winkler A, Kietz S, Bahlmann H, Jafarzade G, Lode HN, Heckmann M. GM-CSF as successful salvage therapy of metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis with Fournier's gangrene and severe septic shock in an adolescent. Clin Case Rep. 2016; 4(8): 816–819.
11. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, Reichenbach S, Scherer M. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2015; 10(4): e0122918.
12. European Medicine Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use: Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. 2018, EMA/143912/2019. [online]. [cit. 02/07/2019]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf.

13. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71: 861–875.
14. Zarzio 48 MU. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=05491.
15. UnitedHealthcare Oxford: White Blood Cell Colony Stimulating Factor. [online]. 2019-03-01. [cit. 2019-04-23]. Dostupné na: <https://www.uhcprovider.com/content/provider/en/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fwww.uhcprovider.com%2Fcontent%2Fdam%2Fprovider%2Fdocs%2Fpublic%2Fpolices%2Ffoxford%2Fwbc-colony-stim-factor-ohp.pdf>.
16. Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. Drugs. 1994; 48(5): 731–760.
17. Celeketič D, Trpković A, Cvetković Z. Agranulocitoza izazvana metamizolom i terapija granulocitnim faktorom rasta [Agranulocytosis induced by metamizole and its management with granulocyte growth factor]. Vojnosanit Pregl. 2005; 62(1): 79–82.
18. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? Lancet. 2003; 361(9361): 968–969.
19. Rudin D, Lanzilotto A, Bachmann F, Housecroft CE, documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf.

Constable EC, Drewe J, Haschke M, Krähenbühl S. Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells. *Biochem Pharmacol*. 2019; 163: 345–356.

20. Oleárová A, Jurečková K. Metamizol a jeho myelosupresívny interakčný potenciál. In: *Interakcie liečiv pri špecifických klinických situáciách. Imunitný systém, endokrinný systém*. Bratislava: Josef Raabe Slovensko 2017; F 2.5: 1–12.

21. Vuik FER, Koehestanie P, Herbers AHE, Terhaar Sive Droste JS. Chronic use of metamizole: not so safe after all? *Neth J Med*. 2017; 75(2): 81–83.

22. Lee A. Adverse Drug Reactions. *Pharmaceutical Press* 2005: 496 s.

23. Oude Munnik TH, Annink-Smoors M, Hom HW, Sportel ET. Agranulocytosis and septic shock after metamizole use. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9464.

24. Wickramanayake PD, Scheid C, Josting A, Katay I, Schulz A, Diehl V. Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. *Eur J Med Res*. 1995; 1(3): 153–156.

25. Góra-Tybor J, Krykowski E, Robak T. Treatment of drug-induced agranulocytosis with colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF). *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1996; 44(4): 255–258.

26. Gonnert FA, Meißner W. Case Report – Metamizole-Induced Agranulocytosis. *Anesthesiol Intensivmed Notfall- und Schmerzther*. 2018; 53(5): 388–394.

27. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A. Fatal agranulocytosis after metamizole reexposure. *Praxis (Bern 1994)*. 2015; 104(3): 151–154.

28. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008; 1(1): 15–21.

29. Andrès E, Mouro-Cottet R, Maloisel F, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017; 110(5): 299–305.

30. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology*. 2014; 30(2): 95–101.

31. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am*

Soc Hematol Educ Program. 2017; 1: 187–193.

32. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017; 17(1): 91–96.

33. Mouro-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, et al. Idiosyncratic Drug-Induced Severe Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients (≥ 75 years): A Monocentric Cohort Study of 61 Cases. *Drugs Real World Outcomes*. 2016; 3(4): 393–399.

34. Birmingham A, Mancuso C, Williams C. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of methimazole-induced agranulocytosis: a case report. *Clin Case Rep*. 2017; 5(10): 1701–1705.

35. Mahant S, Mahant PD, Shobhane U. How to approach drug-induced agranulocytosis in ICU. *Egyptian Journal of Haematology*. 2015; 40: 109–112.

36. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S, Stammschulte T. Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen (Dipyron (metamizole): Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis. *Schmerz*. 2017; 31(1): 5–13.

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 33, 2019, číslo 3, vychází 4x ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, 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, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Koříšková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlik, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Mgr. Hana Kaprálová
kapralova@solen.cz, 777 557 411

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632

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 Českoslovac a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných 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.

