

# Klinická farmakologie a farmacie

2021

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 35 | 2021

## HLAVNÍ TÉMA – REVMATOLOGIE

Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu,  
postavení přímých antikoagulancií

Revmatické nežádoucí účinky imunoterapie nádorových onemocnění  
inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí

Obtížně léčitelná psoriatická artritida – kazuistika

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity  
v ambulantní praxi diabetologa

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

The Importance of Penetration Enhancers choice in Topical Products

**Historicky první randomizovaná placebem kontrolovaná studie určená na klinické hodnocení vysokých dávek infuzního vitamínu C při léčbě onemocnění COVID-19<sup>[4]</sup>**

**Infuzní vitamin C v podpůrné léčbě onemocnění COVID-19 a následků souvisejících s překonáním onemocnění COVID-19<sup>[4], [5]</sup>**

**V podpůrné léčbě COVID-19 aplikovalo již více než 130 českých a slovenských nemocnic**

Tradice Pascoe od roku 1895

## Vitamin C-Injektapas 7,5 g

Registrovaný lék

Důvěřujte originálu!

- ✓ Infuzní roztok
- ✓ i.v. vitamin C v prevenci a léčbě COVID - 19<sup>[6]</sup>
- ✓ i.v. vitamin C v klinických aplikacích při:
  - virových infekcích<sup>[6]</sup>
  - pneumonii<sup>[6]</sup>
  - sepsi<sup>[6]</sup>
- ✓ Přímá neutralizace oxidačního stresu při nedostatku vitamínu C<sup>[2]</sup>
- ✓ Vyrobeno v Německu



[2] Frei, B., L. England and B. N. Ames (1989). „Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma.“ Proc Natl Acad Sci U SA 86(16): 6377-6381.

[3] IH Galaxy NPI Feb. 2015

[4] IH Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo F, Luo G, Meng Z, De Backer D, Xiang H, Peng Z-Y. (2020) High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19.

[5] <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1154>

[6] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065330/> 2020 Dec; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7553131/> 2020 Dec

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU Vitamin C-Injektapas 7,5 g, 150 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok. 1 ml koncentrátu obsahuje acidum ascorbicum 150 mg, 50 ml (skleněná lahvička) obsahuje 42,3 mmol (972 mg) sodíku, hydrogenuhlíkatu sodný, vodu na injekci. Roztok je čirý světle žlutý. KLINICKÉ ÚDAJE: Prevence a terapie stavů klinického nedostatku vitamínu C, který nemůže být odstraněn výživou ani perorálním podáváním. Methemoglobinémie v dětském věku podává se denně 5–50 ml naředěného koncentrátu pro přípravu infuze. 50 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku je třeba zředit 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného a infuzi pomalu podávat. Substituce vitamínu C: Dospělí nitrožilně 100–500 mg kyseliny askorbové denně (odpovídá 0,7–3,3 ml koncentrátu pro infuzní roztok); děti do 12 let nitrožilně 5–7 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. Methemoglobinémie v dětském věku: Nitrožilně 3,3 až 6,6 ml koncentrátu pro přípravu infuze. Neměla by být překročena dávka 100 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. Způsob podání: Intravenózní podání. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz. výše uvedené složení přípravku). Přípravek nesmí být aplikován u pacientů s oxalátovou urolitiázou a onemocněními spojenými s patologií metabolismu železa a jeho ukládáním v organismu (talasemie, hemochromatóza, sideroblastická anemie). Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Nitrožilní podání vysoké dávky přípravku může v důsledku tvorby krystalů oxalátu vápenatého v ledvinách a následného vzniku urolitiázy vést k akutnímu selhání ledvin. Další údaje viz. SPC. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Přípravek Vitamin C-Injektapas 7,5 g může chemicky změnit jiné léky (na základě vysokého redoxního potenciálu). Kompatibilita při kombinaci s jinými léky musí být proto při každém podání vždy kontrolována. Kyselina askorbová může ovlivňovat účinek antikoagulancií. Současné podání kyseliny askorbové a flufenazinu vede ke snížení koncentrace flufenazinu v plazmě, současná aplikace kyseliny askorbové a kyseliny acetylsalicylové vede ke sníženímu vylučování kyseliny acetylsalicylové a ke zvýšenému vylučování kyseliny askorbové v moči. Další informace viz. SPC. Fertilita, těhotenství a kojení: Během těhotenství a kojení nemá být překročeno množství 100–500 mg kyseliny askorbové denně. Kyselina askorbová je vylučována do mateřského mléka a prochází placentou. Nežádoucí účinky: Velmi vzácně: respirační a kožní projevy. V jednotlivých případech může krátkodobě dojít k projevům poruchy krevního oběhu, ojediněle pozorovány reakce jako zimnice nebo zvýšená teplota. Předávkování: Pro nebezpečí hemolýzy a ledvinových kamenů viz. „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“. Doba použitelnosti je 2 roky. Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte láhev v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Aplikace se musí uskutečnit bezprostředně po otevření lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok. Nepoužité zbytky je třeba zlikvidovat. Držitel rozhodnutí o registraci: PASCOE pharmazeutische Präparate gmbh, Schiffenberger Weg 55, D-35394 Giessen, Německo Registrační číslo: 86/107/13-c Datum první registrace/prodloužení registrace: 27.2.2013 Datum revize textu: 8.7.2015 Podrobnější informace viz. SPC přípravku.

**Ředění a podávání: po rozředění 50 ml infuzního roztoku (lékovka) Vitamin C-Injektapas 7,5g se 100 ml fyziologického roztoku 0,9% NaCl, periferní intravenózní infuze (délka podání přibližně 30 minut).**

# Dobré zprávy ze špatné doby

Vážení a milí čtenáři časopisu *Klinická farmakologie a farmacie*,

na závěr roku 2021 a 35. ročníku našeho společného časopisu věnovaného klinické farmakologii a farmacii si dovoluji podělit se s Vámi o několik poznatků z tohoto neveselého období.

Zejména díky stále nekončící pandemii koronaviru SARS-CoV-2 jsme konfrontováni s přívalem negativních zpráv a ještě více negativních emocí. Zcela do pozadí ustupují všechny pozitivní poznatky, které jsme měli možnost v tomto roce získat.

Za nejpřínosnější poznatek pokládám fakt, že jsme dostali příležitost si uvědomit, že neumíme ani zdaleka poručit přírodě. Stejně jako neporučíme větru a dešti, neporučíme ani nepatrnému viru uniklému z laboratoře, sloužící k přípravě války kdesi v totalitní zemi ovládané skupinou zločinců, kterým bohužel evropští politici zcela zdarma předali velkou část ekonomické moci nad našimi životy. I když si o politikách nedělám žádné přehnané iluze, přeci jen se snad mezi nimi najde několik jedinců, kteří budou schopni reagovat na hrozby, které z této závislosti plynou a neupínat svoje snažení výhradně k fantasmagoriím o řízení klimatu na planetě.

Dobrou zprávou je i to, jak fantasticky je schopná věda ve svobodné společnosti reagovat na zcela nové otázky. Odhlédneme-li od tisíců halasně propagovaných zbytečných a z velké části i podvodných publikací a veřejných projevů odborníky se tvářících laiků, byl v tomto roce dosažen neuvěřitelný pokrok jak v klinickém, tak preklinickém výzkumu nemocí, vakcín i nových léčiv. Snad bude pozitivní i to, že si laická veřejnost uvědomí, co znamená 92% účinnost a že studium matematiky není jen zbytečné odvádění mladé generace od společenských věd.

Podle mého názoru je dobrou zprávou i to, že v medicíně začínáme znovu věnovat větší pozornost problematice infekční medicíny v nejširším smyslu slova. Očekávám, že pozitivní efekty tohoto posunu se budou projevovat ještě roky po skončení současné pandemie.

V neposlední řadě také pokládám za dobrou zprávu, že si pomalu začínáme uvědomovat, že obezita není kosmetická vada či snad politicky nekorektně odmítaný druh krásy, ale že se jedná o vážnou nemoc, která bude vyžadovat mnohem více pozornosti v léčbě, ale především v prevenci.

Dovoluji mi, abych Vám popřál klidné prožití Vánoc a vše nejlepší do nového roku 2022, ve kterém snad již zcela převáží dobré zprávy nad špatnými.

Karel Urbánek  
šéfredaktor

## TIRÁŽ

### Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 35, 2021, číslo 4, 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, MUDr. Helena Glasová, PhD., Bratislava, 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 Krejssek, 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 Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, PhD., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Třnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

#### Vydavatel:

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

#### Adresa redakce:

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

#### Redaktorka:

Eva Dokoupilová  
dokoupilova@solen.cz

#### Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

#### Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

#### Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (on-line)

#### Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

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 příspěvků krátit či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisů není právní nárok.

# Obsah

## SLOVO ÚVODEM

- 99** Karel Urbánek  
**Dobré zprávy ze špatné doby**

## HLAVNÍ TÉMA – REVMATOLOGIE

- 101** Jana Hirmerová  
**Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií**
- 106** Radoslav Roman  
**Revmatické nežádoucí účinky imunoterapie nádorových onemocnění inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí**
- 112** David Suchý  
**Obtížně léčitelná psoriatická artritida – kazuistika**

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 118** Pavel Weber, Hana Meluzínová, Dana Weberová  
**Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity v ambulantní praxi diabetologa**

## KOMENTÁŘ

- 124** Milan Kvapil  
**Komentář k článku  
„Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity v ambulantní praxi diabetologa“**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 126** Jiří Slíva  
**The Importance of Penetration Enhancers choice in Topical Products**

# Antitrombotická léčba u antifosfolipidového syndromu, postavení přímých antikoagulancií

Jana Hirmerová

II. interní klinika, LF UK a FN Plzeň

Antifosfolipidový syndrom (APS) je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Vyznačuje se přítomností antifosfolipidových protilátek (APA) a různorodými klinickými projevy, z nichž dominují trombóza (žilní, arteriální či malých cév) a/nebo komplikace gravidity. Vzhledem k vysokému riziku recidivy trombózy je velmi důležité dbát na sekundární antitrombotickou prevenci. Pilířem léčby jsou antikoagulační léčiva, a to i ve většině případů arteriálních trombóz. Lékem první volby zůstává warfarin, obvykle ve zvyklé intenzitě (international normalized ratio, INR 2–3). Přímá orální antikoagulační léčba se podle dosavadních dat u pacientů s APS nedoporučuje. Studie totiž prokázaly zvýšení rizika arteriální trombózy, zejména u pacientů s vysoce rizikovým APS na léčbě rivaroxabanem ve srovnání s léčbou warfarinem. V úvahu přichází použití DOAC u pacientů s žilním tromboembolismem a s méně rizikovým APS, dále v případech, kdy se nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adherenci pacienta a také při intoleranci warfarinu či alergii na warfarin. Další klinické studie snad přinesou nová data o účinnosti a bezpečnosti DOAC u pacientů s APS.

**Klíčová slova:** antifosfolipidový syndrom, trombóza, antikoagulační léčba, warfarin, přímá orální antikoagulační léčba.

## Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome, the role of direct oral anticoagulants

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune, acquired hypercoagulable disorder. It is characterized by a presence of antiphospholipid antibodies (APA) and heterogeneous clinical manifestations, dominated by thrombosis (venous, arterial or small vessel thrombosis) and/or pregnancy complications. Because of high risk of thrombosis recurrence, secondary antithrombotic prophylaxis is of critical importance. Anticoagulation represents the cornerstone of therapy, including the cases of arterial thrombosis. Warfarin remains the first-choice therapy, usually with target INR (international normalized ratio) 2–3. Direct oral anticoagulants (DOACs) are not recommended in APS, based on the recent data. Studies have revealed an increased risk of arterial thrombosis, especially in high-risk APS patients treated with rivaroxaban, compared to warfarin. DOACs may be considered in patients with venous thromboembolism and lower risk APS, in those not able to achieve a target INR despite good adherence, or in APS patients with warfarin allergy or intolerance. Ongoing studies will hopefully bring new data about efficacy and safety of DOACs in APS.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticoagulation, warfarin, direct oral anticoagulants.

## Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je systémové autoimunitní onemocnění vyznačující se tvorbou antifosfolipidových protilátek (antiphospholipid antibodies – APA) a řadou klinických projevů, které lze rozdělit do dvou základních skupin, a to trombotických (trombóza žil, tepen či malých cév) a gynekologicko-porodnických (poruchy gravidity). APS byl poprvé popsán v roce 1983, přesná

diagnostická kritéria byla formulována v roce 1999 a revidována r. 2006. Podle těchto tzv. „Sapporo-Sydney kritérií“ musí být ke stanovení diagnózy APS splněno nejméně jedno klinické kritérium (ze dvou výše uvedených skupin) a současně nejméně jedno laboratorní kritérium, tj. průkaz některých z APA (antikardiolipinových protilátek – ACA nebo protilátek proti beta 2-glykoproteinu I – antibeta2-GPI nebo tzv. lupus antikoagulans – LA), přičemž

podmínkou je perzistence APA, resp. jejich opakovaná detekce v intervalu alespoň 12 týdnů – podrobněji viz tab. 1 (1).

Mechanismus protrombotického působení APA je komplexní a dosud nebyl zcela uspokojivě vysvětlen. Hlavním antigenním cílem APA je beta 2-glykoprotein I (beta 2-GPI), plazmatický protein, jenž se váže s vysokou afinitou na fosfolipidové povrchy. V důsledku vazby komplexů APA/beta2-GPI na fosfolipidový po-

Tab. 1. Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu (APS) (1)

I. Klinická kritéria
<b>1. Cévní trombóza</b>
1 či více klinických příhod postihujících tepenné či žilní řečiště či malé cévy v kterémkoli orgánu či tkáni. Trombóza musí být potvrzena zobrazovací metodou či histopatologicky.
<b>2. Komplikace gravidity</b>
a) 1 či více nevysvětlených úmrtí morfologicky normálních fétů v 10. týdnu gestace či později. Normální morfologie musí být prokázána ultrazvukem či přímým vyšetřením fétu.
b) 1 či více předčasných porodů morfologicky normálních novorozenců ve 34. týdnu či před 34. týdnem gestace v souvislosti s těžkou preeklampsií či eklampsií nebo placentární insuficiencí.
c) 3 či více nevysvětlených po sobě následujících spontánních abortů před 10. týdnem gestace, jsou-li vyloučeny anatomické či hormonální poruchy u matky a chromozomální abnormality u otce i matky
II. Laboratorní kritéria
<b>1. Lupus antikoagulans</b>
LA, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů (stanovuje koagulační laboratoř, dle platných doporučení, výsledky interpretuje hematolog; není vhodné provádět během antikoagulační léčby)
<b>2. Antikardiolipinové protilátky</b>
ACA v isotypu IgG a/nebo IgM, zjištěné ve střední či vysoké koncentraci (tj. > 40 GPL či MPL či > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou („GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM)
<b>3. Anti-beta 2-glykoprotein I</b>
Protilátky proti beta 2-glykoproteinu I v isotypu IgG a/nebo IgM v séru či plazmě (v titru > 99. percentil), prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů, měřené standardizovanou ELISA metodou
<i>Zkratky: LA – lupus antikoagulans, ACA – antikardiolipinové protilátky, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay</i> <i>Pozn.: LA je zvláštní fenomen, vzniká interferencí APA in vitro s koagulačními testy, závislími na fosfolipidech (typicky APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test), což vede k prodloužení koagulačních časů v těchto testech. Je to způsobeno kompeticí APA s koagulačními faktory o negativně nabitě fosfolipidy (ty totiž fungují jako katalytický povrch pro koagulační reakce).</i> <i>ACA, anti-beta 2-glykoprotein I a LA se mohou vyskytovat nezávisle na sobě nebo koexistovat.</i>

vrch dochází k různým interakcím s hemostatickými reakcemi a s buněčnými receptory. Následuje aktivace endotelových buněk, komplexu, trombocytů, neutrofilů a monocytů, zvýšení exprese protrombotických faktorů, naopak potlačení aktivity přirozených inhibitorů koagulace a porucha fibrinolýzy.

APS se může vyskytovat izolovaně nebo současně s autoimunitním onemocněním, zejména se systémovým lupus erythematoses (SLE) (2).

### Trombotické projevy APS

Podle klinických projevů bývá někdy rozlišován „trombotický“ APS a „porodnický“ APS.

Nejčastější manifestací trombotického APS je hluboká žilní trombóza (HŽT) na dolních končetinách, druhým nejčastějším projevem je ischemická cévní mozková příhoda (CMP). V důsledku tromboembolismu velkých cév a/nebo trombotické mikroangiopatie však může dojít k postižení různých orgánů a systémů, a tedy k pestré symptomatologii. Vzácně se vyvíjejí mnohočetné uzávěry cévního řečiště v průběhu dnů či týdnů s následným multiorgánovým selháním, tuto potenciálně letální komplikaci nazýváme katastrofický APS (Ashersonův syndrom) (3).

Riziko trombotických komplikací u jedinců s přítomností APA či riziko recidivy trombózy u pacientů s prokázaným trombotickým APS závisí do značné míry na tzv. laboratorním profilu APA, resp. na výsledcích imunologických testů (k průkazu ACA a anti-beta2-GPI) a koagulačních testů (k průkazu LA). Důležitý je podtyp APA (přítomnost LA je spojena s vyšším rizikem než ACA či anti-beta2-GPI), dále titr (vyšší titry jsou závažnější), isotyp (IgG je považován za rizikovější než IgM), zejména však počet zjištěných podtypů APA ve smyslu „triple positivity“ (pozitivní jak ACA, tak anti-beta2-GPI, tak LA) či „double positivity“ (pozitivní 2 podtypy protilátek) či „single positivity“ (izolovaná pozitivita ACA nebo anti-beta2-GPI nebo LA). Nejvyšší riziko samozřejmě znamená trojitá pozitivita – viz tabulka 2 (2, 4).

### Primární tromboprofylaxe

Etiologie trombózy je multifaktoriální, proto se na trombotickém riziku kromě laboratorního profilu APA uplatňují i další vlivy. V prevenci arteriální a žilní trombózy je tedy u jedinců s pozitivními APA důrazně doporučena eliminace přídatných rizikových faktorů: zanechání kouření; neužívání přípravků s ob-

sahem estrogenů; optimální kontrola diabetu mellitu, hyperlipidemie a hypertenze; redukce hmotnosti u obézních. Důležitá je i adekvátní léčba pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním. V situacích s vysokým rizikem tromboembolických komplikací (pooperační období, dlouhodobá imobilizace apod.) je vhodná tromboprofylaxe (nejlépe nízkomolekulárním heparinem – LMWH – low-molecular-weight heparin) (2, 3).

Doporučení k antitrombotické léčbě u jedinců s APS mají spíše charakter konsenzu odborníků než doporučení založených na přesvědčivých důkazech, neboť není k dispozici dostatek kvalitních dat z randomizovaných kontrolovaných studií (to je dáno jednak heterogenitou a relativně vzácným výskytem APS, jednak možnou závažností klinických komplikací, a tedy etickou nepřijatelností např. randomizace pacientů k placebo či potenciálně méně účinnému typu léčby).

V praxi lze vycházet z doporučení EULAR (European League Against Rheumatism).

Pro primární tromboprofylaxi odborníci EULAR doporučují:

1. U asymptomatických jedinců s prokázanými APA splňujícími kritéria vysoce rizikového profilu se doporučuje dlouhodobá

Tab. 2. Definice profilu APA (2, 4)

<b>APA profil s nízkým rizikem</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ izolovaná pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech <i>nebo</i></li> <li>■ izolovaná pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v nízkých až středních titrech</li> <li>■ LA negativní</li> </ul>	
<b>APA profil se středním až vysokým rizikem</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ pozitivita ACA (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru &gt; 40 GPL či MPL či &gt; 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů <i>nebo</i></li> <li>■ pozitivita antibeta2-GPI (v isotypu IgG a/nebo IgM) v titru &gt; 99. percentil, prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů</li> <li>■ LA negativní</li> </ul>	
<b>APA profil s vysokým rizikem</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ přítomnost LA (prokázané 2x či vícekrát po sobě s odstupem minimálně 12 týdnů) <i>nebo</i></li> <li>■ dvojitá pozitivita (kombinace dvou z podtypů ACA/antibeta2-GPI/LA) <i>nebo</i></li> <li>■ trojitá pozitivita (prokázány ACA i antibeta2-GPI i LA)</li> </ul>	
<p>Zkratky: APA – antifosfolipidové protilátky, ACA – antikardiolipinové protilátky, antibeta2-GPI – protilátky proti beta 2-glykoproteinu I, LA – lupus antikoagulans</p> <p>Pozn.: „GPL unit“ odpovídá 1 µg/ml pro isotyp IgG a „MPL unit“ 1 µg/ml pro isotyp IgM</p>	

- profylaxe nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (ASA), tj. 75–100 mg denně.
- Pacienti se SLE a přítomností APA, s dosud negativní anamnézou trombotických či těhotenských komplikací:
    - je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s vysokým rizikem,
    - je vhodné zvážit profylaktické podávání ASA v malé dávce v případě APA profilu s nízkým rizikem.
  - U pacientek s APS s anamnézou komplikací gravidity je doporučeno profylaktické podávání ASA v malé dávce.

## Léčba žilní trombózy u nemocných s APS

Léčba akutní hluboké žilní trombózy (HŽT) a/nebo plicní embolie (PE), tedy akutních projevů žilní tromboembolické nemoci (TEN) se neliší od terapie u pacientů bez APS, základem je zahájení antikoagulační léčby.

APS je však spojen s vysokým rizikem recidivy TEN po vynechání antikoagulační léčby, zejména v případě TEN bez zřejmého provokujícího faktoru a v přítomnosti vysoce rizikového profilu APA. V doporučeních EULAR jsou stanoveny tyto zásady:

- U pacientů s APS po první epizodě TEN je doporučena léčba antagonisty vitamínu K (vitamin K antagonists, VKA, tedy u nás warfarin), s cílovou hodnotou INR (international normalized ratio) 2–3.
- Pacienti s trojitou pozitivitou APA by neměli být léčeni rivaroxabanem. Podávání přímých orálních antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) lze zvážit u nemocných, u nichž nelze dosáhnout účinného INR navzdory dobré adhezenci

k léčbě či v případě kontraindikací VKA (alergie, intolerance).

- U pacientů s neprovokovanou příhodou je indikována dlouhodobá (časově neohraničená) antikoagulační léčba.
- Jedná-li se o provokovanou TEN (tj. vzniklou v souvislosti s významným přechodným rizikovým faktorem, např. větší operace, úraz), je možné zvolit jen dočasnou antikoagulační léčbu (stejně jako u pacientů bez APS), avšak prodloužení léčby je vhodné uvážit v případě vysoce rizikového APA profilu či v přítomnosti závažných přidatných rizikových faktorů recidivy.
- U nemocných s APS a recidivou TEN navzdory dobře vedené antikoagulační léčbě VKA s cílovým INR 2–3 se doporučují následující možnosti:
  - kombinace s nízkou dávkou ASA,
  - pokračování v léčbě VKA s cílovým INR 3–4,
  - změna léčby na LMWH.
- U žen s trombotickým APS na léčbě VKA je v případě gravidity doporučen přechod na LMWH (s ohledem na teratogenní účinky warfarinu pokud možno do 6. týdne gestace), a to v terapeutické dávce a v kombinaci s nízkou dávkou ASA.

## Léčba arteriální trombózy u nemocných s APS

Iniciální postup v případě akutní CMP/transitorní ischemické ataky (TIA), infarktu myokardu (IM) a případně dalších akutních tepenných tromboembolických příhod se řídí stejnými pravidly jako u nemocných bez APS. Antitrombotická léčba v sekundární prevenci arteriálních příhod u nemocných s APS je však odlišná od případů bez APS (kdy dáváme obvykle antiagregancia). Doporučení EULAR uvádějí:

- U pacientů s APS po první arteriální trombóze je preferována léčba VKA před ASA.
- Doporučené cílové INR je 2–3 (nutno však zhodnotit individuální riziko krvácení a recidivy trombózy). Lze zvážit kombinaci VKA s cílovým INR 2–3 a ASA v malé dávce (u selektovaných pacientů s přidatnými kardiovaskulárními rizikovými faktory).
- Rivaroxaban i ostatní DOAC nejsou doporučeny v léčbě arteriálních příhod u pacientů s APS (zejména v případě trojité positivity APA).
- Dojde-li k recidivě arteriální trombózy navzdory dobře vedené léčbě VKA s cílovým INR 2–3, je vhodné jednak pátrat po dalších možných příčinách této komplikace, jednak se doporučují následující možnosti:
  - zvýšit cílové INR na 3–4,
  - kombinace s nízkou dávkou ASA,
  - změna léčby na LMWH,
  - lze též zvážit posílení léčby o hydroxychlorochin (zejména v případě současného SLE) či o statin (4).

## Postavení doac u APS

V posledních letech se DOAC stala preferovanou volbou pro pacienty s TEN pro své potenciální výhody (např. méně interakcí s léky či potravou, fixní dávkování bez nutnosti laboratorní monitorace, nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s VKA). Proto byla DOAC empiricky využívána i u pacientů s APS. V současnosti máme k dispozici výsledky 4 prací porovnávajících působení DOAC a VKA u APS:

- Studie RAPS byla randomizovaná kontrolovaná studie porovnávající rivaroxaban a warfarin u 110 nemocných s žilní TEN. Jako primární výstup byla sledována změna výsledku tzv. trombin generačního

testu (TGT), tj. laboratorního testu, hodnotícího individuální potenciál pro generaci trombinu (výsledek testu koreluje s hyper- nebo hypokoagulačním stavem) (5). Během 210 dnů sledování nedošlo ve studii k žádné trombotické komplikaci (6).

- Studie TRAPS byla otevřená randomizovaná studie, srovnávající účinnost a bezpečnost rivaroxabanu oproti warfarinu u pacientů s APS s nejrizikovějším APA profilem, resp. s trojitou pozitivitou (jak LA, tak i ACA a antibeta2-GPI ve stejném isotypu). Studie byla po zařazení 120 pacientů (méně než třetiny původně plánovaného počtu) předčasně ukončena vzhledem k vysokému výskytu trombotických komplikací v rivaroxabanové větvi (12% oproti 3% u warfarinizovaných), zároveň byl i vyšší výskyt závažného krvácení po rivaroxabanu (7% oproti 3% u warfarinizovaných). Všechny trombotické příhody byly arteriální (7).

Po ukončení studie TRAPS byli zúčastnění pacienti dále sledováni po dobu 2 let, přičemž byl hodnocen složený výstup – TEN, závažné krvácení či úmrtí z vaskulárních příčin. Pět nemocných bylo ztraceno ze sledování. Všem pacientům bylo doporučeno změnit antikoagulační léčbu na warfarin. Šest z nich však preferovalo DOAC (buď pokračování v léčbě rivaroxabanem, nebo změnu na jiné DOAC). Během 2 let sledování došlo k tromboembolickým příhodám u 2 nemocných na DOAC (33,3%), z nich 1 užíval rivaroxaban a 1 dabigatran. U léčených warfarinem se vyskytla příhoda hodnocená jako složený výstup v 6 případech, z toho ve 3 případech se jednalo o tromboembolické příhody. Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro trombózu byl tedy 13,3 (95% interval spolehlivosti, CI 2,2–79,9, P = 0,005) při srovnání DOAC proti warfarinu (8).

- Studie EUDRA-2010-019764-36 srovnávala rivaroxaban s acenokumarolem u 190 pacientů s APS. V rivaroxabanové skupině byl výskyt trombotických příhod 12,6% (10 tepenných trombóz, 1 žilní a 1 případ

katastrofického APS s arteriální i žilní trombózou), ve skupině s acenokumarolem 6,3% (3 tepenné a 3 žilní) (9).

- Dodatečná (post-hoc) analýza studií RE-COVER, RE-COVER II a RE-MEDY (dvojitě slepé randomizované kontrolované studie srovnávající dabigatran s VKA v léčbě a extendované sekundární tromboprolaxi u žilní TEN) se zaměřila selektivně na pacienty s trombofilií v těchto studiích a v rámci těchto i na porovnání dabigatranu a VKA u pacientů s APS (71 z nich bylo léčeno dabigatranem a 80 VKA). Ve skupině dabigatranové došlo ke 3 příhodám žilní TEN (4,2%), u léčených VKA ke 4 příhodám (5%) (10). Limitací této analýzy však bylo, že diagnóza APS byla stanovena pouze jedním pozitivním výsledkem testu na ACA či LA, což nespĺňuje doporučená diagnostická kritéria.

Zajímavé jsou výsledky nedávné metaanalýzy uvedených čtyř randomizovaných kontrolovaných studií. V té nebyl celkový počet trombotických příhod signifikantně zvýšen po DOAC ve srovnání s VKA (poměr šancí – odds ratio, OR 2,22; 95% CI 0,58–8,43). Při separátním hodnocení rizika arteriální trombózy pak bylo potvrzeno významné zvýšení rizika arteriální trombózy pro DOAC oproti VKA (OR 5,17; 95% CI 1,57–17,04). Výskyt tepenné trombózy po DOAC byl zvýšen zejména u nemocných s pozitivní anamnézou již prodělané arteriální trombózy. Riziko žilní TEN po DOAC a VKA se však nelišilo (OR 0,69; 95% CI 0,23–2,06). Rovněž nebyl rozdíl co do rizika krvácení (11).

Příčina vyššího rizika arteriálních trombóz u APS může spočívat v právě v cíleném účinku DOAC, resp. selektivní inhibici pouze jednoho koagulačního faktoru. U vysoce rizikového APS totiž může být výhodou širší působení warfarinu na více místech koagulační kaskády. Další hypotézou je nedostatečná hladina DOAC (dostačující sice v prevenci žilní trombózy, nikoli však v prevenci trombózy arteriální) (11, 12).

Jednoznačně tedy platí, že rivaroxaban (a nejspíše i ostatní DOAC) nemá být pou-

žíván u pacientů s vysoce rizikovým APS, zejména s rizikem arteriálních příhod či s anamnézou prodělané arteriální trombózy. Nemáme však zatím data o účinnosti DOAC u nově diagnostikovaného APS, u APS s nízkým rizikovým APA profilem, nemáme zatím ani mnoho informací o ostatních DOAC u APS. S ohledem na heterogenní povahu laboratorních i klinických projevů APS někteří autoři nadále doporučují spíše individuální volbu antitrombotické léčby, s edukací pacienta a jeho zapojením do rozhodování. Lze se držet následujících zásad:

- Rutinní testování APA u neselektovaných pacientů s tromboembolickou příhodou (s myšlenkou ovlivnění volby antikoagulancia dle výsledku) není indikováno.
- U pacientů s arteriální trombózou a APS je doporučen warfarin, event. v kombinaci s ASA (viz doporučení EULAR) (4).
- U pacientů s žilní TEN a diagnostikovaným APS by měl být preferován warfarin
- U pacientů s APS, kteří jsou již více let léčeni DOAC bez komplikací, je vhodné prodiskutovat s nemocným eventuální změnu na warfarin a zapojit jej do rozhodování.
- DOAC lze zvážit u pacientů s APS a žilní TEN, pokud se u nich nedaří dosáhnout či udržovat účinné INR i přes dobrou adherenci či pokud mají alergii či intoleranci VKA. Nízká adherence k warfarinu však nemůže být důvodem k převodu na DOAC (12, 13).

## Závěr

APS je autoimunitně podmíněný získaný trombofilní stav. Klinicky se manifestuje zejména trombotickými projevy a komplikacemi gravidity. Antitrombotická léčba u APS má svá specifika, lékem volby je obvykle warfarin s cílovým INR 2–3. Použití DOAC je u pacientů s vysoce rizikovým profilem APA spojeno se zvýšeným rizikem recidivy trombózy, a to zejména trombózy arteriální. DOAC přichází potenciálně v úvahu u pacientů s žilní TEN a s méně rizikovým APA profilem, to však musí být ověřeno v dalších kvalitních klinických studiích.

## LITERATURA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria

for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.

2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–2021.

3. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):155–161.
4. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304.
5. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem.* 2016;62(5):699–707.
6. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e426–436.
7. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–1371.
8. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):531–535.
9. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–694.
10. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med.* 2016;21(6):506–514.
11. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102711.
12. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–2137.
13. Moll S. How To Treat the Patients With Antiphospholipid Antibody Syndrome Who Need Anticoagulation? *The Hematologist* 2020;Vol.17:Issue 1.

BRIDGING THE  
TROUBLED  
WATERS



18. - 21. 9. 2022  
CLARION CONGRESS  
HOTEL PRAHA

[www.iatdmct2022.org](http://www.iatdmct2022.org)

POZNAČTE SI DO KALENDÁŘE

# Revmatické nežádoucí účinky imunoterapie nádorových onemocnění inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí

Radoslav Roman

II. interní klinika, oddělení revmatologie, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (immune checkpoint inhibitors – ICI) mají své uplatnění v léčbě řady nádorových onemocnění. Jejich dobré protinádorové působení je však spojeno s častým rozvojem nežádoucích účinků. Postižen může být prakticky jakýkoliv orgán. V článku jsou shrnuty časté, ale i ty méně časté revmatické nežádoucí účinky nádorové imunoterapie a jejich léčba.

**Klíčová slova:** inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí, revmatické imunitně podmíněné nežádoucí účinky, léčba.

## Rheumatic side effects of cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are effective in therapies for many neoplasias. However, their great antitumor response is frequently associated with adverse events development. Any organ can be affected. The review summarizes the common and also the less frequent rheumatic immune-related adverse effects due to cancer immunotherapy and their management.

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

## Úvod

Inhibitory kontrolního bodu imunitních reakcí (ICI) jsou monoklonální protilátky blokující signály mezi T-lymfocyty, APC buňkami (antigen prezentujícími buňkami) a nádorovými buňkami. Svého účinku dosahují působením na specifické receptory nacházející se na povrchu zmiňovaných buněk (1). Mezi tyto receptory patří: CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PDL1 (programmed cell death-ligand 1), PD1 (programmed cell death 1) (2). Blokadou CTLA4 receptoru nedojde k vzájemnému působení s CD80/86 receptorem na povrchu APC buněk, což má za následek trvalou aktivaci T-lymfocytů. Anti-PD1 a anti-PDL1 protilátky navozují imunitní odpověď tím, že nedovolí nádorovým buňkám T-lymfocyty deaktivovat (1). Výsledkem je dobrá protinádorová odpověď a zároveň i častý rozvoj nežádoucích účinků (immune related adverse events – irAEs) cytotoxickým působením T-lymfocytů. Ve tkáních se rozvíjí zánětlivá

odpověď s možným poškozením prakticky jakéhokoliv orgánu (2). Nejčastěji je poškozen gastrointestinální trakt, kůže a játra (3). Možné je poškození několika orgánů současně nebo následně (2). Rozvoj irAEs je předpokladem pro dobrý antitumorózní efekt ICI (4). Dosud schválenými účinnými látkami dle FDA (Food and Drug Association) a EMA (Evropská léková agentura) jsou atezolizumab, avelumab, darvalumab ze skupiny anti-PDL1 a ipilimumab ze skupiny anti-CTLA4. Dalšími jsou pak nivolumab, pembrolizumab a cemiplimab, které blokují PD1 receptory (2).

## Terapie revmatických nežádoucích účinků obecně

Iniciální léčbou jsou glukokortikoidy (GK) v perorálním (p.o.) nebo intravenózním (i.v.) podání dle závažnosti projevů. Podávání vysokých dávek GK p.o. nebo i.v. pulzů GK v nepřítomnosti život ohrožujících stavů nebo myozitidy není EULAR (Evropskou ligu

proti revmatismu) doporučováno vzhledem k možnému snížení antitumorózní odpovědi navozené ICI. Místo toho je preferováno časné podání DMARD (chorobu modifikujících léků). DMARD jsou rovněž doporučovány, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison) > 10 mg/den nebo jsou nasazovány z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu. Biologická terapie, anti-TNF $\alpha$  (tumor nekrotizující faktor  $\alpha$ ) a inhibitory IL-6R (receptor pro interleukin 6), je doporučována, pokud je léčba DMARD neefektivní (2).

Dávkování csDMARD (konvenční syntetické DMARD), bDMARD (biologické DMARD), kromě infliximabu v dávce 5 mg/kg i.v., není v EULAR ani onkologických doporučeních ASCO (American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines), ESMO (European Society of Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network guidelines) uváděno (5–7). V klinických studiích je však užíváno dávkování obvyklé jako u tradič-

**Tab. 1.** CTCEA kritéria pro vybrané revmatické projevy

CTCAE termín	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Artralgie</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest limitující iADL	Výrazná bolest limitující sADL	–
<b>Artritida</b>	Mírná bolest související se zarudnutím a otokem kloubu	Středně těžká bolest související se zarudnutím a otokem kloubu limitující iADL	Výrazná bolest související se zarudnutím a otokem kloubu limitující sADL	–
<b>Myalgie</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest limitující iADL	Výrazná bolest limitující sADL	–
<b>Myozitida</b>	Mírná bolest	Středně těžká bolest a současně svalová slabost; bolest limitující iADL	Bolest a současně těžká svalová slabost limitující sADL	Život ohrožující stav
<b>Myasthenia gravis</b>	Bezpriznakový průběh nebo mírné symptomy	Středně závažné symptomy limitující iADL	Závažné symptomy bez bezprostředního ohrožení života	Život ohrožující stav
<b>Suchost v dutině ústní</b>	Symptomatický průběh (např. suchost v ústech nebo pocit vazkosti slin) bez nutnosti dietních opatření; nestimulovaná sialometrie > 0,2 ml/min	Středně závažné symptomy; nutná úprava p.o. příjmu (např. současně zvýšený příjem tekutin, kašovitá strava, nebo strava s vyšším podílem tekutin); nestimulovaná sialometrie 0,1–0,2 ml/min	Neschopnost dostatečného p.o. příjmu; nutnost NGS nebo parenterální výživy; nestimulovaná sialometrie < 0,1 ml/min	–
<b>Vaskulitida</b>	Bezpriznakový průběh	Mírné symptomy	Závažné symptomy	Život ohrožující stav
<b>Polymyalgie (5) (není součástí CTCAE)</b>	Mírná ztuhlost nebo bolest	Středně výrazná ztuhlost nebo bolest limitující iADL	Výrazná ztuhlost a bolest limitující sADL	Výrazná ztuhlost a bolest limitující sADL

*Praktické denní aktivity (iADL) – Instrumental Activities of Daily Living: označují aktivity jako příprava jídla, nakupování potravin nebo oblékání, používání telefonu atd. Denní aktivity související se sebeobsluhou (sADL) – Selfcare Activities of Daily Living: označují soběstačnost při koupání, oblékání a svlékání, jedení, používání toalety, užívání léků. NGS: nazogastrická sonda.*

ních revmatických onemocnění (8, 9). Léčba DMARD a imunosupresivní dávkou GK (prednison  $\geq$  10 mg/den) je kontraindikací pro další nádorovou imunoterapii (2).

Cílená terapie DMARD by měla být nasazována až po definitivním potvrzení revmatické choroby. V ostatních případech je třeba považovat její použití za „off label“ a pro úhradové účely je třeba se dohodnout s plátcem.

K hodnocení tíže irAEs je v onkologii užíván CTCAE klasifikační systém (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (10). Tento systém hodnotí projevy dle jejich závažnosti stupněm 1–3, případně 1–4. Stupeň (grade) 1 představuje mírné projevy, stupeň 2 projevy středně závažné a stupeň 3–4 závažné projevy nebo život ohrožující stavy. Výčet vybraných revmatických projevů dle CTCEA je uveden v tabulce 1.

## Imunosupresivní léčba a anti-tumorózní efekt ICI

GK mohou snižovat antitumorózní odpověď navozenou ICI, a proto by u každého pacienta měla být snaha o redukci dávky prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) na < 10 mg/den (2).

Použití GK v dávce  $\geq$  10 mg/den prednisonu z důvodu nežádoucích účinků nesouvisejících s imunoterapií, např. mozkové metastázy nebo dušnost, může před zahájením léčby ICI antitumorózní odpověď rovněž snižovat (11). Metotrexát, hydrochylorochin, myco-

fenolat mofetil, rovněž jako anti-TNF $\alpha$  a anti-IL6R (tocilizumab) antitumorózní odpověď nesnižují. Abatacept má protichůdný mechanismus účinku než ipilimumab, proto je teoreticky možné zhoršení anti-tumorózní odpovědi, a jeho užití se až na výjimky nedoporučuje. Výjimkou jsou těžké, život ohrožující stavy. V jednom kazuistickém sdělení francouzských autorů byl užit v případě refrakterní myokarditidy nereagující na léčbu i. v. pulzy GK ani na plazmaferézu (12). Užití sekucinumabu (anti-IL17) se nedoporučuje pro nedostatek dat a rozporuplné závěry v klinických studiích (2).

## Pacienti s preexistujícím revmatickým onemocněním a léčba ICI

Tito pacienti mohou léčbu ICI podstoupit za podmínky, že imunosupresivní medikace základního revmatického onemocnění je na nejnižší možné účinné dávce, tj. prednison (nebo jeho ekvivalent) < 10 mg/den. Byly však pozorovány časté relapsy, a to až v 50% případů (2).

**Tab. 2.** Přehled revmatických nežádoucích účinků nádorové imunoterapie

Časté	Méně časté
1. artralgie, myalgie	6. vaskulitida
2. periferní artritida	7. lupus-like syndrom
3. revmatická polymyalgie (+/- obrovskobuněčná arteriitida)	8. antifosfolipidový syndrom
4. myozitida (+/- myastenie gravis, myokarditida)	9. kostní abnormality
5. sicca syndrom	10. skleroderma-like syndromy
	11. sarkoidóze podobné léze

Testování pacientů bez revmatického onemocnění na přítomnost autoprotištěk není před zahájením léčby ICI EULAR doporučováno (2).

## Revmatické nežádoucí účinky

Prevalence revmatických irAEs se udává kolem 3,5% (13). Spektrum příznaků je široké a ne vždy splňuje klasifikační kritéria tradičních revmatických onemocnění (2). V porovnání s non-revmatickými irAEs mohou přetrvávat déle, a to i po vysazení ICI (14). U vzácně se vyskytujících jednotek jako lupus-like syndrom, antifosfolipidový syndrom, skleroderma-like syndromy, kostní abnormality a sarkoidóze podobné léze neexistují jednotná terapeutická doporučení. Dostupná data jsou pouze z kazuistických sdělení a souhrnných článků. Přehled revmatických irAEs je uveden v tabulce 2.

### 1. Artralgie, myalgie

Artralgie a myalgie byly nejčastěji zmiňovanými symptomy v klinických studiích. Prevalence artralgií se udává mezi 1–43%,

myalgii 2–21%. Na zklidnění bolestí lze podat paracetamol nebo jakékoliv nesteroidní antiflogistikum (NSA) (2, 6).

## 2. Periferní artritida

Její prevalence v klinických studiích byla 1–7% (15). V 50% případů se vyskytuje současně s jiným orgánovým irAE. Může přetrvávat i po vysazení ICI. Vyšší riziko rozvoje představuje kombinační léčba ICI, pacienti s dvěma a více irAEs (16). Klinické projevy jsou variabilní. Může se vyskytovat polyartritida velkých, středních i malých kloubů, oligoartritida, monoartritida či psoriatická artritida. Vzácně se vyskytuje reaktivní artritida (postižení velkých kloubů, s možným současným výskytem konjunktivitidy či uretritidy), remitující seronegativní synovitidy s edémem (tzv. syndrom RS3PE), tenosynovitida šlach ruky/ramen, entezitidy, Jacoudova artropatie či pseudodnavé ataky (2, 15, 17). V laboratorním vyšetření nalézáme ve 2/3 případů zvýšené zánětlivé parametry. HLAB27, revmatoidní faktor a protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům bývají většinou negativní. Často se vyskytuje nízká pozitivita antinukleárních protilátek v titru 1:80–1:320. V případě positivity HLAB27 je jeho diagnostický význam nejasný. Kloubní výpotek bývá zánětlivý s převahou polymorfonukleárů (> 70%) (2, 18, 19).

Přerušení léčby ICI je nutné od grade 2. Její opětovné nasazení je možné po odeznění artritidy a současně pokud je dávka prednisonu (nebo jeho ekvivalentu) < 10 mg/den. NSA jsou indikovány u mírného průběhu (grade 1). Ke zmírnění bolesti jich lze rovněž přidat u středně závažných případů (grade 2). V případě monoartritidy/oligoartritidy (od grade 2) lze volit intraartikulárně aplikované glukokortikoidy a zároveň je nutno léčbu ICI přerušit (5). Systémová léčba je indikována při rozvoji polyartritidy (od grade 2). Lékem volby jsou p. o. GK, prednison v úvodní dávce 10–20 mg/den. Po zlepšení obtíží, tj. dosažení Grade 1, je možné prednison postupně snižovat v průběhu 4–6 týdnů v závislosti na klinické odpovědi (5). Jestliže pokus o vysazení GK selže a zároveň je nízká dávka GK efektivní (prednisonu < 10 mg/den), lze takto v léčbě i nadále pokračovat. Pacientovi tím bude umožněno nadále podstupovat léčbu ICI s přijatelnou mírou irAEs (14).

Na závažnější projevy (grade 2–3), nebo pokud jsou vyžadovány dávky prednisonu  $\geq 10$  mg/den po dobu delší než 3 měsíce, je nutné volit csDMARD. Mezi jednotlivými csDMARDs dosud nebyla prokázána superiority. Nejčastěji je používán metotrexát v dávce 7,5–20 mg/týden, méně často hydroxychlorochin v dávce 200–400 mg/den. Sulfasalazin v dávce 2–3 g/den je užíván nejméně. Ten je nutno užívat s opatrností z důvodů častěji se vyskytujících hypersenzitivních reakcí u pacientů léčených ICI(2). Efekt metotrexátu nastupuje pozvolna v průběhu 4–6 týdnů, a proto je na zvážení kombinace s p. o. GK (např. prednison 10–20 mg/den) v úvodu léčby. EULAR doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy z roku 2019 tuto kombinaci schvaluje po dobu maximálně tří měsíců (20).

BDMARD jsou indikovány v případě závažného průběhu, tj. grade 3, nebo nedostatečné odpovědi na csDMARD. Dle EULAR se za nedostatečnou odpověď považuje nemožnost dosažení alespoň 50% zlepšení v průběhu třech měsíců nebo nedosažení remise v průběhu šesti měsíců dle kompozitního indexu. Ten zahrnuje počet postižených kloubů, např. CDAI (Clinical Disease Activity Index) nebo DAS28 (Disease Activity Score 28) (20). Lékem volby je inhibitor anti-TNF $\alpha$ , infliximab v i. v. podání v dávce 5 mg/kg. Adalimumab nebo etanercept se užívají méně často. Někdy je nutná dlouhodobá terapie. Tocilizumab je alternativou k anti-TNF $\alpha$  nebo je užíván v případě jejich selhání (2). Tocilizumab může vzácně způsobit střevní perforaci, ve většině případů jako následek aktivní divertikulární nemoci (21). Jeho užití se rovněž nedoporučuje u pacientů s kolitidou nebo metastázami do GIT (5). Užití secukinumabu a abataceptu se až na výjimky nedoporučuje (2).

V diferenciální diagnostice je z revmatických příčin nutno vyloučit infekční artritidu, dnovou artritidu či osteoartrózu. Z nereumatických příčin například kostní metastázy, patologickou frakturu, přenesenou bolest z vnitřních orgánů či hlubokou žilní trombózu (2, 22).

## 3. Revmatická polymyalgie a obrovskobuněčná arteriitida

Revmatická polymyalgie (PMR) se projevuje bolestí a ztuhlostí šíje, ramenních a pánevních pletenců. Laboratorně je zvýšen C-reaktivní protein a sedimentace. Jsou však možné i jejich

normální hodnoty. Antinukleární protilátky, revmatoidní faktor, protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům, kreatinkináza a myoglobin, bývají negativní (18). Z pomocných zobrazovacích vyšetření se využívá ultrazvukové vyšetření k posouzení tenosynovitiid, burzitid v oblasti ramenních a pánevních pletenců nebo synovitiid ramen a kyčlí (23), případně PET/CT vyšetření (24).

Obrovskobuněčná arteriitida (OBA) se může projevovat bolestmi hlavy, bolestmi kůže hlavy, klaudikacemi čelisti nebo jazyka při žvýkání, diplopií, amaurosis fugax, systémovými příznaky, jako jsou hubnutí, teploty, nebo váhový úbytek. Současné projevy PMR mohou být také přítomny (25). Laboratorně bývají rovněž zvýšené zánětlivé parametry, negativní jsou výše zmíněné autoprotilátky a svalové enzymy. V případě podezření na kraniální postižení lze indikovat ultrazvukové vyšetření temporálních arterií nebo MRI kraniálních arterií s black blood sekvencí, eventuálně biopsii temporální arterie. U extrakraniálního postižení pak PET/CT či MRI s black blood sekvencí (26).

### Terapie revmatické polymyalgie

Mírné svalové bolesti nebo ztuhlost vyžadují nasazení paracetamolu nebo nesteroidních antiflogistik. Středně závažné obtíže (grade 2) již vyžadují přerušeni léčby ICI a nasazení prednisonu v iniciální dávce 12,5–20 mg/den po dobu 3–4 týdnů, poté pozvolné vysazování v průběhu 4–6 týdnů (5, 20). Pokud po 3–4 týdnech nedojde ke zlepšení, je potřeba vyšších dávek prednisonu a je doporučeno v léčbě pokračovat jako u grade 3–4. V případě závažných obtíží (grade 3–4) je vhodné zvážit přidání metotrexátu v dávce 7,5–20 mg/týden eventuálně tocilizumabu. S tocilizumabem jsou však v této indikaci omezené zkušenosti. Možný je také protrahovaný průběh s nutností dlouhodobé terapie GK. Zpětné nasazení ICI je možné po dosažení grade 1 a současně, pokud je dávka prednisonu < 10 mg/den (5).

### Terapie obrovskobuněčné arteriitidy

Úvodní léčbou jsou systémové GK, a to prednison p. o. 1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka jiného GK denně). V případě očních symptomů je doporučeno iniciálně podávat i v.

pulzy methylprednisolonu 500–1 000 mg/den, tři po sobě jsou dny, poté p. o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústupu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je vhodné iniciovat pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25).

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje jasný doporučený postup. Onkologická doporučení ASCO zmiňují pouze možné podání infliximabu (5). Dle našich zkušeností z léčby neonkologických pacientů bychom volili přidání metotrexátu v dávce 7,5–20 mg/týden, případně tocilizumabu v dávce 162 mg s. c. 1× týdně (27).

#### 4. Myozitida (s možným současným výskytem myastenie gravis nebo myokarditidy)

Myozitida vykazuje vyšší mortalitu v porovnání s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (20 % ve srovnání s < 10 %) z důvodu časté asociace s myokarditidou (2). K rozvoji subjektivních obtíží dochází poměrně rychle, přibližně do jednoho měsíce od zahájení léčby ICI. Projevuje se proximální svalovou slabostí, myalgiemi a bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií). Kožní projevy typické pro dermatomyozitidu se vyskytují zřídka. Typická je elevace CK a myoglobinu. Pro myozitidy specifické a s myozitidou asociované protilátky jsou ve většině případů negativní (2, 28, 29).

Při rozvoji myozitidy je v první řadě nutno přerušit léčbu ICI. Úvodní léčbou jsou systémové glukokortikoidy, p. o. prednison 0,5–1 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy (výrazná svalová slabost omezující mobilitu pacienta, kardiální postižení, postižení dýchacích svalů, dysfagie) se řeší podáním i. v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den po dobu 3–5 dnů, poté je nutno přejít na p. o. prednison v dávce 1 mg/kg/den. Po zlepšení svalové síly, zmírnění svalových bolestí (dle CTCAE klasifikačního systému odpovídá tíži postižení grade 1), lze medikaci pozvolně snižovat v průběhu 4–6 týdnů (2, 6). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu je indikován mykofenolát mofetil 1–1,5 g 2× denně, metotrexát 7,5–20 mg/týden nebo azathioprin 2–3 mg/kg/den. Těžké nebo život ohrožující stavy vyžadují podání intravenózních imunoglobulinů, a to v dávce 2 g/kg v průběhu 2–5 dnů, nebo provedení plazmaferézy (2, 5, 6, 25). Zpětné nasazení ICI je

možné po dosažení grade 1 a zároveň vysazení imunosuprese (5).

#### Myastenie gravis (MG)

Prevalence MG je udávaná 15 % dle databáze ICSR (Individual Case Safety Reports Database) (15). Může se projevovat ptózou víček, diplopií, bulbárními symptomy (dysfagií, dysfonií, dysartrií) a abnormálním předklonem hlavy způsobeným slabostí extenzorů krku (tzv. dropped head syndrome). Laboratorně bývají často pozitivní protilátky proti acetylcholinovému receptoru (2, 19). V diagnostice MG se využívají elektrodiagnostické studie, a to repetitivní stimulace motorického nervu a vyšetření nervosvalového jitteru metodou elektromyografie jednotlivého vlákna (30).

Asymptomatický nebo lehký průběh (grade 1) nevyžaduje terapeutický zásah (10). V případě středně závažných symptomů (grade 2) je nutné dočasné přerušení ICI. Terapie se zahajuje podáním p. o. pyridostigminu v dávce 30 mg 3× denně s postupným navýšením až na 120 mg 4× denně za současného podávání p. o. prednisonu v dávce 1–1,5 mg/kg/den. V případě závažných projevů (grade 3–4) je nutné trvalé vysazení ICI, pokračování v podávání p. o. GK a současně zahájit podávání intravenózních imunoglobulinů 2 g/kg, rozložených do pěti dnů nebo zahájení plazmaferézy (5). Ve všech případech je nutná spolupráce s neurologem.

#### Myokarditida

Prevalence dle databáze ICSR je udávaná 16 % (15). Klinické projevy zahrnují dušnost, palpitace, bolesti na hrudi či synkopu (2). Možný je také fulminantní průběh (31). Tíži kardiálního postižení lze rozdělit dle ASCO (5) do čtyř stupňů. Grade 1: elevace troponinu a NTproBNP, abnormální EKG. Grade 2: abnormální skríningové testy (EKG, ECHO srdce) a zároveň mírné symptomy. Grade 3: středně závažné abnormality na EKG, ECHO srdce, nebo subjektivní obtíže přítomné při mírné fyzické aktivitě. Grade 4: středně závažná až závažná kardiální dekompenzace, nutnost i. v. medikace nebo intervenčního zákroku, život ohrožující stav (5). Laboratorně bývá zvýšený troponin, srdeční frakce kreatinínázy a NTproBNP. EKG může ukázat abnormality kondukčního systému a změny ST úseku. Rtg srdce a plic zase

možné rozšíření srdečního stínu. Tato vyšetření by měla být vždy doplněna o ECHO srdce a případně i magnetickou rezonancí srdce (2, 15). Provedení endomyokardiální biopsie je na zvážení v případě závažných obtíží v rámci vyloučení jiných příčin myokarditidy (6).

V terapii stadia 1 je na místě dočasné přerušení ICI. Stadium 2 a těžší postižení již vyžaduje jejich úplné vysazení. V každém případě je nutná konzultace kardiologického pracoviště a transfer pacienta na jednotku intenzivní péče s telemetrickým monitorováním EKG. Iniciálně se podávají vysokodávkované GK v závislosti na tíži symptomů, a to prednison p. o. 1–2 mg/kg (grade 1–2), nebo i. v. pulzy methylprednisolonu 1 g/den po dobu 3–5 dnů (grade 3–4) s následným přechodem na p. o. GK. Pokud po úvodní dávce GK nedojde do 24 hodin ke zlepšení stavu, je na místě přidání dalšího imunosupresiva. Lze volit antithymocytární globulin i. v. infliximab v dávce 5 mg/kg, intravenózní imunoglobuliny v celkové dávce 2 g/kg nebo p. o. mykofenolát mofetil 0,5–1 g každých 12 hodin. Užití abataceptu by přicházelo v úvahu pouze u těžkého, život ohrožujícího stavu (2, 6). V jednom kazuistickém sdělení francouzských autorů byl abatacept podán u refrakterní myokarditidy nereagující na léčbu i. v. pulzy GK ani na plazmaferézu (12).

#### 5. Sicca syndrom

Sicca syndrom vzniká mnohdy náhle. Jeho nejčastějším projevem je suchost v dutině ústní, méně častým suchost očí. Nezvyklým symptomem je parotitida. Extraglandulární projevy, dle kazuistických sdělení, mohou zahrnovat senzickou mononeuropatii či kryoglobulinemickou vaskulitidu (2, 32–35).

Prvním krokem v diagnostice je objektivizace postižení slinných žláz pomocí přímé a nepřímé sialometrie a očního postižení pomocí Schirmerova testu (25). Protilátky ANA, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, revmatoidní faktor bývají většinou negativní (18). Ultrazvukovým vyšetřením slinných žláz lze prokázat hypo/anekogenní léze nacházející se difúzně v parenchymu slinné žlázy. Tento nálezný je shodný jako u Sjörgenova syndromu (18, 36). V biopstickém vyšetření slinné žlázy a následném histologickém vyšetření je patrná fokální periduktální sialadenitida (obraz připomínající Sjörgenův syndrom), atrofie, fibróza a destrukce acinů (obraz odlišný od Sjörgenova syndromu).

mu) a predominantně T-buněčný CD4+ infiltrát (obraz odlišný od Sjögrenova syndromu, kde převládá B-buněčný infiltrát) (34).

V terapii mírných projevů xerostomie se využívá substituce slin nebo stimulace slin žvýkáním, případně systémová stimulace slin pilokarpinem. Projevy xeroftalmie lze řešit aplikací umělých slz, obturací slzných kanálků, silikonovou zátkou, kauterizací či nošením terapeutických sklerálních kontaktních čoček (25). Středně závažné/závažné projevy (grade 2–3) vyžadují přerušeni léčby ICI a současně nasazení p.o. prednisonu v dávce 20–40 mg/den po dobu 2–3 týdnů. Následně snižování prednisonu je pozvolné, a to v průběhu 4–6 týdnů (2, 37).

Použití csDMARD odborná literatura zatím nezmiňuje (2). V kazuistickém sdělení u pacienta se senzickou neuronopatií byl použit i.v. cyklofosamid a následně i.v. rituximab 4 × 375 mg/m<sup>2</sup> za současného podávání p.o. prednisonu v dávce 60 mg/den s dobrým efektem (38). Vhodné jsou pravidelné kontroly stomatologem, pravidelná dentální hygiena a léčba případného sooru (2, 25, 32, 34, 35).

## 6. Vaskulitida

Nejčastěji je popisována asociace s anti-PD1. V etiopatogenezi vaskulitidy velkých a středních cév je zvažována role snížené exprese PD1/PDL1 v cévní stěně. Mezi nejčastěji se vyskytující klinicko-patologické jednotky s postižením velkých cév patří obrovskobuněčná arteriitida a aortitida, s postižením středních cév pak primární angiitida CNS. Z dalších, méně častých jednotek lze zmínit periaortitidu, lymfocytární vaskulitidu ovarálních a děložních cév, granulomatózní vaskulitidu, retinální vaskulitidu, granulomatózu s polyangiitidou a digitální vaskulitidu (39, 40).

Ve všech případech je nutné přerušeni léčby ICI. Úvodní léčbou jsou systémové GK, např. p.o. prednison 0,5–1 mg/kg/den (nebo ekvivalentní dávka jiného GK denně) dle závažnosti postižení. Závažné projevy vyžadují iniciální podání i.v. pulzů methylprednisolonu v dávce 0,5–1 g/den, tři po sobě jdoucí dny, a poté přechod na p.o. prednison 1 mg/kg/den. Po poklesu zánětlivých parametrů a ústupu reverzibilních příznaků (po 2–4 týdnech) je na místě jejich pozvolné snižování v průběhu 8–12 týdnů (25). U pacientů s nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu dosud neexistuje

jasný doporučený postup. Onkologická doporučení ASCO (5) zmiňují pouze možné podání infliximabu u vaskulitid. Dle EULAR doporučení je možné přidání csDMARD, pokud jsou vyžadovány dávky GK (prednison) > 10 mg/den, nebo z důvodu glukokortikoidy šetřícího efektu (2). V kazuistických sděleních byl u kožní leukocytoklastické vaskulitidy podán hydroxychlorochin v dávce 6 mg/kg za současného podání p.o. prednisonu v dávce 0,3–0,5 mg/kg (41). U digitální vaskulitidy byl podán rituximab i.v. 4 × 375 mg/m<sup>2</sup> za současného podání i.v. pulzů metylprednisolonu a i.v. epoprostenolu (42). Doporučení ohledně zpětného nasazení ICI neexistují. Lze nad tím uvažovat v případě remise projevů a důkladném zvážení iniciálního rozsahu postižení.

## 7. Lupus-like syndrom

Dosud byl popsán subakutní kožní lupus erythematodes (SCLE) (43) a lupusová nefritida (LN) (44). Případ podobný systémovému lupus erythematodes zatím popsán nebyl (2). Z auto-protilátek bývá pozitivní ANA, SS-A a přibližně v polovině případů i SCLE. LN doprovází pozitivita ANA a anti-dsDNA. Terapie LN vyžaduje přerušeni léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den. Na SCLE postačí topické steroidy. U současného výskytu SCLE a artralgií byl kromě topických steroidů s efektem použit p.o. hydroxychlorochin (2, 43).

## 8. Antifosfolipidový syndrom

Dosud byl popsán pouze jediný případ pacienta léčeného kombinací terapií ipilimumabem a nivolumabem, u kterého došlo k rozvoji trombózy digitálních arterií prstů horních končetin. Z autoprotilátek byl opakovaně pozitivní anti-B2GP1 (β2 glykoprotein 1) ve třídě IgM. Pacient byl léčen nefrakcionovaným heparinem i.v. s dobrým efektem (45).

## 9. Kostní abnormality

Dosud byly popsány fraktury skeletu, lokalizované kostní resorpce a osteonekróza čelisti. Specifická terapie není známá (46, 47).

## 10. Skleroderma-like syndromy

### Sklerodermoidní reakce

Sklerodermoidní reakce se projevuje ztuhnutím kůže obličeje, trupu a končetin,

kteří nemusí začínat u prstů jako u systémové sklerodermie (48, 49). Zároveň se může vyskytovat Raynaudův fenomén a kapilarskopické změny nehtového lůžka (2). Všechny případy vyžadují přerušeni léčby ICI. Terapie byla v kazuistických sděleních zahajována p.o. prednisonem v dávce 1 mg/kg/den. Obavy může vyvolávat použití vysokých dávek GK vzhledem k jejich známé asociaci se sklerodermickou renální krizí. Pro toto tvrzení je však nedostatek dat. Při nedostatečném efektu lze zvážit nasazení mykofenolát mofetilu (2, 48–50).

Tato a níže uvedené jednotky se vyskytují vzácně, proto u nich pojem „nedostatečná odpověď na terapii GK“ nebyl dosud definován. Nicméně autor by postupoval analogicky jako u ASCO doporučení pro periferní artritidu. Pokud nedojde ke zlepšení obtíží do 4–6 týdnů, nebo pokud není možné snížit dávku prednisonu na < 10 mg/den po 3 měsících léčby, volil by nasazení DMARD nebo jiného imunosupresiva (5).

### Eozinofilní fasciitida-like syndrom

Projevuje se měkkými otoky zápěstí, předloktí, bérků a kotníků. Kůže je později tuhá a napjatá. V diferenciatním krevním rozpočtu periferní krve se může vyskytovat eozinofilie. Histologický náleze je kompatibilní s eozinofilní fasciitidou. Projevy vyžadují přerušeni léčby ICI a nasazení p.o. prednisonu v dávce 1 mg/kg/den (48, 50). Při nedostatečném efektu je nutno přidat metotrexát 15–20 mg/týden, případně mykofenolát mofetil v dávce 3 g/den (51). V literatuře byl rovněž popsán případ, kdy byl pacient léčen p.o. metylprednisolonem 16 mg/den a současně p.o. mykofenolát mofetilem 2 g/den (52).

## 11. Sarkoidóze podobné léze

Prevalence v klinických studiích s maligním melanomem je udávána 2%. Výskyt je stejně častý u anti-CTLA4 i anti-PD1/PDL1 (53). Klinické projevy jsou obdobné jako u sarkoidózy. Nejčastěji se vyskytuje postižení plicní a kožní. V rámci plicního postižení se mohou vyskytovat noduly, pneumonitida, mediastinální lymfadenopatie. Zřídka pak pleurální výpotek. Kožní postižení zahrnuje projevy jako erytematózní papuly nebo plaky, nodulární intradermální léze a granulomatózní in-

filtraci jizvy. Mezi další projevy patří artralgie, uveitida, infiltrace parotidy, ledvin či sleziny. V laboratorním vyšetření je možno pozorovat hyperkalcemii i elevaci sérového angiotenzinu konvertujícího enzymu (53, 54).

Projevy mohou spontánně vymizet po vysazení vyvolávající medikace. U asymptomatického průběhu je ke zvažování pokračování v terapii ICI (54). Symptomatický průběh vyžaduje nasazení p. o. prednisonu v dávce

20–60 mg/den dle závažnosti stavu. Měla by být snaha o pokračování v léčbě ICI při dávce prednisonu < 10 mg/den (2). Metotrexát v dávce 12,5 mg/týden a infliximab v dávce 5 mg/kg byly použity pouze u neurosarkoidózy (55, 56).

## LITERATURA

- Suarez-Almazor ME, Kim ST, et al. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(4):687–699.
- Kostine M, Finckh A, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):36–48.
- Postow M, Sidlow R, et al. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68.
- Das S, Johnson D. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;7(1):306.
- Brahmer J, Lacchetti C, McDermott DF, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714–1768.
- Thompson J, Schneider B, NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):230–241.
- Haanen J, Carbone F, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:i119–142.
- Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: Good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. Vol. 76. *Ann Oncol*. 2017;76(1):1–3.
- Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open*. 2018;4(2):e000714.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(1):90–92.
- Arbour K, Mezquita L, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872–2878.
- Salem J-E, Allenbach Y, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377–2379.
- Lidar M, Giat E, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(3):284–289.
- Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: A rheumatology viewpoint. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii49–58.
- Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii40–48.
- Braaten TJ, Brahmer JR, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):332–338.
- Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors-An overview. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii7–16.
- Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy-An oncological perspective. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii29–39.
- Kostine M, Truchetet ME, Schaeferbeke T. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58: vii68–74.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S685–99.
- Strangfeld A, Richter A, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(3):504–510.
- Champiat S, Lambotte O, et al. Management of Immune Checkpoint Blockade Dysimmune Toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559–574.
- Dasgupta B, Cimmino MA, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):484–492.
- Rehak Z, Sprlakova-Pukova A, Kazda T, Fojtik Z, Vargova L, Nemeč P. 18F-FDG PET/CT in polymyalgia rheumatica—a pictorial review. *Br J Radiol*. 2017;90(1076):20170198.
- Pavelka K, et al. *Revmatologie Praha: Maxdorf*, 2018:507–529.
- Hellmich B, Agueda A, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–130.
- Stone JH, Tuckwell K, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317–328.
- Solimando AG, Crudele L, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis: From biology to bedside. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3054.
- Matsui H, Kawai T, et al. A fatal case of myocarditis following myositis induced by pembrolizumab treatment for metastatic upper urinary tract urothelial carcinoma. *International Heart Journal*. 2020;61(5):1070–1074.
- Bednařík J, Ambler Z, Růžička E. *Klinická neurologie, část speciální II*. Praha: Triton, 2010:980–982.
- Johnson DB, Balko JM, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755.
- Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):569–579.
- Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:34–44.
- Warner BM, Baer AN, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *The Oncologist*. 2019;24(9):1259–1269.
- Ghosn J, Vicino A, et al. A severe case of neuro-Sjögren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):110.
- James-Goulbourne T, Murugesan V, Kissin EY. Sonographic Features of Salivary Glands in Sjögren's Syndrome and its Mimics. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):36.
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sicca syndrome following immune checkpoint inhibition. *Clin Immunol*. 2020;217:108497.
- Ghosn J, Vicino A, et al. A severe case of neuro-Sjögren's syndrome induced by pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;22:6(1).
- Daxini A, Cronin K, et al. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors – a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2579–2584.
- Crout TM, Lennep DS, Kishore S, Majithia V. Systemic Vasculitis Associated With Immune Check Point Inhibition: Analysis and Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(6):28.
- Tomelleri A, Campochiaro C, de Luca G, Cavalli G, Dagna L. Anti-PD1 therapy-associated cutaneous leucocytoclastic vasculitis: A case series. *Eur J Intern Med*. 2018;57:e11–e12.
- Padda A, Schiopu E, Sovich J, Ma V, Alva A, Fecher L. Ipilimumab induced digital vasculitis. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):12.
- Michot JM, Fusellier M, et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):e67.
- Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2009;361(2):211–212.
- Gupta A, Shah U, Khine H, Vandergriff T, Froehlich T. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Res*. 2017;27(2):171–173.
- Owosho AA, Scordo M, Yom SK, Randazzo J, Chapman PB, Hurny JM, et al. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol*. 2015;51(12):e100–101.
- Moseley KF, Naidoo J, Bingham CO, Carducci MA, Forde PM, Gibney GT, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors affecting the skeleton: A seminal case series 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):104.
- Barbosa NS, Wetter DA, et al. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(7):1158–1163.
- Tjarks BJ, Kerkvliet AM, Jassim AD, Bleeker JS. Scleroderma-like skin changes induced by checkpoint inhibitor therapy. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2018;45(8):615–618.
- Shenoy N, Esplin B, Barbosa N. Pembrolizumab induced severe sclerodermoid reaction. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(32):3838–3845.
- Chan KK, Magro C, et al. Eosinophilic Fasciitis Following Checkpoint Inhibitor Therapy: Four Cases and a Review of Literature. *The Oncologist*. 2020;25(2):140–149.
- Salamaliki C, Solomou EE, Lioussis SNC. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Scleroderma-Like Syndrome: A Report of a Pembrolizumab-Induced “Eosinophilic Fasciitis-Like” Case and a Review of the Literature. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(4):1045–1052.
- Apalla Z, Kemanetzi C, et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: A narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14618.
- Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. Vol. 154. *Chest*. 2018;154(3):664–677.
- Dunn-Pirio AM, Shah S, Eckstein C. Neurosarcoidosis following Immune Checkpoint Inhibition. *Case Rep Oncol*. 2018;11(2):521–526.
- Tan I, Malinzak M, et al. Delayed onset of neurosarcoidosis after concurrent ipilimumab/nivolumab therapy. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):77.

# Obtížně léčitelná psoriatická artritida – kazuistika

David Suchý

Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni

Psoriatická artritida (PsA) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s projevy postižení muskuloskeletálního aparátu a kůže. PsA je řazena mezi onemocnění ze skupiny spondyloartritid a postihuje 20–30% pacientů s psoriázou. Zavedení biologické terapie přineslo podstatné zlepšení prognózy nemocných nereagujících na konvenční léčbu. Na úspěch ovlivnění tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  terapeutickými monoklonálními protilátkami navázal rozsáhlý výzkum dalších potenciálně vhodných molekul. Secukinumab se stal první monoklonální protilátkou proti interleukinu-17A zavedenou do klinické praxe v léčbě PsA, která je schopna ovlivnit postižení pohybového aparátu i kožní projevy. Předkládaná kazuistika popisuje léčbu 50letého pacienta s obtížně léčitelnou PsA, dokumentuje průběh onemocnění a současné terapeutické strategie, vycházející ze současných doporučení České revmatologické společnosti a Evropské ligy proti revmatismu (EULAR).

**Klíčová slova:** psoriatická artritida, kazuistika, doporučení k léčbě, secukinumab.

## A case of difficult to treat psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic autoimmune inflammatory disease manifested by involvement of the musculoskeletal system and skin. PsA is considered part of the spondyloarthritis group, which is present in 20–30% of individuals with psoriasis. The introduction of biological therapy has brought substantial improvement in the prognosis of patients not responding to conventional treatment. The success of affecting the tumour necrosis factor  $\alpha$  with therapeutic monoclonal antibodies has been followed by extensive research into other potentially suitable molecules. Secukinumab has become the first monoclonal antibody against interleukin-17A introduced into the clinical practice in PsA treatment that is capable of having an effect on the involvement of the musculoskeletal system as well as skin manifestations. This report describes the case of a 50 years old patient with difficult to treat psoriatic arthritis. We present this case to show the clinical course of disease and current management strategies of the disease, based on Czech society of rheumatology and European league against rheumatism (EULAR) treatment recommendations.

**Key words:** psoriatic arthritis, case report, treatment recommendations, secukinumab.

## Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je onemocnění ze skupiny seronegativních spondyloartrópatí spojené s lupénkou (1–3). PsA se může u nemocných s psoriázou vyvinout kdykoliv v průběhu onemocnění a příznaky PsA se obvykle objevují u nemocných s předcházejícími kožními projevy lupénky, nicméně asi u 14% pacientů se vyvine artritida před nástupem kožního onemocnění (4). U pacientů s psoriázou se údaje o celkové prevalenci PsA pohybují v rozmezí 11–24% (2, 3). K rozvoji artritidy dochází nejčastěji v rozmezí 7–12 let

po stanovení diagnózy psoriázy, přičemž pravděpodobnost vzniku PsA koreluje s dobou trvání klinické psoriázy (5, 6). Prevalence PsA se mění i v závislosti na rozsahu a místě postižení kůže. Důležité je, že rozsah postižení kůže nekoreluje se závažností kloubních projevů (6, 7). Dystrofie nehtů, postižení kůže, intergluteální a nebo perianální umístění psoriatických lézí jsou spojeny se zvýšenou pravděpodobností PsA (8, 9).

Průběh PsA je velmi variabilní, na jedné straně se setkáváme s pacienty s dlouhodobě mírnou aktivitou onemocnění, a na druhé

straně s rychlým rozvojem destruktivních až mutilujících kloubních změn a značným funkčním omezením (6). PsA by měla být vnímána jako závažná artrópatie. Signifikantní procento pacientů s PsA udává výrazná omezení v každodenním životě (2). Srovnání PsA s RA ukázalo, že přesto, že je poškození periferních kloubů při srovnatelném trvání onemocnění u RA vnímáno jako závažnější než u PsA, funkční postižení a skóre kvality života byly téměř totožné v obou dvou skupinách (10).

Klinické projevy PsA zahrnují různé formy onemocnění:

- **periferní forma (70–80 %)** – asymetrická, mono- či oligoartritida, symetrická polyartritida, distální interfalangeální artritida nebo artritida mutilans,
- **axiální (5–20 %)** – spondylitis anebo sakroileitida,
- **entezitida (25–78 %):**
  - zánět v místě úponu šlachy, ligamenta a pouzdra ke kosti (asi u 1/2 pacientů s PsA),
  - může být kdekoliv, ale často místa úponu **plantární fascie; Achillovy šlachy; ligament žeber, obratlů a pánve,**
- **Daktylitida (38–48 %)** – zánět pouzdra šlachy flexoru prstu, spolu se synovitiidou a otokem měkkých tkání na rukou i nohou.

Artritis mutilans neboli mutilující artritida je nejtěžší formou PsA charakterizována rozvojem těžkých deformací na podkladě destrukce kloubů (osteolýza hlaviček kloubů) se zkrácením prstů a řasením přebytečné kůže.

Koncept „**psoriatické nemoci**“ odráží novější pohled na psoriázu jako na onemocnění, které kromě muskuloskeletálního systému může postihovat i další systémy, např. střevo (kolitida), oko (uveitida), kardiovaskulární systém, endokrinní systém a další (5). Diagnóza PsA není v typických případech obtížná, diagnóze mohou napomoci laboratorní vyšetření, kde asi u 50 % pacientů nacházíme zvýšené hodnoty reaktantů akutní fáze, často bývá přítomna hyperurikemie, autoprotilátky (revmatoidní faktory, anti-citlulinové) bývají negativní. V případě axiálního postižení lze zjistit přítomnost antigenu HLA-B27. Rentgenové vyšetření v pokročilejších stádiích onemocnění vykazuje kombinaci destruktivních a osteoproduktivních změn na drobných kloubech rukou či nohou, popř. nález sakroileitidy či parayndezmofytů u axiálních forem. Přínosné může být i vyšetření ultrazvukem, zejména v detekci synovitiidy (umožňuje odlišení od degenerativních změn) a entezitid.

V léčbě PsA se užívají nesteroidní antirevmatika (NSA), intra artikulární glukokortikoidy, syntetické nebo cílené chorobu modifikující léky (cs DMARDs, ts DMARDs) nebo biologické léky (bDMARDs) (tabulka 1).

V popředí zájmu revmatologů v současné době je nová koncepce strategie léčby a hodnocení aktivity onemocnění resp. odpovědi

**Tab. 1.** Přehled léčiv užívaných v terapii PsA dle doporučení EULAR 2019 (11)

<b>Úroveň 1</b>	Nesteroidní antirevmatika, intraartikulární glukokortikoidy	
<b>Úroveň 2</b>	Konvenční syntetické chorobu modifikující léky	Metotrexát Sulfasalazin Leflunomid
<b>Úroveň 3</b>	Biologické chorobu modifikující léky (bDMARDs)	
	Inhibitory TNF alfa	Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab pegol Etanercept
	Inhibitory IL-17	Secukinumab Ixekizumab
	Inhibitory IL12/23	Ustekinumab
	Cílené chorobu modifikující léky (tsDMARDs)	Apremilast Tofacitinib
<b>Úroveň 4</b>	Změna za jiný lék z úrovně 3	

na léčbu. Nová strategie léčby se zaměřuje jednak na stanovení léčebného cíle, jednak na včasné zahájení léčby. Cílem je navození remise artritidy nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění. Strategie léčby je určována:

1. typem postižení,
2. aktivitou artritidy,
3. přítomností negativních prognostických faktorů (např. polyartikulární postižení, vysoká aktivita, selhání předchozí terapie, přítomnost daktylitidy apod.),
4. přidruženými onemocněními,
5. současnou léčbou.

Léčba PsA je vedena dle aktuálních doporučení České reumatologické společnosti, jež vycházejí z poslední aktualizace doporučení Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) a mezinárodní pracovní skupiny CASPAR. Strategie léčby má hierarchickou strukturu a je členěna do 4 fází (linií) (11, 12, 13). Zahájit a vést biologickou terapii u pacientů s PsA by měl specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou PsA a komorbidit je třeba léčit ve spolupráci s příslušnými odborníky. Biologická terapie PsA je v České republice soustředěna do Center pro biologickou léčbu a sledována v klinické praxi formou zadávání dat do registru ATTRA, který je spravován Českou reumatologickou společností (ČRS). Hlavním cílem registru je sledovat bezpečnost a účinnost této terapie v reálné klinické praxi.

### Kazuistika pacienta s obtížně léčitelnou psoriatickou artritidou

V srpnu 2004 byl vyšetřen na naší reumatologické ambulanci tehdy 34letý muž se

7letou anamnézou psoriázy léčené topickými externy a glukokortikoidy. Ložiska byla přítomna ve vlasaté části hlavy a na obou loktech. Kloubní obtíže udával již od roku 2001, byl opakovaně vyšetřen ortopedem s obtížkou DIP kloubů, bez jasného závěru. V anamnéze dále udával opakované oční záněty, přechodný záhyt hypertenze a mononukleózu v dětství a občasně bolesti dolní části zad. V klinickém nálezu dominoval otok DIP V. prstu vlevo, na dolních končetinách pouze naznačená daktylitida III.–V. prstu vlevo. V laboratoři sedimentace 27/50 mmHg, CRP 22 mg/l, vyšetření revmatoidních faktorů, Lyme a sérologie chlamydií a antigen HLA-B 27 byly negativní. Provedené rtg drobných kloubů rukou i nohou bylo bez známek artritidy i osteoproduktivních změn, rtg zaměřené na SI skloubení bez známek sakroileitidy (sakroiliitidy). Závěr vyšetření konstatoval velmi suspektní psoriatickou artritidu (PsA) s daktylitidou, artralgiemi IP kloubů a artritidou DIP kloubu s instilací GK v anamnéze. Byla zahájena terapie nesteroidními antirevmatiky (NSA) s přechodně velmi dobrým efektem, nicméně při pokusu o vynechání nebo detrakci NSA docházelo ke zhoršení kožních a kloubních obtíží a manifestací nových projevů PsA jako bolesti kyčlí, ramenních kloubů, hrudníku, pacienta obtěžovala trvající ztuhlost a artralgie DIP kloubů. Objektivně byl přítomen otok 3 IP kloubů a zhoršení psoriázy. Pro synovitiidu tří IP kloubů a nárůst CRP na hodnotu 42 mg/l byla v prosinci 2004 zahájena léčba metotrexátem 15 mg týdně (s kyselinou listovou). Při kontrole v únoru 2005 bylo sice patrné zlepšení kloubních obtíží při léčbě MTX, ale kožní syndrom se nadále zhoršoval. Proto byla terapie doplněna

o cyklosporin A (Neoral, 150 mg denně). Při kombinované léčbě CSA a MTX došlo k dalšímu zlepšení kloubních obtíží, pacient byl bez synovitid i daktylitid. Byl zaznamenán i výrazný ústup lupénky v oblasti trupu a končetin, paradoxně se však objevila lupénka nehtů DK. Při léčbě cyklosporinem došlo postupně k vze-stupu hodnot dusíkatých metabolitů a progresivnímu zvyšování hodnot TK. To vedlo k rozhodnutí terapii CSA v srpnu 2005 vynechat, dávka MTX byla navýšena na 20 mg týdně. Při následující kontrole již pacient udává opět zhoršení kloubních obtíží, bolesti a otoky IP kloubů a daktylitidu V. prstu LDK, v laboratoři roste CRP. Vzhledem k přetrvávající aktivitě onemocnění přes adekvátní léčbu (selhání standardní léčby cyklosporinem A, MTX) a absenci vylučovacích kritérií bylo rozhodnuto o podání biologické léčby TNF inhibitorem. V listopadu 2005 byla zahájena terapie adalimumabem v dávce 40 mg s. c. a 14 dní a +MTX 12,5 mg týdně. Efekt adalimumabu byl velmi dobrý, do 6 týdnů došlo k výraznému poklesu aktivity onemocnění v oblasti kůže, ručních kloubů, regresi daktylitidy a entezitid a poklesu humorální aktivity. Až do začátku roku 2008 byl stav pacienta velmi uspokojivý. Od jara 2008 postupně nárůst aktivity PsA, při kontrole v dubnu 2008 udával progredující ranní ztuhlost drobných kloubů, polyartralgie, vyšší únavnost, zhoršení psoriatických lézí v predil. lokalizacích, entezopatie plantární aponeurózy a úponů kolenních kloubů. Pro známky sekundárního selhání léčby TNFi byla terapie adalimumabem ukončena a od října 2008 byl pacient převeden na léčbu solubilním receptorem (etanercept) v dávce 50 mg subkutánně 1x týdně v kombinaci s MTX. Při hodnocení odpovědi v týdnu 12 byl pacient bez oteklých a bolestivých kloubů, bez daktylitid a entezitid a pouze s minimálními ložisky psoriázy v oblasti za ušními boltci. Až do začátku roku 2015 byl bez obtíží s minimální aktivitou PsA. Na jaře 2015 se na kůži objevil výsev ložisek, která byla dermatologem hodnocena jako folikulitida, léčba lokálním erytromycinem v kombinaci se zinkem však byla bez efektu. Při konziliárním vyšetření na kožní klinice FN Plzeň bylo vyjádřeno podezření na kožní vaskulitidu, které potvrdila v srpnu 2015 biopsie s nálezem leukocytoklastické vaskulitidy. U pacienta byla dle doporučení kožního lékaře

zpočátku ponechána terapie etanerceptem a MTX, která byla doplněna opět o cyklosporin A (Neoral). Pro perzistenci kožní vaskulitidy i přes terapii byla indikována změna biologika a od května 2016 byla zahájena terapie infliximabem 5 mg/kg, stejné dávky 2. a 6. týden po první infuzi a pak každý 8. týden. Při této terapii došlo k rychlému vymizení vaskulitidy i psoriatických kožních lézí, ale byla bohužel od srpna 2018 komplikována výsevem herpes zoster (HZ), včetně očního postižení. Terapie infliximabem musela být ukončena, přesto i při dlouhodobé terapii antivirotiky došlo k opakovaným relapsům onemocnění, naštěstí bez trvalého poškození zraku. Vzhledem k vysokému riziku recidivy HZ, opakovanému selhání terapie TNFi a nežádoucím účinkům anti TNF bylo nutné přejít na biologický lék s jiným mechanismem účinku a s nižším rizikem herpetických infekcí. Od listopadu 2016 byl pacient léčen secukinumabem v dávce 300 mg aplikacemi dle protokolu v úvodní fázi a pak v měsíčních intervalech. Léčba byla zahájena při absenci aktivity HZ, ale při vysoké aktivitě onemocnění (polyartritida, daktylitis IV.–V. prstu DK bilaterálně, psoriáza s vysokou humorální aktivitou (CRP 113 mg/L). Po 3 měsících léčby v únoru 2017 udával výrazný pokles kloubních obtíží a ústup psoriázy, objektivně nebyla přítomna artritida ani daktylitida a kožní léze byly minimální, hodnota CRP překračovala lehce horní limit normy. Léčba secukinumabem stále pokračuje, u pacienta dominuje ztuhlost drobných kloubů a zápěstí, klinicky bez manifestní synovitidy, daktylitidy a entezitidy při minimálních projevech psoriázy (lokty, ramena). Rtg rukou a nohou vykazuje pouze známky periatikulární osteoporózy v oblasti drobných ručních kloubů a zápěstí, bez dalších strukturálních změn. Při terapii nebyly zaznamenány významnější nežádoucí účinky a nedošlo k relapsu herpes zoster ani kožní vaskulitidy.

### Komentář ke kazuistice

Léčba PsA je členěna do 4 fází (linií):

Do **první linie** je zařazena terapie nesteroidními antirevmatiky (NSA) spolu s příležitostnou aplikací intraartikulárních glukokortikoidů.

■ Tato léčba může být dostačující u lehkých, nedestruktivních forem onemocnění.

■ Mohou tedy být užita u mírných forem artritidy a čistě axiálních forem.

■ Chybí důkazy o účinnosti NSA na entezitidy, kožní syndrom neovlivňují vůbec.

Glukokortikoidy v kontextu aktuálních doporučení jsou chápány jako doplňková terapie:

■ k aplikaci intraartikulárně, do šlachových pochev nebo k bolestivým entezím jsou u PsA plně indikovány,

■ u oligoartikulárních forem PsA mohou být spolu s NSA jedinými léčivými, která dostávají pro kontrolu aktivity lehkých forem onemocnění (12).

Systémová kortikoterapie má být užívána s opatrností a při užití nejvyšší účinné dávky GK. Jedná se o terapii, která má být použita pouze krátkodobě, není doporučena pro terapii axiálních forem onemocnění (11, 12, 13).

**V druhé linii** farmakoterapie PsA jsou zařazeny konvenční DMARDs. Konvenční DMARDs jsou doporučeny jako chorobu modifikující léky první linie. To reflektuje názor odborníků v rámci pracovní skupiny, kteří zvažovali přínosy a rizika csDMARDs (a to zejména MTX) v první linii oproti bDMARDs, a to i vzhledem k jejich nízké ceně. Oproti starším doporučením zde nebyl zaznamenán významnější názorový posun, nicméně došlo k upřesnění postavení MTX. I přes nejednoznačné výsledky starších klinických hodnocení MTX zůstává zlatým standardem z několika důvodů:

■ MTX je v léčbě PsA široce používán, což dokazují data z registrů i observačních studií, vykazuje dobré setrvání na léčbě (14).

■ MTX je účinný v kontrolních ramenech většiny klinických studií s biologickými preparáty.

■ Dokumentován je signifikantní efekt podávání MTX na kožní postižení.

Recentní studie SEAM-PsA prokázala velmi dobrý efekt MTX v porovnání s etanerceptem. MTX překvapivě prokázal účinnost i na daktylitidu, nikoliv však na entezitidy. Za optimální dávku MTX je považována dávka 25 mg týdně (15).

■ Alternativně lze místo MTX použít leflunomid nebo sulfasalazin.

■ Použití cyklosporinu A není v doporučeních EULAR mezi léky 2. linie uvedeno.

# Skyrizi<sup>®</sup>

(risankizumab)



Aplikace 4 × za rok<sup>1\*</sup>

EMA schválení pro další indikaci:

**LÉČBA AKTIVNÍ PSORIATICKÉ ARTRITIDY U DOSPĚLÝCH,**  
kteří mají nedostatečnou odpověď na jeden či více chorobu  
modifikujících antirevmatických léků nebo tyto léky netolerují.<sup>1</sup>



\* 4 udržovací dávky ročně

**Zkrácené informace o léčivém přípravku** • **Název přípravku:** Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru, Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Skyrizi 75 mg: Jedna injekční stříkačka obsahuje risankizumabum 75 mg v 0,83 ml roztoku. Skyrizi 150 mg: Jedna předplněná injekční stříkačka nebo jedno předplněné pero obsahuje risankizumabum 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Ložisková psoriáza: Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. **Psoriatická artritida:** Přípravek Skyrizi, samotný nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená dávka je: 150 mg (dvě 75mg injekce nebo jedna 150mg injekce) podaná subkutánně v týdnu 0, týdnů 4 a následně každých 12 týdnů (buď jako dvě 75mg injekce v předplněné injekční stříkačce, nebo jedna 150mg injekce v předplněném peru nebo v předplněné injekční stříkačce). **Starší pacienti (65 let a starší), pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater a pacienti s nadváhou:** není nutná úprava dávkování. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; klinicky významné infekce (např. aktivní TBC). **Zvláštní upozornění:** **Infekce:** Risankizumab může zvyšovat riziko infekce. Léčba risankizumabem nemá být zahájována u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud není infekce vyřešena nebo adekvátně léčena. **Tuberkulóza:** Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TB). V průběhu léčby mají být monitorovány známky a příznaky aktivní TB. Před zahájením léčby má být zvažována léčba TB u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní TB, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí antituberkulózní léčbu. **Očkování:** Před zahájením léčby má být zvažováno dokončení všech očkování v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pokud byl pacient očkován živou vakcínou (virovou nebo bakteriální), je doporučeno vyčkat se zahájením léčby risankizumabem nejméně 4 týdny. Pacienti nemají být očkováni živými vakcínami během léčby a nejméně 21 týdnů po jejím ukončení. **Hypersenzitivita:** Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání risankizumabu ihned ukončeno a má být zahájena vhodná léčba. **Interakce:** Neočekává se, že risankizumab bude metabolizován jaterními enzymy nebo eliminován ledvinami. Lékové interakce mezi risankizumabem a inhibitory, induktory nebo substráty enzymů metabolizujících léky nejsou očekávány, a tudíž není nutná žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost risankizumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických léků nebo fototerapie, nebyla hodnocena. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 21 týdnů po léčbě používat účinnou metodu antikoncepce. Během těhotenství je z bezpečnostních důvodů preferováno risankizumab nepoužívat. **Kojení:** Není známo, zda je risankizumab vylučován do mateřského mléka. Rozhodnutí přerušit/zdržet se podávání risankizumabu má být učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích; **časté:** tinea, bolest hlavy, pruritus, únava, reakce v místě injekčního vpichu, **méně časté:** folikulitida. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem. **Balení:** Skyrizi 75 mg: dvě předplněné skleněné injekční stříkačky. Skyrizi 150 mg: jedno předplněné pero nebo jedna předplněná injekční stříkačka. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Skyrizi 75 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/19/1361/001. Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněném peru: EU/1/19/1361/002. Skyrizi 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: EU/1/19/1361/003. **Poslední revize textu:** 11/2021. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci ložisková psoriáza.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Skyrizi, poslední revize textu: 11/2021.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice, tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

**Ve třetí linii** jsou zařazeny biologické léky (bDMARD), které jsou indikovány tam, kde nebylo dosaženo terapeutického cíle v druhé linii, dále u převládající axiální symptomatologie nebo u převládajících entezitid při selhání léků z první linie (NSA, lokální GK) (11, 12, 13).

### Indikovat biologickou léčbu v případě periferní artritidy lze, pokud:

- Nedošlo k poklesu aktivity při léčbě csDMARDs (MTX, leflunomid, sulfasalazin) během 3 měsíců a dosažení cíle léčby do 6 měsíců.
- U pacientů s absencí negativních prognostických faktorů či mírnou aktivitou lze připustit léčebný pokus s druhým csDMARDs.
- Podávání biologických léčiv již v první linii (tj. s vynecháním u pacientů s vysokou aktivitou/přítomností negativních prognostických faktorů) není doporučeno s ohledem na potvrzenou vysokou účinnost MTX (studie SEAM-PsA).
- V případě dominujícího axiálního postižení nebo entezitid se doporučuje časné zavedení bDMARD vzhledem k absenci efektu csDMARDs na tyto projevy PsA (11, 12).
- Biologická léčba většinou doplňuje stávající terapii csDMARDs (add on princip).

V současnosti není jednoznačná preference určité skupiny biologik (TNFi, IL-17 inhibitory), ačkoliv v běžné praxi v ČR je z ekonomických důvodů prvním biologikem TNF inhibitor.

- Literární rešerše potvrdila účinnost TNFi v terapii PsA včetně dlouhodobých údajů o bezpečnosti těchto léčivých přípravků.
- bDMARDs zaměřená na inhibici IL-12/23 a IL-17 prokázala srovnatelnou dlouhodobou účinnost i dobrý bezpečnostní profil.
- Přímá studie s ixekizumabem versus TNFi adalimumab prokázala ekvivalentní účinnost ixekizumabu a adalimumabu na muskuloskeletální projevy PsA.

Účinnost ustekinumabu (IL-12/23i) se v klinických studiích jevila jako numericky nižší, observační údaje však naznačují podobné velikosti odpovědi oproti TNFi, v současné době chybí důkazy o účinnosti ustekinumabu u axiálního postižení. Ustekinumab je v ČR schválen pro léčbu psoriázy, nikoliv ale pro léč-

bu PsA. Recentní studie s biologickými látkami zaměřené na podjednotku IL-23-p19 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) se jeví jako povzbudivé a klinická hodnocení u psoriázy prokázaly vynikající účinnost. Další možnost léčby PsA zahrnuje podání tsDMARDs (11, 17).

### Léčba tsDMARDs (JAK inhibitory) je indikována:

- U pacientů, u kterých selhala léčba jedním csDMARD a jedním bDMARD, popř. tam, kde podání bDMARDs není vhodné.
- tsDMARDs (JAK inhibitory) vykazují účinnost na artritidu srovnatelnou s TNFi, efekt na psoriázu je numericky nižší. EULAR doporučení výslovně zmiňují použití tofacitinibu na základě dvou klinických hodnocení (19, 20).
- **Apremilast** – perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) je indikován u pacientů s PsA v případě selhání csDMARDs a pokud použití biologických léků nebo JAK inhibitorů není vhodné nebo je kontraindikováno. Podání apremilastu se jeví jako vhodné u mírných, spíše oligoartrikulárních forem PsA, s nízkou aktivitou a lehkým kožním postižením (11). V případě tsDMARDs je třeba poznamenat, že jsou v ČR sice schválena pro léčbu PsA, ale nemají dosud úhradu.

Současná doporučení se rovněž věnují **léčbě entezitid** a doporučují, aby lékaři s jistotou odlišovali fibromyalgii od entezitidy, entezitida má být jednoznačně potvrzena (bolestivost, přítomnost otoku v místě enteze, popř. USG nález).

- V první linii léčby entezitid je doporučeno podání NSA, popř. lokální aplikace glukokortikoidů. CsDMARDs jsou v léčbě entezitidy neúčinné.
- Pokud terapie v první linii selže či léky 1. linie nelze nadále použít, je indikována biologická léčba.
- Při léčbě entezitid jsou všechna biologika postavena na stejnou úroveň, není preference TNFi.

U pacientů s převážně axiálním onemocněním, které je aktivní a nereaguje dostatečně na NSAID, by měla být zvážena terapie bDMARD, což je podle současné praxe inhi-

bitor TNF; nebo IL-17i v případě významného kožního postižení.

V případě selhání BL prvním biologikem lze přejít na jiné bDMARDs nebo tsDMARDs.

- Změna BL má probíhat v rámci jedné třídy biologik (tj. např. TNFi).
- Při případném selhání druhého biologika je doporučen switch na bDMARDs s jiným mechanismem účinku.
- Problémem je omezené množství dat, resp. data jsou dostupná pouze pro změny léčby v rámci TNFi (18).

U pacientů v setrvalé remisi je možno zvážit opatrné snižování dávky nasazených DMARD (11).

- Detrakce dávky DMARDs má být zvážena v případě kompletní remise přetrvávající minimálně po dobu 6 měsíců.
- Cílem je najít nejmenší ještě účinnou dávku DMARD (omezení nežádoucích účinků a nákladů na léčbu) (11).
- Problémem je nedostatek dat z klinických studií.

### Shrnutí

Léčbou první volby zůstávají nesteroidní antirevmatika následována konvenčními syntetickými DMARD, zejména MTX (preferován jako „zlatý standard“ a u kožního postižení), alternativně sulfasalazinem či leflunomid. Tyto přípravky by však měly být lékem první volby u jedinců s PsA a projevy polyartritidy či periferní artritidy. Pokud dojde k selhání alespoň jednoho konvenčního syntetického léku, doporučen je přechod na biologika, jako jsou inhibitory TNFα, IL17 nebo IL12/23. Poslední dvě jmenované této skupiny by měly být upřednostněny u nemocných s kožními projevy. Nejsou-li biologické preparáty vhodné nebo nedojde-li k adekvátní odpovědi na tuto terapii, nabízí se podání cílených syntetických DMARD, k nimž se řadí inhibitory JAK. Pokud všechny uvedené léčebné možnosti selžou, lze u pacientů s mírnou oligo či monoartritidou nebo s limitovaným kožním postižením indikovat inhibitor PDE4 (apremilast). Guidelines rovněž zdůrazňují význam daktylitidy jako negativního prognostického faktoru a doporučují, aby lékaři s jistotou odlišovali fibromyalgii od entezitidy. U jedinců s PsA v remisi doporučují s velkou opatrností přistoupit ke snižování léčby DMARD.

## LITERATURA

- Gottlieb A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J. Am Acad Dermatol*, 2008;58:851–864.
- Migkos MP, Somarakis GP, Marketseli TE et al. Epidemiological characteristics of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:324–332.
- Prey S. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J. Eur. Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(Suppl. 2):31–35.
- Qureshi AA. Psoriatic arthritis and psoriasis: need for a multidisciplinary approach. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:46–51.
- Štolfa J. Současný pohled na psoriatickou artritidu, *Acta Medicinæ*, 2012;4:24–29.
- Štolfa J, Štork J. Psoriatická artritida a psoriáza. 1<sup>th</sup>ed. Maxdorf, 2007:22–42.
- Wittkowski KM. Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. *PLoS ONE.* 2011;6:e20279.
- Wilson FC. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2009;61:233–239.
- Mc Gonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol. Venereol.* 2009;23(Suppl. 1):9–13.
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2001;28:1842–1846.
- Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Česká revmatologie* 2016;24:142–152.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update, *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.
- Štolfa J. Biologická léčba psoriatické artritidy, *Vnitřní lékařství*, 2018;64(2):127–135.
- Lie E, van der Heijde D, Uhlig T et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–676.
- Mease PJ, Gladman DD, Collier DH et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112–1124.
- Nash P, Kirkham B, Okada M et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2317–2327.
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–789.
- Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LTH et al. Effectiveness and feasibility associated with switching to a second or third TNF inhibitor in patients with psoriatic arthritis: a cohort study from southern Sweden. *J Rheumatol* 2016;43:81–87.
- Mease P, Hall S, FitzGerald O et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537–1550.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525–1536.

# Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity v ambulantní praxi diabetologa

Pavel Weber<sup>1,2</sup>, Hana Meluzínová<sup>1,2</sup>, Dana Weberová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU a FN, Brno

<sup>2</sup>DIASTOP, diabetologická a interní ambulance, Brno

**Úvod:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) představuje zvýšené riziko rozvoje mikro- i makroangiopatických komplikací. Nová anti-diabetika mají vyšší účinnost i bezpečnost, méně nežádoucích účinků a řadu protektivních charakteristik užití v mnoha směrech.

**Pacienti a metodika:** V letech 2011–2021 bylo trvale v naší diabetologické ordinaci léčeno okolo 2000 DM2T. V roce 2021 celkem 2 562 všech evidovaných diabetiků. Z tohoto počtu bylo T2DM 2 398 (1 203 mužů a 1 195 žen). Preparáty antidiabetiky, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem bylo v roce 2021 léčeno celkem 2 110 diabetiků 2. typu (88%) průměrného věku 69,7 ± 11,6 r. V souboru jsme analyzovali s ohledem na užití nových antidiabetik (NAD): věk, trvání diabetu, obezitu, komorbiditu, počet užívaných léků a diabetické komplikace, zejména s cílem vyhodnotit vzestup užití NAD mezi 2011–2021.

**Výsledky:** V roce 2021 v naší diabetologické ambulanci z nemocných s DM2T byly užity: pouze diabetická dieta 12%; perorální antidiabetika (PAD) 53%; monoterapie inzulinem či inzulinovými analogy 17% a kombinací inzulinu a PAD (18%).

NAD (gliptiny, glifloziny i inkretinová mimetika) byly užity buď v monoterapii nebo v kombinacích u nemocných s DM2T v roce 2021 celkem u 35%. Náš retrospektivní rozbor dat ukázal trvalý trend v nárůstu užívání NAD (nejvíce gliptinů) jak v monoterapii, tak i v kombinaci s metforminem. Díky novým léčebným možnostem jsme zaznamenali také významné zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu.

**Závěr:** Naše sdělení poukazuje na masivní posun a změnu přístupu v terapii DM2T v posledním desetiletí v běžné ambulantní praxi v užití NAD, což nepochybně souvisí s jejich benefity na kardiovaskulární a renální systém.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu, gliptiny, glifloziny, inkretinová mimetika, trendy změn v přístupu k terapii.

## New trends in the approach to the treatment of type 2 diabetes – observations and benefits in the outpatient practice of a diabetologist

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (DM2T) constitutes an increased risk of developing micro- and macroangiopathic complications. New antidiabetics have higher efficacy and safety, fewer side effects and a number of protective characteristics of use in many ways.

**Patients and methods:** In the years 2011–2021, about 2000 DM2Ts were permanently treated in our diabetological surgery. In 2021 it was a total of 2,562 of all registered diabetics. Of this number, there were 2,398 cases of T2DM (1,203 men and 1,195 women). A total of 2110 type 2 diabetics (88%) of a mean age of 69.7 ± 11.6 years were treated with antidiabetic drugs, incretin mimetics or insulin in 2021. In the cohort, we analyzed regarding the use of new antidiabetics (NAD): age, diabetes duration, obesity, comorbidities, number of drugs used and diabetic complications, in particular to evaluate the increase in NAD use between 2011–2021.

**Results:** In 2021 in our diabetological outpatient clinic of patients with DM2T we used: diabetic diet only 12%; oral antidiabetics (PAD) 53%; monotherapy with insulin or insulin analogues 17% and a combination of insulin and PAD (18%).

NAD (gliptins, gliflozins and incretin mimetics) were used either within monotherapy or in combination in patients with DM2T in 2021 in a total of 35%. Our retrospective data analysis showed a steady trend in increasing the use of NAD (most gliptins) both as monotherapy and in combination with metformin. Thanks to new treatment options, we have also seen a significant improvement in the compensation of type 2 diabetics.

**Conclusion:** Our communication points to a massive shift and change in approach to DM2T therapy in the last decade in routine outpatient practice in the use of NAD, which is undoubtedly related to their benefits for the cardiovascular and renal systems.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, gliptins, gliflozins, incretin mimetics, trends in changes in approach to therapy.

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je chronické metabolické onemocnění, k němuž vede inzulinová rezistence a postupně klesající inzulinová sekrece. Tím dochází ke zhoršení využití glukózy ve tkáních, hyperinzulinemii, dyslipidemii a progresivní dysfunkci beta buněk pankreatu. Přitom v plné míře platí, že v každém věku významně ovlivňuje zdravotní stav a další perspektivy života jedince (1, 2). V současnosti jsme svědky toho, že neustále rostoucí incidence DM2T se stává globální celosvětovou pandemií nebyvalých rozměrů (3).

Díky jednomu z největších úspěchů medicíny, jakým je prolongace střední délky života (SDŽ), kdy oproti počátku 20. století se zvýšila na současný dvojnásobek (SDŽ okolo 80 roků). Tím se podstatně změnil a neustále mění profil nemocných s DM2T. U starších diabetiků navíc přistupuje fenomén multimorbidity obvykle spojený s polyfarmakoterapií.

Moderní terapie by měla být schopna postihnout z uvedeného plynoucí extrémní heterogenitu a veškeré postupy u nich musí být důsledně individualizovány (4). Musí plně respektovat takové skutečnosti jako trvání diabetu, přítomnost komplikací a komorbidit, šanci dožití, pacientovy preference, funkční způsobilost konkrétního jedince a eliminovat nebo alespoň minimalizovat nežádoucí účinky a interakce (hypoglykemie atp.) (5). Snaha o maximální užití nových efektivních anti-diabetik, která budou bezpečná a s benefity ke kardiovaskulárnímu a renálnímu systému, postupně vedla k vývoji nových anti-diabetických preparátů, jako jsou gliptiny, glifloziny a inkretinová mimetika (6, 7, 8).

Cílem našeho sdělení bylo vyhodnotit změny v přístupu k jejich užití od zavedení na český trh v terapii DM2T v letech 2011 až 2021 v jedné brněnské diabetologické ambulanci.

## Pacienti a metodika

Od roku 2011 do září 2021 bylo trvale v naší ambulanci dlouhodobě sledováno a léčeno 1 950–2 562 diabetiků, kteří pocházejí z přílehlé spádové oblasti města Brna, kde žije cca

25 000 obyvatel. Vzhledem k tomuto faktu jsme k porovnání nových anti-diabetik jednotlivých roků použili procentuální zastoupení, nikoli absolutní hodnoty, které se rok od roku měnily s počtem registrovaných diabetiků. Během uvedeného časového období měl jejich absolutní počet vzestupný trend (podobně jako v ČR, v EU i celosvětově) a v roce 2021 zde činil počet všech evidovaných diabetiků 2 562. Z tohoto počtu bylo DM2T 2 398 (1 203 mužů a 1 195 žen). Z nich bylo v roce 2021 pouze diabetickou dietou léčeno 12%. Jejich věk byl 72,9 ± 9,6 roků.

Preparáty PAD, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem v roce 2021 bylo léčeno celkem 2110 diabetiků 2. typu (88%) průměrného věku 69,7 ± 11,6 r. Byli významně mladší oproti diabetikům léčeným pouze dietou ( $t = 3,174$ ;  $p < 0,01$ ). Trvání DM2T od zjištění bylo 13,5 ± 12,6 r. Počet dlouhodobě užívaných léků byl 4,7 ± 3,0. Z pozdních komplikací v roce 2021 byla přítomna chronická renální insuficience (CHRI) v různé formě u 22,2%; diabetická retinopatie u 10,4% a syndrom diabetické nohy nebo čistá diabetická polyneuropatie u 7,8%. Obézní s BMI ≥ 30 byli častěji ženy než muži (57,0% vs. 55,2% – bez statistické významnosti rozdílu), morbidní obezita (BMI ≥ 40) byla v poměru 10,9% vs. 6,7% (opět vyšší u žen,  $\chi^2 = 9,760$ ;  $p < 0,005$ ). Nicméně rozdíly ne-

dosahovaly hladiny statistické významnosti. Centrální obezita hodnocená obvodem pasu byla významně častěji přítomna u žen (76% vs. 62,5%;  $p < 0,005$ ). Můžeme konstatovat s porovnáním s předchozími roky v databázi jen výrazný vzestup ve všech kategoriích.

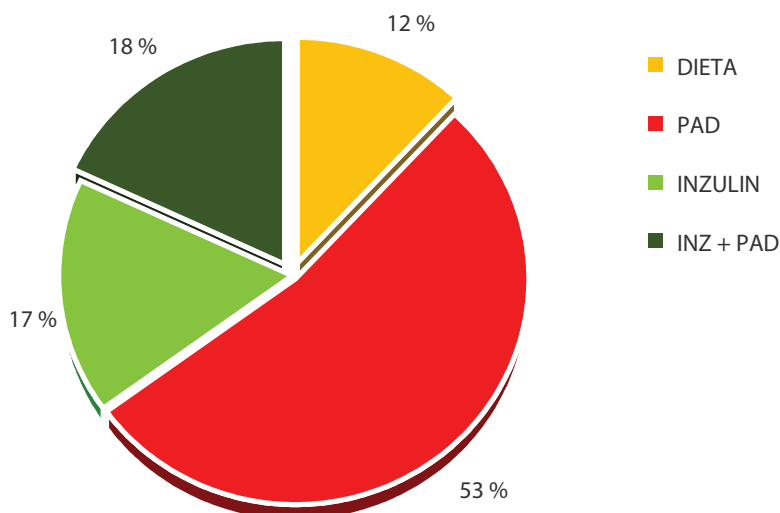
Všechny výpočty jsme prováděli na PC kliniky, kde je celý soubor uložen v záznamové databázi. Ke statistickému zhodnocení základních statistických dat (průměry a směrodatné odchylky) výsledků všech analýz byly použity: nepárový Studentův t-test, chí-kvadrát test a jednoduchá regresní analýza s výpočtem korelačního koeficientu.

## Výsledky

Graf 1 zachycuje rozložení forem léčby DM2T v roce 2021 v naší diabetologické ambulanci DIASTOP z celkového počtu nemocných s DM2T pouze diabetická dieta 12%; perorální anti-diabetika (PAD) 53%; monoterapie inzulinem či inzulinovými analogy 17% (cca u 40% byl použit intenzifikovaný inzulinový režim) a kombinací inzulinu a PAD (18%).

Grafy 2, 3 a 4 analyzují terapii DM2T z pohledu trendu nárůstu změn mezi roky 2011 až 2021 pro gliptiny, glifloziny i inkretinová mimetika. Tyto byly užity buď v monoterapii nebo v kombinacích u nemocných s DM2T celkem u 35%. Náš retrospektivní rozbor dat

**Graf 1.** Základní přehled užití léčby DM2T – v 2021: jen diabetická dieta; PAD = perorální anti-diabetika; INZ inzulin (KIL = klasická inzulinová léčba a IIL = intenzifikovaná inzulinová léčba); inzulin + PAD



ukázal trvalý trend v nárůstu užívání nových antidiabetik během uvedených roků s tím, že nejvýraznější je u gliptinů jak v monoterapii (graf 2), tak i v kombinaci s metforminem (graf 5), kde dominovala tato terapie mezi kombinacemi užití více PAD a dosáhla mezi nimi 38%. Vzestup užití těchto antidiabetik nepochybně přičítáme jejich příznivým efektům na kardiovaskulární (KV) a renální systém.

Díky novým léčebným možnostem jsme zaznamenali také významné zlepšení kompenzace diabetiků 2. typu. Kompenzace diabetiků léčených PAD podle HbA1c (glykosylovaného hemoglobinu dle IFCC) byla: HbA1c  $\leq 53$  mmol/ml u 59%; 53–60 mmol/mol u 17%; mezi 60–70 mmol/mol u 14% a  $\geq 70$  mmol/mol u 10%.

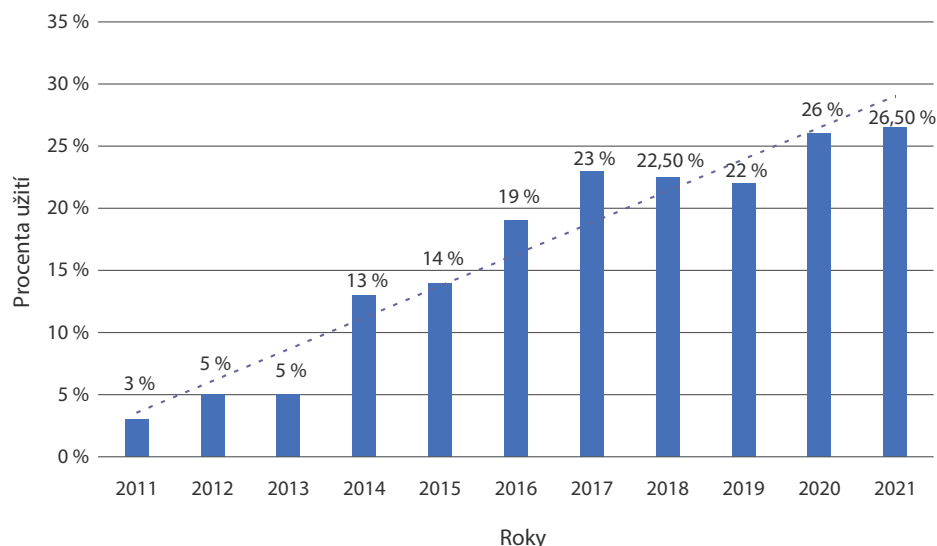
## Diskuze

Diabetes mellitus (DM) sehrává zásadní roli při vzniku i rozvoji pozdních diabetických komplikací jak mikro-, tak i makroangiopatických. Terapeutické možnosti DM2T přitom představují: dieta, fyzická aktivita, perorální antidiabetika, inzulin a edukace. Ateroskleróza přitom postupuje u diabetiků několikanásobně rychleji (9). V poslední dekádě máme k dispozici spektrum nových antidiabetik s vysokým stupněm účinnosti a bezpečnosti.

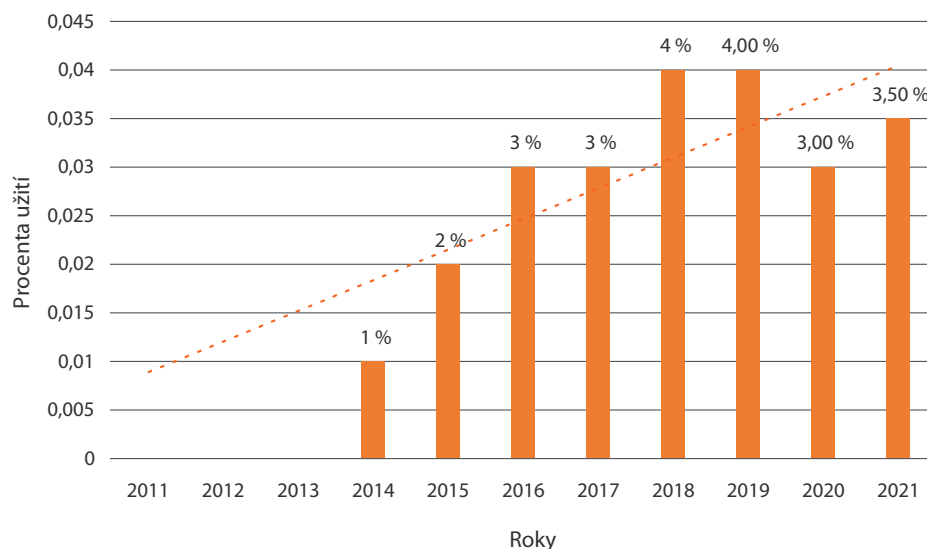
Obrázek 1 zachycuje volbu a cíle kompenzace (převzato Českou diabetologickou společností JEP 2017 z doporučení EASD a ADA 2012) ve vztahu k míře motivovanosti, spolupráce a soběstačnosti. Aktualizovaný přístup k terapii DM2T ze strany „Professional Practice Committee (PPC)“ Americké diabetologické asociace (ADA) (10) zachycuje obrázek 2 publikovaný ve standardech terapie diabetu v roce 2021 v „Diabetes care“ (10). Jednotlivé skupiny antidiabeticky působících preparátů uvádí ve vztahu k aterosklerózou podmíněným kardiovaskulárním (KV) nemocem (ASCVD); chronickým chorobám ledvin (CKD) a srdečnímu selhání (HF); dále hypoglykemií; možnému přírůstku či úbytku na váze a z pohledu ceny.

Fillit (9) popisuje vyšší sklon k rozvoji aterosklerotických (AS) pochodů u DM2T. Kardiovaskulární nemoci a jejich komplikace představují u diabetiků hlavní příčinu morbidit a mortality – až 80% (11, 12). Nález na cévách nastupuje dříve a bývá těžší a difuznější

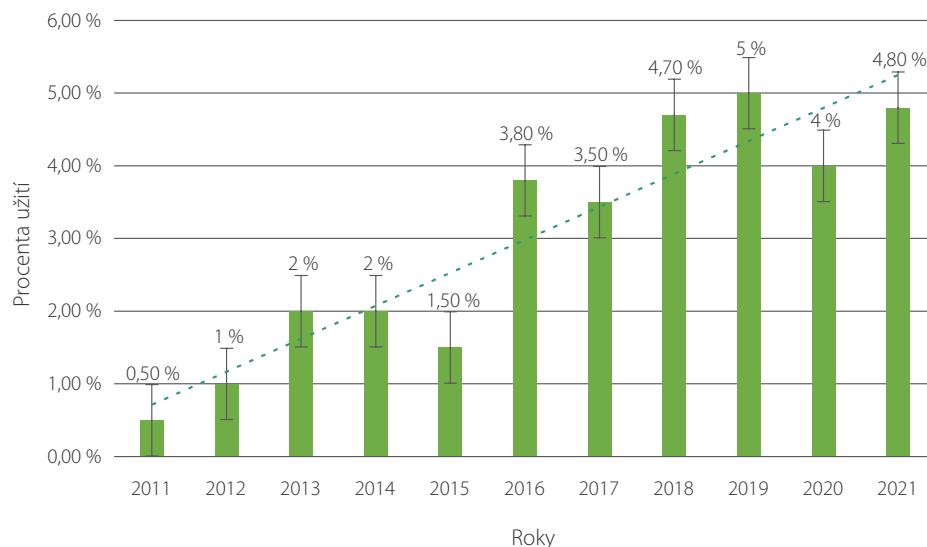
Graf 2. Změny užití DPP4-inhibitorů v 2011–2021



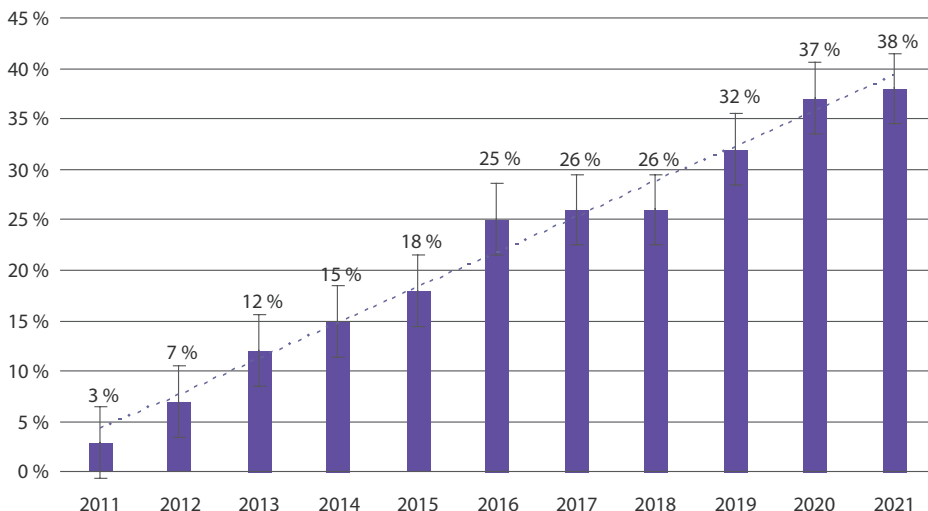
Graf 3. Změny užití SGLT2-inhibitorů v 2011–2021



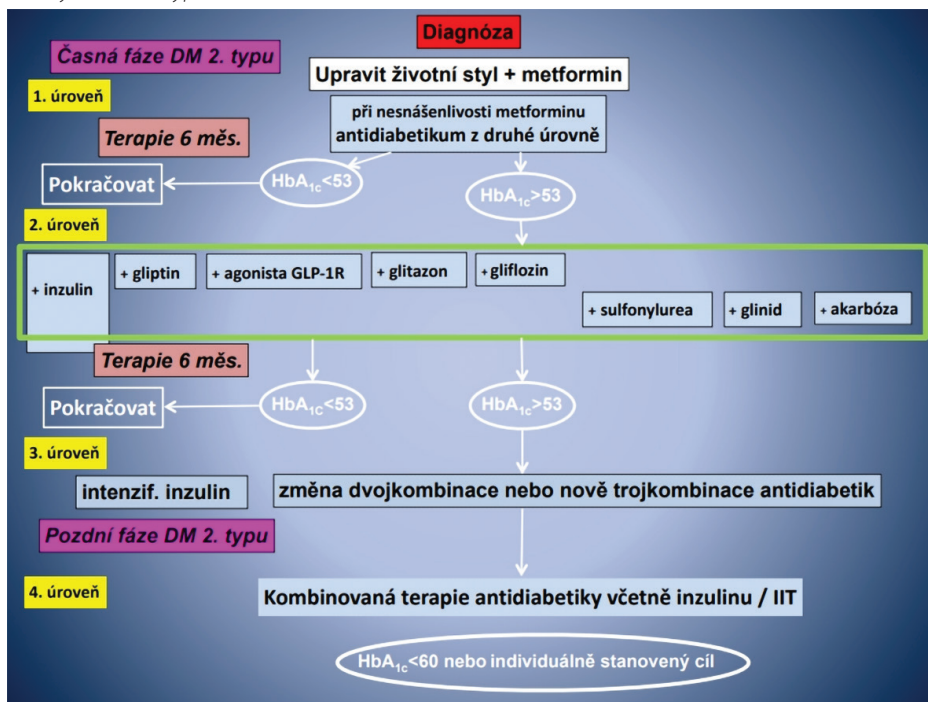
Graf 4. Změny užití GLP1-agonistů v 2011–2021



**Graf 5.** Vzestup užití DPP4 inhibitorů v kombinaci s MET v 2011–2021



**Obr. 1.** Doporučení České diabetologické společnosti 2017 pro algoritmus léčby hyperglykemie u nemocných s DM 2. typu



než u nemocných bez DM. Těsná kontrola glykemie a krevního tlaku u hypertenze zlepšuje stav tepen na několika úrovních (13).

DM2T, který se objevil ve středním věku s trváním choroby přes 30 roků, má u poloviny zachovalou nebo i zvýšenou inzulinovou sekreci, zatímco druhá polovina ji má sníženou, případně zcela vyhaslou (14). S dobou trvání diabetu se obvykle zhoršují i možnosti kompenzace a vyžaduje úpravy medikace.

Medikamentózní léčba je užitá tam, kde by dietní a režimová opatření byla nedostačující. Základním předpokladem možného použití neinzulinových preparátů je zachova-

ná inzulinová sekrece. Klíčovou roli při jejich výběru bude sehrávat (15) vedle jejich efektu, kardiovaskulární (KV) a renální bezpečnost, komorbidit, věk, riziko hypoglykemie, obezita a v neposlední řadě i cena (16). Sachinidis (7) poukazuje na skupinu léků s inkretinovým efektem (IBTs) jako na zcela nový přístup v terapii DM2T.

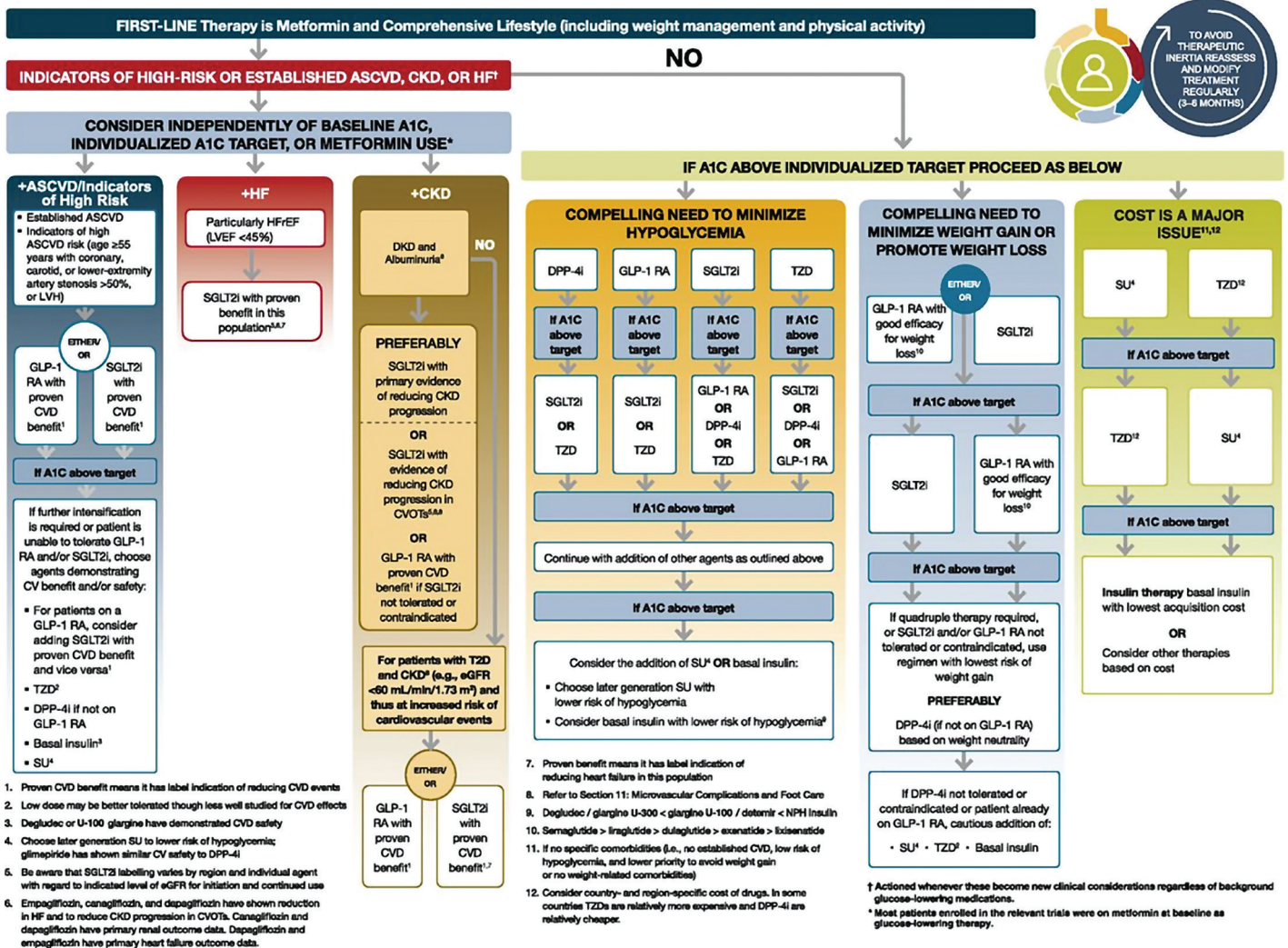
Lékem 1. volby, který představuje zlatý standard, zůstává stále metformin (15). Je vhodný u obézních diabetiků, neboť působí i mírně anorekticky (17). Hypoglykemií nevyvolává. Je možno jej kombinovat (18, 19, 20, 21) s novými antidiabetiky.

**DPP4 inhibitory – gliptiny** (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin, saxagliptin) se považují dnes za léky druhé volby u diabetiků bez přítomnosti aterosklerotického onemocnění a u seniorské populace (20, 22). Zvyšují hladiny inkretinů (GIT hormony produkované postprandiálně) – GLP-1 a GIP tím, že inhibují enzym DPP4. Zvyšují tvorbu inzulinu, blokují sekreci glukagonu a snižují jaterní glukoneogenezi (20). Gliptiny na rozdíl od preparátů sulfonylmočoviny mají nízké riziko vzniku lékových interakcí a těžkých hypoglykemií (19). Z kardiovaskulárního (KV) hlediska je jejich užití bezpečné (12), jak dokladují studie SAVOR-TIMI u saxagliptinu (23, 24), TECOS se sitagliptinem (11), EXAMINE s alogliptinem (25) a CAROLINA, CARMELINA s linagliptinem (26, 27). Neovlivňují hmotnost a mají jen malé riziko rozvoje akutní pankreatitidy (28). Linagliptin lze užívat u CHRI (renální exkrece jen 1%). V našem souboru nemocných jsme v souladu s literaturou zaznamenali zcela plynulý vzestup jejich užití mezi roky 2011 až 2021 ze 3% na 26,5% (graf 2) a v kombinaci s metforminem ze 3% na 38% (graf 5).

**Glifloziny** – inhibitory transportérů SGLT-2 (dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin) představují rovněž novou skupinu antidiabetik. Zvyšují výdej glukózy močí mechanismem selektivní a reverzibilní inhibice sodíko-glukózového kotransportéru SGLT-2 v proximálním tubulu ledvin. Kromě zlepšení kompenzace DM snižují rovněž hmotnost, krevní tlak u hypertoniků, snižují KV morbiditu ve formě srdečního selhání, infarktu, iktu (6, 29) i mortalitu (12) a mají nefroprotektivní efekt (30), jak dokladují studie EMPAREG-OUTCOME s empagliflozinem (31), CANVAS s kanagliflozinem (32) a DECLARE-TIMI 58 s dapagliflozinem (33). Bae (34) poukazuje na jejich příznivý vliv na albuminurii a těžké chronické renální selhání. Jejich nefroprotektivita je větší ve srovnání s DPP4i (35). Nevykazují riziko těžké hypoglykemie ani amputací dolních končetin a jedincům s vyššími KV riziky by měly být nasazovány přednostně (29). Mají podobně jako GLP1 agonisté vyšší nefroprotektivitu (30). V našem souboru byl jejich vzestup s ohledem na nutnost dodržení preskripčních omezení z 1% v 2014 na 4% v 2021 (graf 3).

**Inkretinová mimetika** – agonisté GLP1 receptorů, též analoga GLP1 (exenatid, lirag-

**Obr. 2.** Aktualizovaný přístup k terapii DM2T ze strany „Professional Practice Committee (PPC)“ Americké diabetologické asociace – ADA s ohledem na komplikace, riziko hypoglykemie, změny váhy a cenu



lutid, lixisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid) u vybraných seniorů s BMI > 30 a HbA1c > 60 mmol/mol mohou být zvažována jako léky 2. nebo 3. linie. Působí jako analoga GLP-1, tím zvyšují glukózou stimulovanou produkci inzulínu, potlačují sekreci glukagonu, zpomalují vyprazdňování žaludku a zvyšují pocit sytosti v mozku (16). Podporují redukci hmotnosti, ale nikoli u všech diabetiků. Snižují lačnou i postprandiální glykémii a sama o sobě nevedou k hypoglykémii. Ve srovnání s DPP4 inhibitory jsou účinnější, i když jejich mechanismus působení je jim blízký. Jsou indikovány buď v monoterapii nebo častěji v kombinaci (1) s metforminem/pioglitazonem, sulfonyl-

ureou, inzulinem. Jejich kardiovaskulární proektivitu potvrdily u liraglutidu studie LEADER, semaglutidu SUSTAIN a lixisenatidu ELIXA aj. (36, 37). I u našeho souboru DM2T na injekční terapii jsme od roku 2011 konstatovali vzestup užití GLP1 analog (graf 1). Výhodná je kombinace agonisty GLP1 receptoru s bazálním dlouhodobým analogem (inzulin degludek a liraglutid, nebo lixisenatid a inzulin glargin 300IU) (38). V našem souboru DM2T došlo mezi roky 2016–2021 k vzestupu užití této kombinace z 1 na 3,8%.

Kombinovaná léčba více PAD je plně indikována a aktuálně i upřednostňována, pokud u DM2T není dosaženo uspokojivé

kompenzace monoterapií (18, 38). Jako slibné se jeví i užití těchto léků u nemocných DM2T s covidem 19. V éře covidu je zásadní dosažení dlouhodobé euglykemie, neboť špatně kontrolovaný DM2T zvyšuje riziko morbidity i mortality u onemocnění covidem-19 (39). U DPP4 inhibitorů ukazuje metaanalýza (40) na zlepšení mortality na covid-19 jejich příznivým protizánětlivým efektem s vlivem na CRP, IL-6 a ferritin (40). Bassendine (41) popisuje aktivitu DPP4i u covidu-19 jako zvýšenou.

Dlouhodobě dobrá kompenzace DM2T užitím nových antidiabetik nabízí celou řadu benefitů a je schopná oddálit nebo zpomalit rozvoj pozdních diabetických komplikací (8).

LITERATURA

1. Pelikánová T, Bartoš V, eds. Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf, 2018:814.  
 2. Haluzík M a kol. Praktická léčba diabetu. Praha, Mladá fronta, 2013:368.  
 3. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova A, Danilova MM, Glo-

tov AS. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. Int J Mol Sci 2020;21(18):6842.  
 4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. Diabetes Care 2013;36(Suppl.1):S11–S66.

5. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes Metab 2011;37(Suppl. 3):S27–S38.

6. Yandrapalli S, Malik A, Horblitt A, et al. Cardiovascular Safety and Benefits of Noninsulin Antihyperglycemic Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Part 2. *Cardiol Rev* 2020;28(5):219–235.
7. Sachinidis A, Nikolic D, Stoian AP, et al. Cardiovascular outcomes trials with incretin-based medications: a critical review of data available on GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Metabolism* 2020;111:154343. Epub 2020 Aug 16.
8. Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa534.
9. Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Seventh ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2016:1119.
10. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124.
11. Bhatt AS, Luo N, Solomon N, et al. TECOS Study Group. International variation in characteristics and clinical outcomes of patients with type 2 diabetes and heart failure: Insights from TECOS. *Am Heart J* 2019;218:57–65.
12. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(4):429–442.
13. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):129.
14. Anděl M, Němcová V, Pavlíková N, et al. Faktory vedoucí k poškození a destrukci B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. *Vnitř Lék* 2014;60(9):684–690.
15. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1199–1208.
16. Fayman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(3):450–456.
17. Mo D, Liu S, Ma H, et al. Effects of acarbose and metformin on the inflammatory state in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a one-year randomized clinical study. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:2769–2776.
18. Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1128–1135.
19. Müller-Wieland D, Kellerer M, Cypryk K, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(11):2598–2607.
20. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Baseline characteristics in the VERIFY study: a randomized trial assessing the durability of glycaemic control with early vildagliptin-metformin combination in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2019;36(4):505–513.
21. Jia S, Wang Z, Ruobing Han 1, et al. Incretin mimetics and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin for treatment of type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Diabetol* 2021;58(1):5–18.
22. Negro R, Greco EL, Greco G. Alogliptin and Gliclazide Similarly Increase Circulating Endothelial Progenitor Cells in Type 2 Diabetes Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(4):215–219.
23. Gutierrez JA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol* 2019;123(1):145–152.
24. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2017;40(1):69–76.
25. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076.
26. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(3):164–174.
27. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(1):69–79.
28. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(11):642–653.
29. Chun-Xing Li, Shuo Liang, Lingyan Gao, Hua Liu. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0244689. eCollection 2021.
30. Leite KM, Long AM, Ostroff ML, Borges L, Braden G. A Review of the Renoprotective Effects of Novel Antidiabetic Agents. *J Pharm Pract* 2021;34(1):141–148.
31. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* 2019;139(11):1384–1395.
32. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137(4):323–334.
33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DELTA)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J* 2018;200:83–89.
34. Bae JH, Eun-Gee Park, Kim S, Kim SM, Hahn S, Kim NH. Comparative Renal Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Individual Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(2):388–400.
35. Linong Ji, Xiaolin Dong, Yiming Li et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):404–414.
36. Mather KJ, Considine RV, Hamilton L, et al. Combination GLP-1 and Insulin Treatment Fails to Alter Myocardial Fuel Selection vs. Insulin Alone in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3456–3465.
37. Zelner TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139(17):2022–2031.
38. Liu X, Huang J, Li J, Mao Q, He J. Effects of Liraglutide Combined with Insulin on Oxidative Stress and Serum MCP-1 and NF-κB Levels in Type 2 Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(3):218–221.
39. Ba J, Han P, Yuan G, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *J Diabetes* 2017(7):667–676.
40. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of anti-diabetic drugs: A „promised land“ in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications* 2020; 34(12): 107723. Epub 2020 Aug 26.
41. Yan Yang, Zixin Cai, Jingjing Zhang. DPP-4 inhibitors may improve the mortality of coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251916. eCollection 2021.
42. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes* 2020;12(9):649–658. Epub 2020 May 27.

## Komentář k článku

# „Nové trendy v přístupu k léčbě diabetu 2. typu – postřehy a benefity v ambulanci diabetologa“

Milan Kvapil

Průměrná, samostatně fungující diabetologická ordinace má v České republice v péči okolo 1 000 pacientů. Pouze 7 % registrovaných diabetologických ambulantí pečovalo o více než 2 000 pacientů s diabetem.

Ačkoliv v současnosti již máme celkem přesná a recentní data z „diabetologického

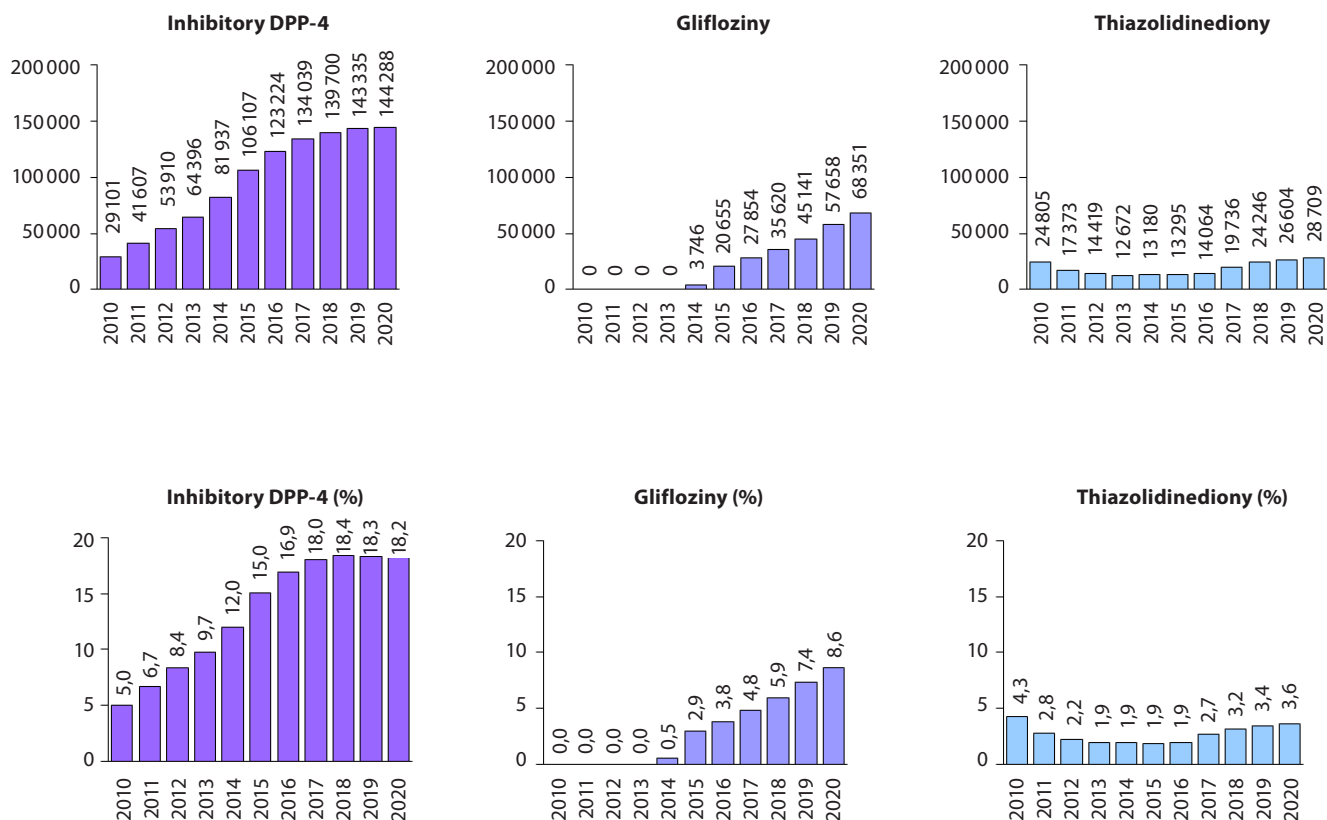
registru“ o struktuře populace diabetiků v České republice a ze starších datových souborů pojištěnců Všeobecné zdravotní pojišťovny máme i poměrně přesný obraz o péči o diabetiky podle jednotlivých krajů, je odborný text popisující demografickou strukturu a prevalenci farmakologické tera-

pie v jedné ambulanci ojedinelý. Přitom referovaná ambulance, jak z uvedeného vyplývá, je spíše výjimkou stran počtu sledovaných osob, což činí předkládanou analýzu o to cennější. Proto by mohlo být zajímavé, jak koreluje tato analýza s daty platnými pro celou českou republiku.

**Graf 1.** Jaký je vývoj absolutního počtu a relativního počtu osob léčených vybranými antidiabetiky? Vývoj odpovídá trendům využití moderní terapie. Lze usoudit z oploštění nárůstu počtu pacientů léčených gliptiny, že tuto terapii dostává každý, kdo splňuje kritéria indikačního omezení a současně u něj terapie prokazatelně zlepšuje kompenzaci. Pro porovnání graf týkající se glitazonů/pioglitazonu (doposud jediné využitelné farmakologické intervence inzulinové rezistence)

Léčba perorálními antidiabetiky v letech 2010–2020

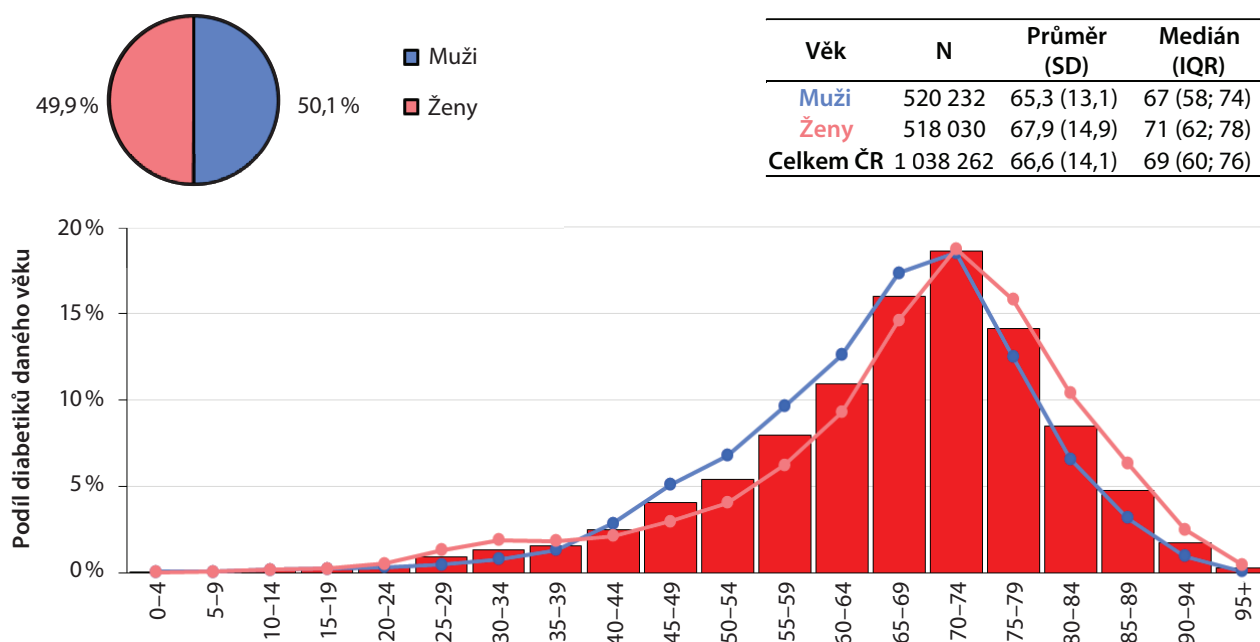
Počet pacientů s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem:



Absolutní počet a prevalence předepisování glitazonů, gliflozínů a gliptinů. Podíl pacientů (%) s antidiabetickou léčbou léčených daným léčivem = prevalence. Jako základ pro výpočet 100 % = diabetici, kteří mají v daném roce záznam o antidiabetické léčbě (ATC skupiny A10A a/nebo A10B). Zdroj dat: NRHZS 2010–2020.

**Graf 2.** Pohlaví a věková struktura osob, u kterých byl v roce 2020 zaznamenán diabetes mellitus. Poměr pohlaví u diabetiků je vyrovnaný – 50 % diabetiků tvoří muži a 50 % ženy. Průměrný věk mužů je o tři roky nižší než průměrný věk žen (65 vs. 68 let). Zdroj dat: NRHZS 2020; pacienti se záznamem potvrzujícím DM v roce 2020 (N = 1 038 262)

### Demografický profil osob s diabetes mellitus



V roce 2020 bylo v „registru“ zachyceno téměř 1 040 000 pacientů s diagnózou diabetes mellitus, z toho pak 792 000 těch, kteří měli předepsanou antidiabetickou medikaci. Z léčených antidiabetiky bylo 60 % sledováno pouze u diabetologa, 16 % pouze u praktického lékaře. Jistě zajímavým údajem je zjištění, že u 12 % pacientů nebyla vykazána péče ani u diabetologa, ani u praktika, ani u internisty (což implikuje otázku, kdopak jim vlastně předepisuje antidiabetika?).

Není zcela jasné, jací pacienti se skrývají v přibližně 24 % pacientské populace, které byla někdy přiřknuta diagnóza diabetes mellitus, ale současně v roce 2020 nedostali předepsané žádné antidiabetikum. Jistě tam mohou patřit pacienti s prediabetem, jistě ti, u nichž

s ohledem na reálnou očekávanou krátkou dobu dožití a asymptomatický stav je indikace farmakologické intervence diabetu sporná (nepřínosná). Nicméně v nedávné analýze se ukázalo, že pacienti neléčení antidiabetiky vykazují vyšší mortalitu proti léčeným.

Konečně asi nejzajímavější je porovnání s vývojem antidiabetické terapie. Trendy vybraných nejmodernějších antidiabetik jsou v příložených grafech, což umožní přehledné srovnání s daty v prezentované práci. Protože struktura léčby je jistě odvislá od demografického profilu, dovoluji si také připojit základní přehled o věkové struktuře populace pacientů s diabetem v České republice.

Hlavním cílem léčby diabetu je snížení rizika komplikací, snížení mortality a zlepšení

kvality péče. Terapie je pouze prostředkem k dosažení tohoto cíle. Autorům blahopřeji k velmi dobrým výsledkům, a dovoluji si jim nabídnout k dalšímu, hlubšímu pohledu (vím, že dohledání dat není jednoduché) analýzy incidence terminálních komplikací (náhrada funkce ledvin, amputace, laserokoagulace, kardiologická intervence) a mortality, které lze velmi dobře porovnat s celostátním, resp. krajským průměrem. Věřím, že jim budu moci poblahopřát k dalšímu úspěchu.

*prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
přednosta Geriatrické interní kliniky  
2. LF UK a FN Motol, Praha  
prezident Diabetické asociace  
České republiky, z. s.*

# The Importance of Penetration Enhancers choice in Topical Products

**Jiří Slíva**

Department of Pharmacology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague

Topical products are widely used in the treatment of pain or inflammatory and degenerative conditions. Their undeniable advantage is sufficiently proven clinical efficacy and also a generally favourable safety profile due to their minimal systemic exposure compared to orally used products. It was also demonstrated that exact formulation used is critical for topical analgesic in management of pain conditions. This brief overview emphasizes the important role of different excipients like penetration enhancers which chemical properties suggesting a different disrupting effect on the skin barrier. It summarizes the well-known properties of the skin as a key barrier to any pharmacological effects and focuses on a differences in using different excipients like penetration enhancers.

**Key words:** penetration enhancer, oleyl alcohol, oleic acid, skin barrier.

## Důležitost volby enhancerů penetrace v topických léčivých přípravcích

Topické přípravky jsou široce používány v léčbě bolesti nebo zánětlivých a degenerativních stavů. Jejich nespornou výhodou je dostatečně prokázaná klinická účinnost a také obecně příznivý bezpečnostní profil vzhledem k jejich minimální systémové expozici ve srovnání s perorálně užívanými přípravky. Bylo také prokázáno, že při zvládání bolestivých stavů je u topických analgetik kritické i použití konkrétní formulace. Tento stručný přehled zdůrazňuje důležitou roli různých pomocných látek, jako jsou enhancery penetrace, jejichž chemické vlastnosti naznačují odlišný účinek na narušení struktury kožní bariéry. Shrnuje dobře známé vlastnosti kůže jako klíčové bariéry pro jakékoli farmakologické účinky a zaměřuje se na rozdíly v používání různých pomocných látek jako enhancery penetrace.

**Klíčová slova:** enhancer penetrace, oleylalkohol, kyselina olejová, kožní bariéra.

## Introduction

The idea of administering the medicinal product through the skin, directly to the site of intended effect, is thousands of years old. Various reports of efforts to influence human health with such approaches can be found in the oldest civilizations. Anyhow, the idea of such a method of application is still relevant, and even more, is still gaining in popularity, especially in the treatment of painful and/or inflammatory conditions.

It is very important to think about attributes required for topical products like delivery of active substance in amounts sufficient for clinical efficacy, as small as possible perturbation of the skin barrier properties, reversibility

of their impact on the structure of stratum corneum etc.

For topical application, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used. A fundamental requirement for their successful therapeutic use is the attainment of their site of action (in quantities sufficient for clinical efficacy without any significant long-term perturbation of the skin barrier properties), which is not determined primarily by the pharmacologically active substance, but by the chosen pharmaceutical form (mostly gel formulations) and the excipients contained (14).

The main advantages of topically applied NSAIDs can be summarized in the following points:

- application directly to the affected site with minimal systemic exposure;
- absence of first-pass metabolism;
- limitation of systemic side effects and drug interactions;
- possibility of administration in patients with impossibility/unsuitability of oral or otherwise systemically administered NSAIDs;
- presumption of good compliance.

## Skin structure

A problem that should be kept in mind when applying medicinal products to the skin, assuming their action in deeper structures or even systemically, is the structure and

overall physiology of the skin. By its very nature, it represents a reliable protection of our body, preventing unwanted contact with potentially harmful substances. While the deeper dermis is composed of fibroblasts, extracellular matrix and rich vascular and nerve plexuses, from the point of view of the barrier properties of the skin the externally located epidermis is crucial. It is composed of keratinocytes arranged in stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum and corneum. In the stratum basale, the cells are connected to each other by desmosomes (syn. maculae adherentes), the connection to the basal membrane is through hemidesmosomes. Approximately 5% of the cells present are melanocytes capable of producing the pigment melanin. Virtually all layers of the epidermis contain dendritic cells (Langerhans cells) characterized by their ability to present antigens to lymphocytes or Merkel cells located in the stratum basale and external epithelial sheath of hair follicles. Each of these layers has its own specifics.

From the point of view of barrier function, we need to mention the important compactness of the basal lamina at the interface of the stratum basale and the deeper dermis. Let us also mention the importance of the extracellular matrix, especially in the stratum granulosum, whose cells release lamellar granules formed by a lipid bilayer into their surroundings. The contained material has a similar function as the intercellular sealant and the barrier preventing the penetration of foreign substances. The above-mentioned well-developed desmosomes are detected up to the level of stratum lucidum. Last but not least, the process of keratinization is important, as a result of which superficial cells consist only of fibrillar and amorphous proteins, i.e. without cytoplasmic organelles, stored in a lipid matrix composed of ceramides, cholesterol and fatty acids. Their cytoplasm is rich in keratin. Dead keratinocytes secrete defensins, which are part of our innate immunity. In healthy skin, the densely packed lipid lamellae of the stratum corneum are held together by a strong network of multiple weak interactions: hydrogen bonds (H-bonds) in the headgroup region, van der Waals forces and hydrophobic interactions.

## Brief Characteristics of Absorption of Topical NSAIDs

A prerequisite for achieving effective concentrations of topically applied NSAIDs in the affected tissue or organ is their sufficient penetration through the skin. One of mechanism of absorption of active substances after topical application is passive diffusion driven by a concentration gradient, which is influenced by the chemical properties of both the active substance and the excipients. Rubbing or local heat can increase local blood flow and facilitates uptake of active substance into the blood, maintaining the concentration gradient that drives the passive diffusion. Also skin surface occlusion, which hydrates the stratum corneum, often facilitates penetration through the skin and into the underlying tissues. Repetitive administration can as well greatly increase the bioavailability of the drug (6). The absorption can be evaluated by several parameters: depth of absorption, rate of absorption (penetration) to the site of action, achieved maximum concentration at the site of action, etc (6). The important parameter is the achieved bioavailability at the site of inflammation, which is characterized by the index of topical anti-inflammatory activity (ITAA), expressed as the ratio of the achieved concentration to the concentration capable of inhibiting cyclooxygenase 2 (COX-2) by 50% (so-called  $IC_{50}$ ).  $IC_{50}$  values reflect the concentration of active substance required reducing COX-2 activity by 50% – a lower value indicates higher efficacy. In this respect, diclofenac is significantly more effective than ibuprofen, ketoprofen, indomethacin or nimesulide, respectively. COX-2 inhibits at the lowest con-

centrations compared to other commonly used NSAIDs (12). In general however, different NSAIDs achieve different penetration. The intensity of penetration of the active substance through the skin depends on lot of factors. The key factors influencing the extent and rate of NSAID penetration into its site of action are: molecular size, water solubility, acidity, physicochemical properties (such as capability for interactions with other molecules), salt, composition of the vehicle in which they are applied to the skin, use of a penetration enhancer or site of application (6, 10).

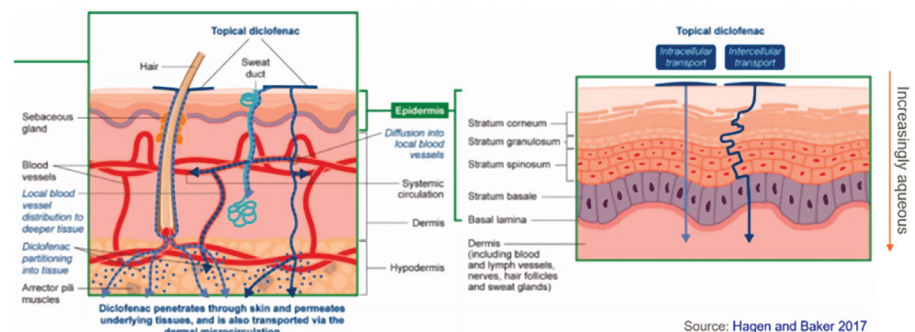
## Focus on Topical Diclofenac

The main advantage of topically administered NSAIDs is ease of application. The active substance hardly reaches the systemic circulation and therefore there is lower rate of systemic effects in the form of side effects and drug interactions.

Diclofenac is small molecule (296 g/mol), it is weak organic acid (pKa 3.9) that has both lipophilic and hydrophilic properties to be able to access all tissues (6). Diclofenac change to penetrates skin more extensively than several other NSAIDs (4).

From a pharmacokinetic point of view this is resulting in the absence of a first-pass metabolism. Clinical effect is evidenced, for example, by a meta-analysis of the Cochrane Library (5 311 participants with a topical NSAID, 3 470 with placebo, and 220 with an oral NSAID) with acute musculoskeletal pain (sprains, sports injuries) showing that topical NSAIDs provided good levels of pain relief in acute conditions such as sprains, strains and overuse injuries, probably similar to that provided by oral

**Fig. 1.** Major barrier to penetration of topical drugs is the stratum corneum – rate limiting step for epidermal drug transport



Diclofenac transport is generally passive – i.e. from high concentration to low concentration (Fick's law).

NSAIDs (5). All of the above, like easy application, tolerability and clinical efficacy, are the essence of good patient compliance.

## Possibilities of Penetration Facilitation

In general, the penetration of active substance across the skin barrier can be promoted by chemical (enhancers) or physical (electroporation, iontophoresis, sonophoresis, microneedles, laser, etc.) means (8). Regardless of the chosen method, however, it is always necessary to respect the native condition of the skin, especially its hydration, the higher value of which significantly reduces the diffusion resistance.

If we focus on the possibility of using chemical penetration enhancers, then it is true for them that they should ideally be pharmacologically inactive and at the same time should not negatively affect the physiology of the skin for an extended period of time. Apart from their mechanism of action, it is to distinguish them according to their chemical structure. So far, lot of substances capable of potentiating penetration have been described, while the stronger but also weaker (especially irritation, hypersensitivity, risk of photosensitive reaction, etc.) aspects of individual representatives are evident (8). Ideally, the enhancer should be able to increase the penetration only selectively for the determined substance and, if possible, not significantly disrupt the skin barrier, or to allow its return ad integrum as soon as possible.

Well known enhancers include alcohols (ethanol, glycerol, etc.), fatty acids (oleic acid, linoleic acid, etc.), amines (diethanolamine), esters (isopropyl palmitate, isopropyl myristate, etc.), amides (dimethylacetamide, dimethylformamide, pyrrolidone derivatives, etc.), hydrocarbons (alkanes and squalene), surfactants (e.g. sodium laureate), terpenes (D-limonene, anise oil, etc.), sulfoxides (dimethyl sulfoxide) and phospholipids (lecithin) (8).

Penetration enhancers used in commercially available medicinal products in topical NSAID formulations include oleyl alcohol and oleic acid. While these molecules are chemically similar, the differences in some of their key molecular properties are significant and directly relate to how they interact with skin.

The two molecules have similar molecular weights and comprise identical lipophilic moiety (an oleyl chain). Oleic acid, however, has a bulkier polar headgroup compared to oleyl alcohol and can directly interact with skin lipids via multiple hydrogen-bonding interactions. In contrast, oleyl alcohol cannot interact with the skin barrier to the same extent because of its inability for multiple interactions (1). Oleic acid was however shown by IR imaging spectroscopy to diffuse laterally in stratum corneum, penetrate into the ordered lipid bilayers of the skin barrier, and alter the endogenous lipid structure (16). In a study by Boncheva and colleagues it was shown that the disruptive effect of oleic acid on skin barrier lipid organization was equivalent to increasing the stratum corneum lipids to a temperature of 50°C which represents significant barrier disruption (3). It is also noted in this work that another penetration enhancer, propylene glycol, causes far less disruption to the skin barrier, emphasizing again the aggressive nature of oleic acid as a penetration enhancer. Another publication demonstrated that the disruption of skin barrier function caused by oleic acid persisted for many hours after the molecule could no longer be detected in the outer stratum corneum. It was thus suggested that oleic acid remains deep in the stratum corneum where it continued to compromise skin barrier function for an extended period of time (13). Oleyl alcohol also penetrate into the skin however with reversible decrease of the barrier resistance (15).

In a study comparing various penetration enhancers, oleic acid had a higher enhancement ratio than oleyl alcohol (7).

But indeed, the use of two different penetration enhancers (oleic acid and oleyl alcohol) in topical NSAID products containing diclofenac showed that equivalent amounts of diclofenac penetrate through hu-

man skin *in vitro* (Public Assessment Report DE/H/5493+6245+6603/001-002/DC showing that generic product containing diclofenac 2% with penetration enhancer oleic acid and reference product containing diclofenac 2% with penetration enhancer oleyl alcohol are equivalent in *in vitro* penetration study determining and validating the method parameters and describing discriminatory power of the test method as well as in pivotal penetration study on industrial scale batches of generic product).

## Conclusion

Although we see the commercially available topical medicinal products today primarily by looking at the active substance, there is a clear need to always perceive their use in a broader context. In addition to the factors pertaining to the physiology of the skin, or factors on the patient's side, their final clinical effect is also considerably influenced by the formulation and excipients used. The above example shows that oleyl alcohol used as penetration enhancer has chemical properties which suggest a less disrupting effect on the skin barrier than the closely related penetration enhancer oleic acid while still opening the skin barrier to allow for effective delivery of diclofenac through the skin.

So even a small difference can have desired or unwanted consequences, which can affect the preference of one or another product.

### Declaration of interest

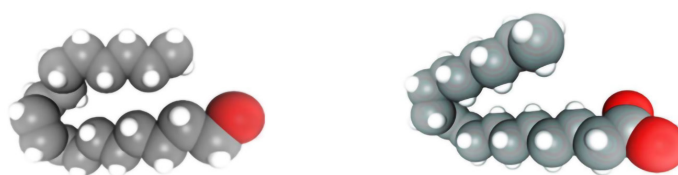
*This article was supported by GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.*

*The author is not an employee of GlaxoSmithKline Consumer Healthcare and reports no conflict of interest for this work.*

### Data availability

*The data are available upon request from GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.*

**Fig. 2.** 3D molecular representations of Oleyl Alcohol (left) and Oleic Acid (right) illustrating the considerable differences in their topological polar surface area and volume (data from PubChem)



## REFERENCES

1. Barton AFM. CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, Second Edition. 2017; 1–739.
2. Boelsma E, Tanojo HE, Boddé HE, Ponc M. Assessment of the Potential Irritancy of Oleic Acid on Human Skin: Evaluation In Vitro and In Vivo. *Toxicol Vitro*, 1996; 10: 729–742.
3. Boncheva M, Damien F, Normand V. Molecular organization of the lipid matrix in intact Stratum corneum using ATR-FTIR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta*, 2008; 1778, 5: 1344–1355.
4. Cordero J, Camacho M, Obach R et al. In vitro based index of topical anti-inflammatory activity to compare a series of NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001; 51: 135–142.
5. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; CD007402.
6. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*, 2017; 33: 1623–1634.
7. Ibrahim SA, Li SK. Effects of chemical enhancers on human epidermal membrane: Structure-enhancement relationship based on maximum enhancement (E(max)). *J Pharm Sci*, 2009; 98: 926–944.
8. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv*, 2010; 1: 109–131.
9. Pradal J et al. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019; 12: 1149–1154.
10. Pradal J et al. Comparison of Skin Permeation and Putative Anti-Inflammatory Activity of Commercially Available Topical Products Containing Ibuprofen and Diclofenac. *J Pain Res*. 2020; Nov 4, 13: 2805–2814.
11. Public Assessment Report DE/H/5493+6245+6603/001-002/DC for Diclofenac AbZ Schmerzgel Diclox / Diclox forte Diclofenac-ratiopharm, 2020. Available online at: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE\\_H\\_5493\\_002\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DE_H_5493_002_PAR.pdf). Last accessed: 27 May 2021.
12. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*, 2008; 11: 81s–110s.
13. Tanojo H, Junginger HE, Bodde HE. In vivo human skin permeability enhancement by oleic acid: Transepidermal water loss and Fourier-transform infrared spectroscopy. *J Control Release*, 1997; 47: 31–39.
14. Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin*, 2020; 36: 637–650.
15. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012; 64: 128–137.
16. Zhang Q, Saad P, Mao G, Walters RM, Mack Correa MC, Mendelsohn R, Flach CR. Infrared spectroscopic imaging tracks lateral distribution in human stratum corneum. *Pharm Res*, 2014; 31: 2762–2773.

