

Klinická farmakologie a farmacie

2022

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 36 | 2022

HLAVNÍ TÉMA – IMUNOLOGIE

Klinické zkušenosti s facilitovaným podáváním imunoglobulinové substituční léčby

Lanadelumab v terapii hereditárního angioedému

Je možno ovlivnit vznik a průběh infekce covid-19?

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Analýza nákladové efektivity biologických léčiv v léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy z perspektivy poskytovatele zdravotních služeb

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Melatonin v manažmente porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou – od teórie k praxi

KAZUISTIKA

Preventívna liečba migrény u starších pacientov – je nová biologická liečba svetlo na konci tunela?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Vericigvát: farmakologický profil

HLAVNÍ TÉMA – IMUNOLOGIE

- 38** Zita Chovancová
Klinické zkušenosti s facilitovaným podáváním imunoglobulinové substituční léčby
- 43** Marta Sobotková
Lanadelumab v terapii hereditárního angioedému
- 48** Jaromír Bystroň, Tomáš Balner, Jana Kačorová a spol.
Je možno ovlivnit vznik a průběh infekce covid-19?
(Výsledky studie u zdravotníků ve FN Ostrava)

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 54** Jaroslav Duda
Analýza nákladové efektivity biologických léčiv v léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy z perspektivy poskytovatele zdravotních služeb

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 68** MUDr. Paula Ďuríková
Melatonin v manažmente poruch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou – od teorie k praxi

KAZUISTIKA

- 72** Lucia Mokošová
Preventivní léčba migrény u starších pacientů – je nová biologická léčba světlo na konci tunela?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 77** Karel Urbánek
Vericigvát: farmakologický profil

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 36, 2022, číslo 2, 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, Ph.D., 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 Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květa, 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 Kořistková, 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, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, 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., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25533933

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 Czechoslovaca

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

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



Poskytněte Vaším pacientům oporu,
když je po dekompenzaci srdečního selhání
nejvíc potřebná^{*,1}



Verquvo[®]
vericiguat

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

Název přípravku: Verquvo 2,5 mg potahované tablety, Verquvo 5 mg potahované tablety, Verquvo 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vericiguatum 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba symptomatického chronického srdečního selhání u dospělých pacientů se sníženou ejekční frakcí, kteří jsou ve stabilizovaném stavu po nedávné epizodě dekompenzace vyžadující i.v. léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Vericiguat se podává současně s jinými přípravky k léčbě srdečního selhání. Doporučená zahajovací dávka je 2,5 mg vericiguátu jednou denně. Dávka by měla být zdvojnásobena přibližně každé 2 týdny do dosažení cílové udržovací dávky 10 mg jednou denně, podle tolerance pacienta. Přípravek Verquvo se má užívat spolu s jídlem. Pokud je vynechána dávka, má být užita, jakmile si pacient vzpomene, a to ve stejný den, kdy došlo k vynechání dávky. Pacienti nesmí užít dvě dávky vericiguátu v týž den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání spolu s jinými stimulanty solubilní guanylátcyklázy (sGC), jako je například riociguat. **Zvláštní upozornění a opatření:** Vericiguat může způsobovat symptomatickou hypotenzi. Pacienti s STK nižší než 100 mmHg nebo symptomatickou hypotenzí při zahájení léčby nebyli studováni. O možnosti rozvoje symptomatické hypotenze je třeba uvažovat u pacientů s hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory, klidovou hypotenzí, dysfunkcí autonomního nervového systému, hypotenzí v anamnéze nebo souběžnou léčbou antihypertenzivou či organickými nitráty. Pokud se u pacientů objeví problémy s tolerancí (symptomatická hypotenze nebo STK nižší než 90 mmHg), doporučuje se přechodná titrace dávek vericiguátu směrem dolů nebo vysazení vericiguátu. Souběžné užívání vericiguátu a inhibitorů PDE5, jako je sildenafil, nebylo u pacientů se srdečním selháním studováno, a proto se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku symptomatické hypotenze. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² při zahájení léčby nebo na dialýze nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se léčba vericiguátem u těchto pacientů nedoporučuje. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vericiguátu těhotným ženám nebo o přítomnosti vericiguátu v lidském mateřském mléku, účinku na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v přítomnosti mateřské toxicity. Jako preventivní opatření se podávání vericiguátu v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání vericiguátu. **Interakce:** Vericiguat je metabolizován prostřednictvím UGT1A9 a UGT1A1. Inhibitory těchto UGT mohou vést ke zvýšené expozici vericiguátu. Souběžná léčba léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH, neměla vliv na expozici vericiguátu, pokud byl vericiguat pacienty se srdečním selháním užíván podle pokynů s jídlem. Současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují jeden nebo více způsobů eliminace vericiguátu, nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku vericiguátu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypotenze. Časté: anémie, závrať, bolesti hlavy, nauzea, dyspepsie, zvracení, gastroezofageální reflux. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** Verquvo 2,5 mg: EU/1/21/1561/001–011. Verquvo 5 mg: EU/1/21/1561/012–022. Verquvo 10 mg: EU/1/21/1561/023–033. **Datum poslední revize textu:** 16. července 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek nWení hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_VER-CZ-0002-1 08/2021

*Primární cílový parametr složený z úmrtí z CV příčin nebo hospitalizací pro HF: " vericiguat vs. placebo HR 0,90 (95% CI 0,82-0,98), p=0,02; ARR = 4,2 % za jeden rok; NNT = 24, ARR , absolutní redukce rizika; NNT , počet pacientů, které bylo potřebné léčit průměrně po dobu 1 roku, aby se zabránilo 1 události primárního cílového parametru; HF rEF , srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; CV, kardiovaskulární; HF , srdeční selhání

Reference:1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883-1893.

Datum produkce materiálu 09/2021
PP-VER-CZ-0007-1

BAYER s. r. o.,
Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.



Klinické zkušenosti s facilitovaným podáváním imunoglobulinové substituční léčby

Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Preparáty pro imunoglobulinovou substituční léčbu slouží k náhradě nedostatečné tvorby opsonizačních a neutralizačních protilátek proti široké škále patogenů u pacientů s vrozenými nebo získanými poruchami tvorby protilátek. Mezi základní způsoby aplikace patří intravenózní, konvenční subkutánní a nejnověji také subkutánní podání facilitované hyaluronidázou (fSCIG). Podkožní aplikace tohoto enzymu v úvodu léčby umožní dočasně rozmělnit extracelulární matrix, a tím pádem aplikovat objem normálního lidského imunoglobulinu v dávce a intervalu podání jako při intravenózní aplikaci (0,4–0,8 g/kg/měsíc jednou za 2–4 týdny). Biologická dostupnost fSCIG léčby se pohybuje kolem 93 % a je vyšší než při konvenčním subkutánním podávání. Většinou dochází k aplikaci do 1–2 míst. Maximální doporučená rychlost podávání je 300 ml/h. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří lokální reakce charakteru bolesti či dyskomfortu v místě vpichu, svědění, zarudnutí nebo otok. Specifickým problémem fSCIG léčby je možná tvorba protilátek proti hyaluronidáze, které však nejsou neutralizační a jejich přítomnost nekoreluje s výskytem nežádoucích reakcí. Základní výhodou fSCIG léčby je subkutánní podávání v delším časovém intervalu v domácím prostředí.

Klíčová slova: imunoglobulinová substituční léčba, rekombinantní lidská hyaluronidáza, facilitované subkutánní podávání, poruchy tvorby protilátek.

Clinical experience with facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment

The immunoglobulin replacement therapy serves to compensate for the insufficient production of opsonizing and neutralizing antibodies against a wide range of pathogens in patients with congenital or acquired antibody production disorders. The basic routes of administration include intravenous, conventional subcutaneous and subcutaneous administration facilitated by hyaluronidase (fSCIG). Subcutaneous administration of this enzyme at the beginning of the treatment allows to temporarily grind the extracellular matrix and thus use the volume of normal human immunoglobulin in the dose and interval of administration as in intravenous route of administration (0.4–0.8 g/kg/month once every 2–4 weeks). The bioavailability of fSCIG treatment is around 93 % and is higher than with conventional subcutaneous administration. It is usually applied to 1–2 sites. The maximum recommended infusion rate is 300 ml/h. The most common side effects of treatment include local reactions of pain or discomfort at the injection site, itchy, redness or swelling. The formation of antibodies against hyaluronidase is possible, however they are not neutralizing and their presence does not correlate with the occurrence of adverse reactions. The main advantage of fSCIG treatment is subcutaneous administration over a longer period of time in the home environment.

Key words: immunoglobulin replacement therapy, recombinant human hyaluronidase, facilitated subcutaneous administration, antibody production disorders.

Imunoglobulinová léčba

Preparáty pro imunoglobulinovou léčbu jsou finančně nákladným krevním produktem, který obsahuje směs polyklonálních protilátek získaných z krve nejméně tisíce zdravých

dárců. Tyto preparáty dodávají organismu potřebné spektrum opsonizačních a neutralizačních protilátek proti široké škále bakteriálních i virových patogenů. Jsou tvořeny převážně protilátkami ve třídě IgG s co nejmenšími

stopami ostatních imunoglobulinových tříd (*immunoglobulinum humanum normale* o čistotě alespoň 98 % IgG). Letos je to přesně 70 let, kdy byla tato léčba poprvé použita v léčbě osmiletého chlapce s X-vázanou agamaglobu-

linemií (1). Imunoglobulinová léčba se využívá ve dvou základních indikacích. Nižší dávky imunoglobulinové léčby podávané v delších časových intervalech (obvykle 0,4–0,8 g/kg za měsíc) se používají k substituci nedostatečné tvorby vlastních protilátek u pacientů s vrozenými nebo získanými poruchami tvorby protilátek. Cílem léčby je snížení frekvence infekcí, což umožňuje předcházet vzniku následného poškození orgánů infekčními komplikacemi. Imunoglobulinová substituční léčba však nedokáže významně pozitivně ovlivnit další komplikace způsobené dysregulací funkce imunitního systému. Vyšší dávky imunoglobulinové léčby podávané v kratších časových intervalech (obvykle 1,0–2,0 g/kg za 2–5 dní) se pro jejich imunomodulační účinek aplikují u různých autoimunitních nebo zánětlivých onemocnění (2). Imunomodulační účinek těchto preparátů není v současné době přesně objasněn. Byla popsána celá řada účinků na celou škálu molekul a buněk imunitního systému, které mohou být mediovány přes Fab nebo Fc doménu IgG imunoglobulinu. Předpokládá se, že dochází k ovlivnění aktivity cytokinů, blokádě receptorů retikuloendotelového systému nebo interakce s aktivitami komplementu (3).

Přehled základních způsobů podávání imunoglobulinové léčby

Původně se imunoglobulinové preparáty začaly podávat v padesátých letech minulého století intramuskulárně (IMIG). Tento postup byl však opuštěn pro bolestivost v místě vpichu a možnost aplikace jen velmi malé koncentrace imunoglobulinů. Dnes se s tímto způsobem podávání můžeme sice stále setkat, ale využívá se omezeně prakticky jen na území České a Slovenské republiky, a to u pacientů s laboratorně lehkou a klinicky nezávažnou hypogamaglobulinemií. Mezi nejdůležitější cesty aplikace imunoglobulinové léčby dnes patří intravenózní (IVIG), konvenční subkutánní (SCIG) a facilitované subkutánní (fSCIG) podávání.

V sedmdesátých letech minulého století se rozšířilo substituční podávání intravenózní cestou (IVIG). V České republice je zvykem tyto preparáty podávat ambulantně ve zdravotnickém zařízení. Tímto způsobem aplikace

je možné pacientovi podat najednou větší objem tekutiny s vyšším množstvím specifických IgG protilátek. Průměrný objem dodané tekutiny do krevního oběhu činí 200–350 ml měsíčně, což odpovídá dávce 20–35 g specifických IgG protilátek. Nicméně vzhledem k biologickému poločasů molekuly IgG je nutné tuto aplikaci opakovat v pravidelných intervalech 3–4 týdnů. To způsobuje významnější kolísání sérových hladin IgG, které jsou nejvyšší krátce po aplikaci a postupně klesají až na nejnižší sérovou koncentraci před podáním další dávky, která by měla být vyšší než 6 g/l (fyziologické referenční rozmezí sérové koncentrace IgG je přibližně 7–15 g/l) (3).

Na počátku tohoto století byly poprvé připraveny také preparáty pro konvenční subkutánní podávání (SCIG). Po zaučení pacienta ve zdravotnickém zařízení probíhá pravidelná léčba již v domácím prostředí. Tímto způsobem aplikace je možné podat v jednu chvíli do podkoží menší objem tekutiny ve srovnání s intravenózním podáním, a tím pádem i menší množství specifických IgG protilátek. Proto je nutné aplikaci provádět častěji (obvykle jednou týdně). Kolísání sérových hladin IgG není při kratších intervalech podávání tak výrazné. Většinou se do jednoho místa aplikuje obvykle 5–20 ml tekutiny, přičemž při nutnosti podání větších objemů je možné použít více aplikačních míst najednou. Samotná aplikace probíhá buď přímo z ruky (tzv. rapid-push), nebo prostřednictvím programovatelné injekční pumpy. Doporučená počáteční rychlost je 10–15 ml/hod u pacientů do 40 kg a 20 ml/hod u pacientů nad 40 kg. Rychlost lze postupně zvyšovat až na 30 ml/hod v závislosti na jednotlivých přípravcích. Mezi nejvíce využívané místo pro aplikaci patří břišní podkoží, ale je možné využít také podkoží stehen, horních částí paží, bederní oblasti nebo dolní části zad (4).

Mezi nejnovější způsoby aplikace patří facilitované subkutánní podávání (fSCIG), kterým se budeme nyní podrobněji zabývat.

Subkutánní aplikace facilitovaná hyaluronidázou (fSCIG)

Podkožní aplikace je jednou z běžných forem užívání vybraných léčiv. Pokud je léčivý přípravek aplikován do podkožního prostoru, musí projít přes extracelulární matrix (ECM),

aby se dostal až do krevního oběhu. Malé molekuly prochází do krevního oběhu skrz krevní kapiláry. Velké molekuly, mezi které patří také molekuly imunoglobulinů, se do krevního oběhu dostávají přes lymfatické kapiláry, jejichž endotel je výrazně propustnější díky absenci nebo nedokonalosti *lamina basalis* (5). Součástí ECM je přirozeně se vyskytující glykosaminoglykan hyaluronan, který tvoří základní složku mezibuněčné hmoty pojivové tkáně a dalších tkání. Vytváří vysoce hydratovaný viskózní gel, který působí jako lubrikant, ale hraje také důležitou roli v udržování buněčné architektury, homeostázy vody, makromolekulární filtraci a viskoelastičnosti (6). Svým působením také omezuje absorpci velkého množství léčiva podávaného subkutánně. Enzym hyaluronidáza hyaluronan depolymerizuje, čímž dochází k usnadnění subkutánního objemového toku tekutin a zvýšení disperze a absorpce bezprostředně poté podávaných terapeutik (7). Preklinické studie ukázaly, že rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20) je krátkodobě působící s poločasem rozpadu kratším než 30 minut. Při množství, které se používá před subkutánní aplikací imunoglobulinových preparátů, se tento enzym nedostává do plazmy v detekovatelných množstvích (8). Navíc ve studii na zdravých dobrovolnících bylo prokázáno, že intravenózně podaná molekula rHuPH20 v dávce až do 30 000 U byla dobře tolerována, z plazmy rychle odstraňována (biologický poločas eliminace $t_{1/2}$ ~10 minut od počátku intravenózního podávání) a její aplikace nebyla asociována s žádnými závažnými nežádoucími příhodami v dávkách, které jsou používány k usnadnění subkutánního podávání léčiv (9). V podkožním prostoru je hyaluronan následně rychle resyntetizován, což vede k obnově intersticiální viskozity přibližně za 24–48 hodin (8). Molekula rHuPH20 byla zkoušena u různých skupin pacientů (dětí, dospělých, seniorů i těhotných žen) pro aplikaci s celou řadou léčivých látek, jako je inzulin a jeho analoga, malé molekuly (včetně morfinu, ondasetronu, ceftriaxonu), lidského plazmaderivovaného C1 inhibitoru, monoklonálních protilátek (rituximabu, trastuzumabu, daratumumabu, pertuzumabu), ale také právě normálního lidského imunoglobulinu (10).

Facilitované subkutánní podávání imunoglobulinové substituční léčby (fSCIG) je tedy

umožněno prostřednictvím úvodní podkožní aplikace rHuPH20 (7). Jedná se o purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkováný buňkami vaječníku čínské křečičky technologií rekombinantní DNA. Prvním využitím rHuPH20 v klinické praxi bylo právě fSCIG. V květnu 2013 vydala Evropská léková agentura (EMA) rozhodnutí o registraci zatím jediného léčivého přípravku pro fSCIG podávání v Evropské unii. Tento přípravek je jednotkou o dvou injekčních lahvičkách, z nichž jedna obsahuje 10% *immunoglobulinum humanum normale* a druhá *hyaluronidatum humanum biosyntheticum (rHuPH20)*. Mezi základní schválené terapeutické indikace patří substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících trpících vrozenými poruchami imunitního systému s porušenou tvorbou protilátek nebo získanými poruchami imunitního systému v případě přítomnosti závažných nebo opakovaných infekcí, neúčinnou antimikrobiální léčbou a současně buď s prokázaným selháním tvorby specifických protilátek (neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek ve třídě IgG proti proteinovému a polysacharidovému antigenu), nebo s hladinou IgG v séru < 4,0 g/l.

Facilitované SCIG podání je možné použít u dětské, dospělé i seniorní populace (11, 12). Je možné ho využít u pacientů, kterým nevhovuje nebo u nich není z jakéhokoli důvodu optimální aplikace IVIG nebo konvenční SCIG léčby. Mezi hlavní důvody patří přítomnost systémových nežádoucích reakcí při IVIG léčbě, potíže s žilním přístupem na straně fyzických nebo psychických dispozic pacienta, možnost prodloužení intervalu podávání SCIG léčby u pacientů v domácím nebo ambulantním prostředí, snížení počtu vpichů při subkutánní léčbě a šetrnější léčba u pacientů s přidruženými chronickými chorobami (např. pacienti s onemocněním kardiovaskulárního nebo renálního traktu či rizikem rozvoje trombózy) (13). Dle klinických dat retrospektivní studie užívání facilitované SCIG léčby se v klinické praxi provádí aplikace tohoto preparátu většinou do 1–2 míst. Při aplikaci do jednoho místa byla dle retrospektivní studie průměrná dávka $13,8 \pm 8,8$ g (138 ± 88 ml) a pohybovala se v rozmezí od 7,5–20,0 g (75–200 ml). Při aplikaci do dvou různých míst pak byla průměrná dávka $42,2 \pm 12,9$ g (422 ± 129 ml) a pohybo-

vala se v rozmezí od 10,0–75,0 g (100–750 ml). Maximální doporučená rychlost podávání se udává do 300 ml/h (13).

Měsíční intravenózní a konvenční týdenní subkutánní podávání normálního lidského imunoglobulinu je považováno za terapeuticky ekvivalentní léčbu nedostatečné tvorby protilátek, přičemž se ukázalo, že subkutánní podávání umožňuje oproti intravenózní aplikaci udržovat stabilnější sérové koncentrace IgG (14) a že týdenní subkutánní podávání udržuje vyšší koncentrace IgG v séru oproti měsíčnímu intravenóznímu podávání při aplikaci stejné měsíční dávky (15). V případě SCIG i fSCIG léčby totiž dochází v porovnání s intravenózním způsobem aplikace k pozvolnějšímu vstřebávání IgG protilátek do systémové cirkulace (16).

Při konvenčním subkutánním podávání se aplikuje menší objemové množství přípravku s nižším absolutním množstvím IgG protilátek v kratších intervalech a při facilitovaném subkutánním podávání pak větší objemové množství v delších časových intervalech. Nicméně souhrnná měsíční dávka IgG protilátek je v Evropě při všech typech podávání (IVIG, SCIG, fSCIG) stejná a je odvozena od váhy pacienta (0,4–0,8 g/kg/měsíc).

Ve farmakokinetických vlastnostech facilitovaného podávání SCIG léčby se snoubí vlastnosti IVIG a konvenčního SCIG podávání. Konvenční SCIG léčba vyžaduje častější aplikaci (obvykle jednou za 1–2 týdny) více než jedním aplikačním místem. Do jednoho místa je při tomto způsobu aplikace možné podat asi 20–60 ml dle jednotlivých preparátů. Vyšší objemy aplikované do jednoho místa totiž způsobí signifikantní zarudnutí, snižují možnost vstřebávání protilátek a způsobují bolest v místě aplikace (4). Facilitovaná SCIG léčba se oproti tomu frekvencí aplikace více blíží IVIG podávání (obvykle jednou za 2–4 týdny). Tento způsob léčby díky úvodní aplikaci rHuPH20 umožňuje podat subkutánně objemy tekutiny podobné jako u IVIG podávání (17), přičemž nedochází k rozvoji výrazného zvýšení sérové koncentrace IgG krátce po aplikaci, jako je tomu po IVIG podání. Po 6 dnech od aplikace facilitované SCIG léčby se křivka sérové koncentrace IgG blíží křivce po IVIG podání a následně se obě tyto křivky postupně snižují až do další aplikace.

Biologická dostupnost normálního lidského imunoglobulinu podaná pomocí facilitovaného SCIG (93 %) je vyšší než při konvenčním SCIG podávání (65–69 % dle druhu preparátu) a blíží se IVIG aplikaci (17, 18). Bylo také prokázáno, že přechod z IVIG na SCIG aplikaci při zachování aplikované dávky imunoglobulinu vede k 17% nárůstu sérové koncentrace IgG (19).

Spektrum nežádoucích účinků facilitovaného SCIG podávání se blíží spíše konvenčnímu SCIG podávání. Celkové nežádoucí reakce jsou oproti IVIG léčbě méně časté, převažují především lokální nežádoucí reakce. Jedná se zejména o bolest či dyskomfort v místě vpichu, svědění, zarudnutí nebo otok. Frekvence výskytu těchto obtíží odpovídá konvenčnímu SCIG podávání navzdory vyšším aplikovaným objemům při facilitovaném SCIG podávání (17). Závažnost těchto reakcí je vesměs mírná a většinou dojde k odeznění potíží za 24–48 hodin po aplikaci. Při srovnání ultrazvukového nálezu oblasti s aplikovaným léčivem konvenčním nebo facilitovaným způsobem bylo popsáno, že změny v podkoží byly při fSCIG podání prostorově rozsáhlejší (28 cm versus 18 cm), ale také hlubší (175 % versus 114 % od základní linie) (20).

Specifickým problémem podávání facilitované SCIG léčby může být tvorba protilátek namířených proti samotné rHuPH20. Přítomnost těchto protilátek byla ve studii detekována u 18 % léčených pacientů, ale v žádném sledovaném případě se nejednalo o protilátky neutralizační a jejich přítomnost nekorelovala s výskytem nežádoucích reakcí (17).

Výhody a nevýhody jednotlivých způsobů podávání imunoglobulinové léčby

Obecným trendem léčby je v současné době přednostní používání subkutánního způsobu léčby. Nicméně do rozhodovacího procesu o způsobu aplikace těchto preparátů zasahuje z pohledu lékaře mentální a fyzický stav pacienta a z pohledu pacienta jeho osobní přání a preference. Výhody a nevýhody jednotlivých způsobů podávání můžeme rozdělit na subjektivní a objektivní, protože ne každý pacient vnímá obecně chápané výhody určitého způsobu aplikace jako výhody jeho osobní. Obecnou objektivní výhodou

S IMUNODEFICITEM

#ZUSTANDOMA

HyQvia
Normální lidský imunoglobulin (10%)
Rekombinantní vorhyaluronidáza alfa

Terapeutické indikace:¹

Substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u:

- syndromů primární imunodeficiency s narušenou tvorbou protilátek (viz bod 4.4 SPC),
- sekundárních imunodeficiencí (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF)*, nebo mají hladinu IgG v séru < 4 g/l.

*PSAF = neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG proti pneumokokovému polysacharidu a polypeptidových antigenních vakcín

FACILITOVANÁ SUBKUTÁNNÍ Ig TERAPIE (fSCIg) PRO LÉČBU PID** U DOSPĚLÝCH A PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ¹,²

S MOŽNOSTÍ APLIKACE DOMA¹, POUZE JEDNOU MĚSÍČNĚ*



* Podávání jednou za 3–4 týdny podle klinické odpovědi pacienta¹

** PID = primární imunodeficiency

Tato vyobrazení zobrazují hypotetické pacienty, sociální média a zkušenosti s léčbou a jejich účelem není představovat zkušenost PID pacienta s léčbou přípravkem HyQvia. Vyobrazení nemusejí odrážet typické příznaky a zkušenost skutečného pacienta s PID**.

Zkrácené informace o léčivém přípravku HyQvia 100 mg/ml – infuzní roztok k subkutánnímu podání
Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznáňte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

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

Složení: Jedna injekční lahvička imunoglobulinu humanum normale (IG 10%) a jedna injekční lahvička hyaluronidasum humanum biosyntheticum (rHuPH20). **Léčivá látka:** Jeden ml obsahuje 100 mg normálního lidského imunoglobulinu (o čistotě alespoň 98 % IgG). Maximální obsah IgA je 140 mikrogramů/ml. **Pomocné látky:** Rekombinantní vorhyaluronidáza alfa (rHuPH20) - purifikovaný glykoprotein o 447 aminokyselinách produkovaný buňkami vaječnicku čínského křečka (CHO) technologií rekombinantní DNA. Sodík (jako chlorid a jako fosforečnan). Úplný seznam viz bod 6.1. SPC. **Indikace:** Substituční terapie dospělých, dětí a dospívajících (0–18 let) u syndromů primární imunodeficiency s narušenou tvorbou protilátek a u sekundárních imunodeficiencí (SID) u pacientů, kteří trpí závažnými nebo rekurentními infekcemi, neúčinnou antimikrobiální léčbou a buďto prokázaným selháním specifické protilátky (PSAF – neschopnost dosáhnout alespoň dvojnásobného zvýšení titru protilátek IgG proti pneumokokovému polysacharidu a polypeptidových antigenních vakcín), nebo mají hladinu IgG v séru < 4 g/l. **Dávkování a způsob podání:** Substituční terapie by měla být zahájena a monitorována lékařem zkušeným v léčbě imunodeficiency. Dávka a dávkovací režim závisí na indikaci. Při substituční terapii je dávka u každého pacienta individuální, závisí na konkrétní farmakokinetice a klinické odpovědi. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Následující dávkovací režimy jsou pouze orientační. **Substituční terapie při syndromech primární imunodeficiency.** Pacienti dosud neléčení imunoglobuliny: Dávka potřebná k dosažení minimální hladiny 6 g/l v rovnovážném stavu je řádově 0,4–0,8 g/kg/měsíc. Dávkovací interval k udržení hladin v rovnovážném stavu se liší v rozmezí 2–4 týdnů. Kumulativní měsíční dávka IG 10% by měla být rozdělena do jednotlivých, dvoutýdenních atd. dávek podle naplánovaných léčebných intervalů přípravkem HyQvia. **Pacienti dříve léčení imunoglobulinem podáváním intravenózní:** Léčivý přípravek by měl být podáván ve stejné dávce a se stejnou četností jako jejich předchozí intravenózní imunoglobulinová léčba. Pokud byli dříve pacienti na 3týdenním dávkovacím režimu, zvýšení intervalu na 4 týdny lze dosáhnout podáváním stejných týdenních ekvivalentů. **Pacienti dříve léčení subkutánní podáváním imunoglobulinem:** Úvodní dávka přípravku HyQvia je stejná jako u subkutánní léčby, lze ji však přizpůsobit 3 až 4týdennímu intervalu. První infuze přípravku HyQvia by měla být podána jeden týden po poslední léčbě předchozím imunoglobulinem. **Sekundární imunodeficiency.** Doporučená dávka přípravku je 0,2 – 0,4 g/kg každé tři až čtyři týdny. **Pediatrická populace:** Dávkování u dětí a dospívajících (0–18 let) se nelíší od dávkování u dospělých, neboť dávkování v každé indikaci je dáno tělesnou hmotností a upravuje se podle klinického výsledku výše zmíněného onemocnění. **Způsob podání:** pouze k subkutánnímu podání, nepodávejte intravenózně. Přípravek HyQvia je tvořen dvěma injekčními lahvičkami. Každá injekční lahvička IG 10% je dodávána s odpovídajícím množstvím rekombinantní vorhyaluronidasy alfa, viz informace v SPC. **Kontraindikace:** HyQvia se nesmí podávat intravenózně ani intramuskulárně. Hypersenzitivita na léčivou látku (IgG) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na lidské imunoglobuliny, zejména ve velmi vzácných případech deficitu IgA, kdy má pacient proti IgA protilátky. Známá systémová hypersenzitivita na hyaluronidasum nebo rekombinantní vorhyaluronidasum alfa. **Upozornění:** Pokud je přípravek HyQvia náhodně aplikován do žíly, může u pacienta vyvolat šok. Používejte doporučené rychlosti infuze. Pacienty je nutné důsledně sledovat v průběhu celé infuze, a to především pacienty začínající s léčbou. Určité nežádoucí účinky se mohou objevovat častěji u pacientů, kteří dostávají normální lidský imunoglobulin poprvé nebo (ve vzácných případech) jej mění nebo pokud uběhla dlouhá doba od předchozí infuze. V případě nežádoucích účinků je nutné buď snížit rychlost podávání infuze, nebo ji úplně zastavit. V případě šoku okamžitě ukončete infuzi a zahajte u pacienta léčbu šoku. **Hypersenzitivita na IG 10%:** Pravé reakce přecitlivělosti jsou vzácné. Může k nim docházet především u pacientů s protilátkami proti IgA, které je třeba léčit se zvýšenou opatrností. **Hypersenzitivita na rekombinantní vorhyaluronidasum alfa:** Jakékoli podezření na reakci podobnou alergické nebo anafylaktické reakci po podání rekombinantní vorhyaluronidasy alfa vyžaduje okamžité přerušení infuze a – podle konkrétní potřeby – zahájení standardního léčebného postupu. **Imunogenita rekombinantní vorhyaluronidasy alfa:** U pacientů léčených přípravkem HyQvia v klinických studiích byl hlášen vznik jiných než neutralizačních protilátek proti rekombinantní vorhyaluronidasu alfa. **Tromboembolismus:** S použitím imunoglobulinů byly spojeny arteriální a venózní tromboembolické příhody, včetně infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Před použitím imunoglobulinů musí být pacienti dostatečně hydratováni. U pacientů s preexistujícími rizikovými faktory výskytu tromboembolické příhody je třeba postupovat s opatrností. **Hemolytická anémie.** Imunoglobulinové přípravky obsahují protilátky proti krevním skupinám (např. A, B, D), které se mohou chovat jako hemolyzy. **Syndrom aseptické meningitidy (AMS):** Ve spojení s intravenózní a subkutánní imunoglobulinovou léčbou byl hlášen výskyt syndromu aseptické meningitidy. AMS se může častěji objevovat ve spojitosti s vysokou dávkou (2 g/kg) intravenózní imunoglobulinové léčby. **Důležité informace o některých složkách přípravku HyQvia:** Přípravek HyQvia neobsahuje cukry. Složka IG 10% je v podstatě „bez sodíku“. Rekombinantní vorhyaluronidasum alfa obsahuje následující množství (mg) sodíku v jedné injekční lahvičce: 1,25 ml – 5,0 mg; 2,5 ml – 10,1 mg; 5 ml – 20,2 mg; 10 ml – 40,3 mg; 15 ml – 60,5 mg. **Interference se sérologickými testy:** Po imunoglobulinové infuzi může mít přechodný vzestup různých pasivně přenašených protilátek v krvi pacienta za následek zavádějící pozitivní výsledky sérologických testů. **Prenosná agens:** Normální lidský imunoglobulin a lidský sérový albumin (stabilizátor rekombinantní vorhyaluronidasy alfa) se vyrábějí z lidské plazmy. Standardní opatření zabráňující přenosu infekce zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a určité výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze riziko přenosu infekce zcela vyloučit. Důrazně se doporučuje zaznamenat při každém podání přípravku HyQvia pacientovi název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně přiřadit k pacientovi číslo použité šarže. **Pediatrická populace:** Uvedené upozornění a opatření platí jak pro dospělé, tak pro děti. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) přípravku HyQvia jsou lokální reakce. Nejčastěji hlášenými systémovými NÚ byly bolest hlavy, únava a pyrexie. Většina NÚ byla mírná až středně závažná. **Normální lidský imunoglobulin:** Přiležitostně se mohou objevit nežádoucí účinky, jako je třesavka, bolest hlavy, závratě, norečka, zvracení, alergické reakce, nevolnost, artralgie, nízký krevní tlak a středně závažná bolest dolní poloviny zad. Často se mohou vyskytnout lokální reakce v místech infuze: zduření, bolestivost, erytém, indurace, lokální zarhnutí, svědění, zhmoždění a vyrážka. **Rekombinantní vorhyaluronidasum alfa:** Nejčastěji NÚ uváděné během postmarketingového užívání rekombinantní vorhyaluronidasy alfa v podobném složení podávané subkutánně za účelem disperze a absorpce subkutánně aplikovaných tekutin nebo léčivých přípravků byly mírné lokální reakce v místě infuze jako např. erytém a bolest. V souvislosti s aplikací velkého objemu subkutánních tekutin byl nejčastěji hlášen otok. NÚ hlášené v klinických studiích s frekvencí velmi častě (>1/10) byly lokální reakce (celkové) a bolest v místě infuze (včetně diskomfortu, citlivosti, bolesti tlisla). **Významné interakce:** Aplikace imunoglobulinu může na dobu nejméně 6 týdnů a nejvýše 3 měsíce narušit účinnost živých atenuovaných virových vakcín. V případě spalniček může toto narušení účinnosti trvat až 1 rok. Proto je potřeba u pacientů očkovanych vakcínou proti spalničkám zkontrolovat stav protilátek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A1221 Videň, Rakousko. **Registrační čísla:** 2,5g/25ml EU/1/13/840/001, 5g/50ml EU/1/13/840/002, 10g/100ml EU/1/13/840/003, 20g/200ml EU/1/13/840/004, 30g/300ml EU/1/13/840/005. **Poslední revize SPC:** 09/2021.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlašte také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku HyQvia, září 2021. 2. Wasserman R. L. et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (4): 951–957.

HyQvia je obchodní značka společnosti Baxalta Inc., USA. Copyright 2021 Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Všechna práva vyhrazena.
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Štěpánova 490/12, 120 00 Praha 2, Czech Republic
info-cz@takeda.com

C-APROM/CZ/HYQ/0024 Listopad 2021



subkutánního způsobu podávání je bezesporu absence potřeby žilního vstupu, snížení četnosti návštěv zdravotnického zařízení a příznivější spektrum nežádoucích reakcí, které se omezuje většinou jen na lokální nežádoucí účinky. Nevýhodou nutnosti častější aplikace při klasickém subkutánním podávání jednou týdně řeší možnost facilitovaného subkutánního podávání obvykle jednou měsíčně. Někteří pacienti však preferují návštěvu zdravotnického zařízení, při které se během asi dvouhodinové aplikace jednou měsíčně nemusí o nic starat. Jiní pacienti si zase nedokáží představit, že by si sami měli aplikovat subkutánní injekci. Možnost domácí subkutánní terapie je také na straně pacienta

limitována mírou schopnosti dodržení určitého hygienického standardu domácí léčby. Další výhodou facilitované SCIG aplikace je možnost podávání jednou měsíčně u pacientů, kteří nejsou mentálně schopni si podávat preparáty sami doma a zároveň mají potíže s žilním přístupem. Tito pacienti pak díky fSCIG podávání nemusí jezdit ambulantně k aplikaci každý týden.

Závěr

Imunoglobulinová substituční léčba představuje jeden ze základních pilířů léčby pacientů s porušenou tvorbou protilátek. Kromě intravenózního a konvenčního subkutánního podání je k dispozici i facilitova-

né subkutánní podávání, které stojí svými vlastnostmi někde uprostřed a představuje další alternativu podávání imunoglobulinové substituční léčby. V optimálním případě totiž umožňuje aplikaci celé měsíční dávky jednou jehlou na jedno infuzní místo jedenkrát měsíčně, a to v domácím prostředí. U pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek je rozhodnutí o nasazení imunoglobulinové substituční léčby celoživotní, proto musí být léčba zvolena optimálně tak, aby byla zaručena co největší compliance pacienta. Je tedy výhodné, že dnes máme k dispozici kvalitní preparáty umožňující různý způsob aplikace, který si mohou pacienti do jisté míry zvolit dle svých preferencí.

LITERATURA

1. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *AMA Am J Dis Child.* 1952;84(5):632-636.
2. Perez EE. Immunoglobulin use in immune deficiency and autoimmune disease states. *Am J Manag Care.* 2019;25(6 Suppl):S92-S97.
3. Johnston SL, Hollingsworth R. Immunoglobulin therapy. *Clin Med (Lond).* 2016;16(6):576-579.
4. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Group SIS. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26(3):265-273.
5. Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res.* 1990;7(2):167-169.
6. Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules.* 2020;10(11).
7. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE. *Drug Deliv.* 2019;26(1):98-106.
8. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(4):427-440.
9. Printz MA, Dychter SS, DeNoia EP, Harrigan R, Sugarman BJ, Zepeda M, Souratha J, Kang DW, Maneval DC. A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Recombinant Human Hyaluronidase

- PH20 Administered Intravenously in Healthy Volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2020;93:100604.
10. Knowles SP, Printz MA, Kang DW, LaBarre MJ, Tannenbaum RP. Safety of recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2021;18(11):1673-1685.
11. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Puck J, Gupta S, Doralt J, Sharkhawy M, Engl W, Leibl H, Gelmont D et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy.* 2016;8(10):1175-1186.
12. Paassen PV, Pittrow D, Scheidegger C, Klotsche J, Ellerbroek PM. Use of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin in elderly patients. *Immunotherapy.* 2020;12(2):131-139.
13. Wasserman RL, Group HES. Clinical Practice Experience with HyQvia in Adults Using Alternative Dosing Regimens and Pediatric Patients: A Retrospective Study. *Adv Ther.* 2020;37(4):1536-1549.
14. Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, Mazzarella O, Rocchi V, Migliorini P. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia). *Clin Exp Med.* 2020;20(3):387-392.
15. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY.

- Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J.* 2019;12(10):100068.
16. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2011;139(2):133-141.
17. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, Leibl H, McCoy B, Empson VG, Gelmont D et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):951-957.e911.
18. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):984-990.
19. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, Belohradsky BH, Wahn V, Neufang-Hüber J, Zenker O et al. Efficacy and safety of Hizentra(®) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011;141(1):90-102.
20. Ponsford M, Carne E, Kingdon C, Joyce C, Price C, Williams C, El-Shanawany T, Williams P, Jolles S. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) therapy--practical considerations. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(3):302-313.

Lanadelumab v terapii hereditárního angioedému

Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hereditární angioedém je vzácné onemocnění, jehož projevem jsou rekurentní angioedémy v různých lokalitách. Nejčastěji bývá podmíněn deficitem C1 inhibitoru. Za hlavní mediátor otoků považujeme u této diagnózy bradykinin. Lanadelumab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti plazmatickému kalikreinu, který z vysokomolekulárního kininogenu bradykinin vyštěpuje. Aktuálně je lanadelumab registrován pro dlouhodobou profylaktickou terapii hereditárního angioedému a představuje velmi účinnou a dobře tolerovanou léčebnou alternativu pro pacienty s častými a závažnými otoky.

Klíčová slova: angioedém, bradykinin, lanadelumab.

Lanadelumab in hereditary angioedema treatment

Hereditary angioedema is a rare disorder associated with recurrent episodes of swellings in different body areas. C1 inhibitor deficiency is the most common cause of this disease. Bradykinin is considered to be the main mediator responsible for angioedema formation. Fully human monoclonal antibody lanadelumab targets plasma kallikrein, which is responsible for bradykinin formation. It is currently registered for long term prophylaxis in hereditary angioedema and represents a highly effective and well tolerated treatment option in patients with frequent and severe swellings.

Key words: angioedema, bradykinin, lanadelumab.

Úvod

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné dědičné onemocnění, které se projevuje epizodami otoků způsobenými přechodně zvýšenou vaskulární permeabilitou. V současné době již známe více typů tohoto onemocnění (viz schéma 1), nicméně nejčastější formou zůstává hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE C1-INH) (1, 2). Jeho prevalence v populaci se odhaduje na 1 : 50 000, zatímco v případě ostatních forem HAE se spíše jedná celosvětově o desítky až stovky dosud publikovaných případů (1). Z tohoto důvodu jsou léky registrované pro léčbu hereditárního angioedému i publikovaná mezinárodní a národní doporučení určená zejména pro terapii HAE C1-INH.

Klinicky se HAE manifestuje otoky kůže a sliznic, které jsou bledé a nesvědčivé, nejsou doprovázené kopřivkou a přetrvávají zpravi-

dla 3–5 dní. Angioedémy mohou vznikat bez zjevné příčiny, ale někdy lze vyzorovat spouštěče, mezi které patří například mechanické dráždění, stres, infekce, hormonální změny a některé léky (1).

Za hlavní mediátor angioedému u HAE C1-INH považujeme bradykinin, což je také důvodem špatné odpovědi na léčbu antihistaminiky a kortikosteroidy. Bradykinin se u pacientů s touto diagnózou tvoří v systému kalikreinu-kininy v nadbytku z důvodu absence tlumivé funkce C1 inhibitoru (viz schéma 2). Genová mutace u této diagnózy vede buď k poruše produkce C1 inhibitoru (HAE-1), nebo se protein tvoří dysfunkční (HAE-2). Choroba se dědí autozomálně dominantně (1).

Pro diagnózu HAE C1-INH je zásadní průkaz deficitu C1 inhibitoru. K jeho stanovení slouží vyšetření plazmatické koncentrace a funkce C1 inhibitoru a koncentrace C4

složky komplementu. Funkce C1 inhibitoru je typicky snižena pod 50 % normy a C4 složka komplementu bývá nízká v důsledku konsumpce. Sérová koncentrace C1 inhibitoru je snižena u HAE-1, ale u HAE-2 bývá normální nebo dokonce zvýšená. Diagnózu lze potvrdit průkazem mutace v genu pro C1 inhibitor (SERPING1), ale pro její stanovení není genetické vyšetření bezpodmínečně nutné (2, 3, 4).

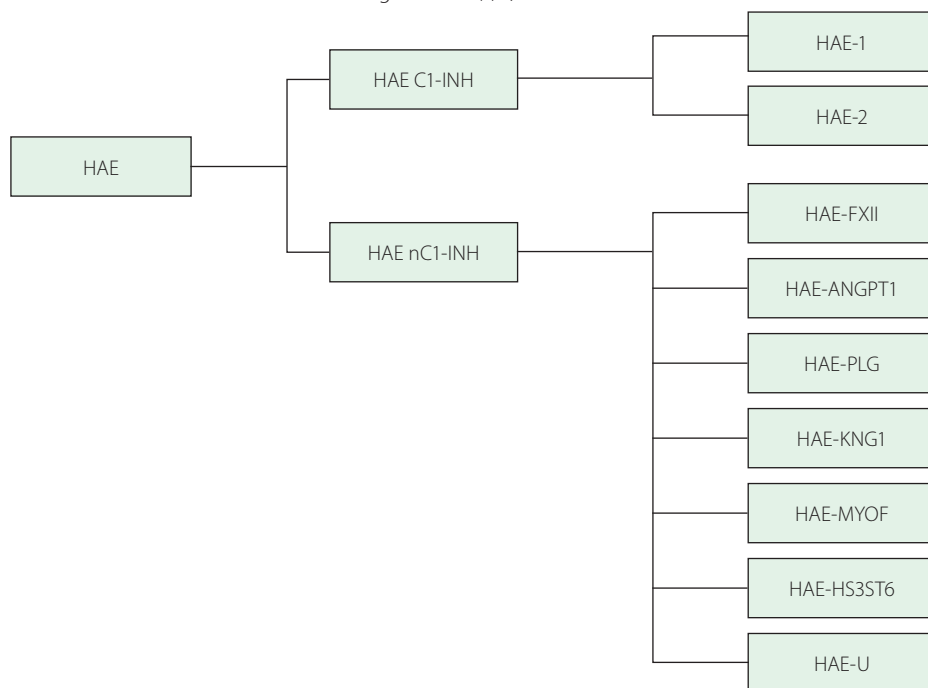
Zásady terapie HAE C1-INH

V České republice je léčba pacientů s hereditárním angioedémem soustředěna do čtyř center, která byla ustanovena v roce 2011. Působí ve Fakultních nemocnicích u Svaté Anny v Brně, v Praze-Motole, v Hradci Králové a v Plzni (1, 5). Zde je pacientům nejen poskytována léčba pro terapii akutních atak (otoků), pro kterou máme

v České republice registrován ikatibant a koncentráty C1 inhibitoru (plazmatický a rekombinantní), ale je zde vedena i léčba preventivní (profylaktická) (5). Profylaxi u pacientů s HAE rozlišujeme na krátkodobou a dlouhodobou. Krátkodobou profylaxi podáváme pacientům, kteří budou vystaveni možnému spouštěči otoků. Tím jsou zejména lékařské výkony, které mohou vyvolat vznik angioedému v místě zákroku. Lékem volby je v této indikaci plazmatický koncentrát C1 inhibitoru. Alternativou pak mohou být anabolické steroidy, podávané 5 dní před zákrokem a 2–3 dny po něm, nebo krevní plazma. Krevní plazmu lze v případě nouze použít i k léčbě akutního otoku (2, 3, 4, 5). Zavedení dlouhodobé profylaxe zvažujeme u všech pacientů s HAE na základě četnosti a závažnosti klinických projevů onemocnění a jejich dopadu na život pacienta (5). Ataky HAE jsou často spojené s významnou bolestí v oblasti otoků a s pocitem znetvoření. Mnoho pacientů žije v úzkosti a kvalita života je snížena i mezi atakami. Zátěž chorobou je vnímána individuálně. Rozhodnutí o zahájení dlouhodobé profylaxe je obrazem personalizovaného přístupu k nemocnému. V současnosti jsou dle českých i mezinárodních doporučení léky první linie v této indikaci lanadelumab a humánní plazmatický koncentrát C1 inhibitoru (2, 3, 4, 5). Novější mezinárodní doporučení již v rámci první linie léčby navrhuji i recentně registrovaný berotralstat, který však zatím není v ČR dostupný (2, 4). Jako druhá volba jsou doporučovány atenuované androgeny, jejichž použití je spojeno s četnými vedlejšími účinky. Mezi ně patří například dyslipidemie, rozvoj hepatopatie, hirsutismus nebo deprese. U žen navíc hrozí maskulinizace a poruchy menstruačního cyklu či virilizace plodu v graviditě. Od použití kyseliny tranexamové se stále více ustupuje pro nedostatek důkazů o její efektivitě (2, 3, 4, 5).

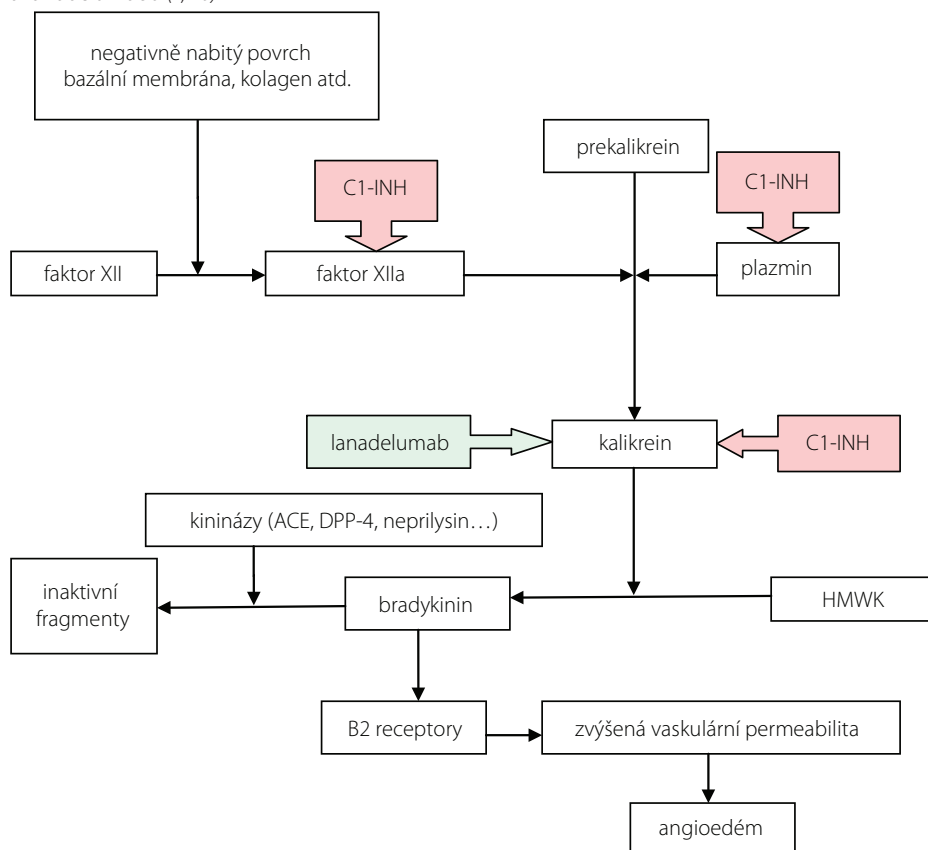
Kromě farmakoterapie by se pacienti měli vyvarovat možných spouštěčů včetně některých léků. Jedná se především o estrogeny a farmaka zasahující do metabolismu (odbourávání) bradykininu, jako jsou inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny) a inhibitory neprilysinu (4).

Schéma 1. Klasifikace hereditárního angioedému (1, 2)



Zkratky: HAE – hereditární angioedém, HAE-1 – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HAE-2 – hereditární angioedém s dysfunkcí C1 inhibitoru, HAE-ANGPT1 – hereditární angioedém s mutací v genu pro angiopoetin 1, HAE-C1-INH – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HAE-nC1-INH – hereditární angioedém s normálním C1 inhibitorem, HAE-FXII – hereditární angioedém s mutací genu pro koagulační faktor XII, HAE-HS3ST6 – hereditární angioedém s mutací v genu pro heparansulfát 3-O-sulfotransferázu 6, HAE-KNG1 – hereditární angioedém s mutací genu pro kininogen 1, HAE-MYOF – hereditární angioedém s mutací genu pro myoferlin, HAE-PLG – hereditární angioedém s mutací genu pro plazminogen, HAE-U – hereditární angioedém s nejasnou příčinou (unknown)

Schéma 2. Mechanismus vzniku angioedému u HAE C1-INH a místa inhibičního působení C1 inhibitoru a lanadelumabu (1, 10)



Zkratky: ACE – enzym konvertující angiotensin, C1-INH – C1 inhibitor, DPP-4 – dipeptidylpeptidáza 4, HAE C1-INH – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HMWK – vysokomolekulární kininogen

PŘEHODNOŤTE ZPŮSOB LÉČBY HAE

TAKHZYROTM ▼
lanadelumab subkutánní injekce

Prevence atak pomocí 1 subkutánní injekce každé 2 týdny

Přípravek je indikován k rutinní prevenci atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů 12 let a starších.

Studie HELP je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku TAKHZYRO u 125 pacientů s HAE typu I nebo II (≥12 let věku) po dobu 26 týdnů (6,5 měsíce, kde 1 měsíc byl definován jako 28 dní). Primárním výstupem byla míra atak HAE během léčebného období potvrzených zkoušejícím.¹



Přehodnoťte prevenci:

- **Významné snížení atak od první dávky¹**
 - 87% relativní snížení atak¹⁻³
 - TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny vs. placebo (LS průměrná měsíční míra atak[†]: 0,26 vs. 1,97; p<0,001) (**primární cíl**)
- **Signifikantní snížení závažnosti atak^{1,2}**
 - 83% relativní snížení počtu středně závažných nebo závažných atak HAE pomocí 300 mg přípravku TAKHZYRO každé 2 týdny (LS průměrná měsíční míra atak[†]: 0,20 vs. 1,22 u placebo; p<0,001) (**sekundární cíl**)¹
- **Velký počet pacientů měl nulový počet atak¹**
 - V průběhu celé studie (dny 0–182), mělo 44 % (n=12/27) pacientů užívajících TAKHZYRO 300 mg každé dva týdny nulový počet atak vs. 2 % (n=1/41) pacientů užívajících placebo (**předem specifikovaný ověřovací výstup**)[†]
 - **Téměř 8 z 10 pacientů** – 77 % (n=20/26) užívajících TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny **mělo nulový počet atak po 6 dávkách** (dny 70–182) vs. 3 % (n=1/37) pacientů užívajících placebo.[‡] Předpokládaná doba pro dosažení ustálené koncentrace byla přibližně 70 dní.^{1,2}



Přenastavte dávkování a podávání

- **Jedna subkutánní injekce ve formě předplněné injekční stříkačky každé 2 týdny¹**

Zkrácené informace o léčivém přípravku TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznáme se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

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

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje lanadelumabum 300 mg ve 2 ml roztoku. Pomocné látky: viz SPC. **Indikace:** Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilně bez atak, lze zvažovat snížení dávky na 300 mg každé 4 týdny, zejména u pacientů s nízkou hmotností. Přípravek TAKHZYRO je určen pouze k subkutánnímu (s.c.) podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků je nutno čitelně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. **Hypersenzitivní reakce:** Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce je nutno ihned zastavit aplikaci přípravku TAKHZYRO a zahájit vhodnou léčbu. **Obecné:** Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE. **Interference s testem koagulace:** Lanadelumab může zvyšovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) vzhledem k interakci lanadelumabu s analýzou aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné specializované studie lékových interakcí. Na základě vlastností lanadelumabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické interakce se současně podávanými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce, hypersenzitivita, závratě, makulopapulózní vyrážka, myalgie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při teplotách nižších než 25 °C po jednorázovou dobu 14 dnů, ale nikoli po datu použitelnosti. Po uchování při pokojové teplotě nevracejte přípravek TAKHZYRO do chladničky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 3, Miesian Plaza, 50–58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1340/004–006. **Poslední revize SPC:** 12/2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda email na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

[†]LS průměrná měsíční míra atak, zkoušejícím potvrzené ataky/4 týdny. LS = metoda nejmenších čtverců.

[‡]Tato zjištění mají průzkumný nebo post hoc charakter, a proto jejich potvrzení vyžaduje další šetření.

Reference: 1. TAKHZYRO (lanadelumab) Souhrn údajů o přípravku. Prosinec 2021. 2. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al; for the HELP Investigators. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121. 3. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of DX-2930 to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE – study results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02586805>. Accessed August 8, 2018.

Lanadelumab – základní charakteristika, dávkování a způsob podání

Lanadelumab (Takhzyro®, Takeda) je plně humánní monoklonální protilátka IgG_k, která inhibuje proteolytickou aktivitu plazmatického kalikreinu (6). Kalikrein vyštěpuje bradykinin z vysokomolekulárního kininogenu (HMWK) a zablokováním jeho aktivity tedy dochází ke snížení tvorby mediátoru, jehož nadprodukce hraje hlavní roli v patogenezi angioedémů u pacientů s HAE (1).

Lanadelumab je v současnosti registrován pro preventivní léčbu rekurentních angioedémů u pacientů s hereditárním angioedémem od 12 let věku. Zpočátku je doporučeno aplikovat 300 mg (2 ml) léčiva každé 2 týdny, ale u asymptomatických pacientů lze zvážit prodloužení aplikačního intervalu na 4 týdny. Tato varianta se nabízí zejména u pacientů s nižší tělesnou hmotností. Při vynechání dávky má být další aplikována co nejdříve a aplikační interval se nemá zkracovat na méně než 10 dní (6). SPC určené pro Českou republiku přesně neurčuje, jakým způsobem dávkovací interval prodlužovat. Podle doporučení určených pro Spojené státy a Kanadu se může k prodloužení aplikačního intervalu na 4 týdny přistoupit, pokud je pacient 6 měsíců zcela bez projevů onemocnění (3, 4). Němečtí autoři nicméně publikovali své zkušenosti s postupným prodlužováním aplikačního intervalu vždy o 3 dny, jakmile je pacient bez atak. Tímto způsobem u většiny pacientů dosáhli prodloužení doby mezi podáními jednotlivých dávek minimálně na 30 dní (7).

Lék se podává do podkoží v abdominální oblasti, do stehna nebo zevní strany paže, přičemž zvolená lokalita neovlivňuje vstřebání léčiva. Aplikační místa je doporučeno měnit. SPC připouští možnost autoaplikace léku pacientem nebo jinou proškolenou osobou (6) a v praxi pacienti aplikaci lanadelumabu v domácím prostředí bez problémů zvládají. Jako u ostatních biologických léčiv je doporučeno vždy evidovat šarži podaného léčiva (6).

Lanadelumab – klinické zkušenosti

V preklinických studiích lanadelumab prokázal schopnost vázat se na aktivní místo

kalikreinu a inhibovat kalikrein in vitro. Na zvířecích modelech potom tlumil proteolýzu HMWK mediovanou kalikreinem a byl schopen redukovat tvorbu otoků indukovaných karagenanem (8). Následovaly první klinické studie na zdravých dobrovolnících a na pacientech s hereditárním angioedémem s deficitem C1 inhibitoru, nicméně hlavní prací, která ověřila účinnost lanadelumabu v klinické praxi, byla studie HELP (Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis). Jednalo se o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii, která probíhala v letech 2016 a 2017. V roce 2018 byly publikovány její výsledky (9). Do studie bylo zařazeno celkem 125 pacientů s HAE C1-INH. Ve studii převažovaly ženy (70,4 %) a pacienti bílé rasy (90,4 %) a 113 (90,4 %) ze zařazených pacientů studii také dokončilo. Pacienti byli rozděleni do skupin s placebem a lanadelumabem v poměru 1 : 2. Ti, kteří dostávali lanadelumab, byli dále rozčleněni do tří větví – první dostávala 150 mg lanadelumabu každé 4 týdny, ve druhé dostávali 300 mg lanadelumabu každé 4 týdny a třetí, ve které pacienti dostávali 300 mg každé dva týdny. Ve všech třech větvích s lanadelumabem došlo k významné redukci počtu atak oproti placebu. Zatímco ve větvi s placebem měli pacienti v průměru 1,97 ataky za měsíc, ve větvi léčené lanadelumabem v dávce 150 mg každé 4 týdny to bylo 0,48 ataky, ve větvi s 300 mg lanadelumabu každé 4 týdny to bylo 0,53 ataky měsíčně a pacienti, kteří dostávali 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny, prodělali v průměru 0,26 ataky za měsíc (9). Na základě těchto zkušeností byl již v roce 2018 lanadelumab registrován FDA (Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) (10).

Na studii HELP navázala otevřená extenze (HELP OLE Study), do které přestoupilo 109 pacientů z původní studie HELP a 103 nových (212 pacientů celkem), a 173 z nich ve studii setrvalo 30 a více měsíců. Lanadelumab byl v této studii pacientům pravidelně podáván v dávce 300 mg každé dva týdny. Také zde prokázal lanadelumab vysokou účinnost a průměrné množství atak se u zařazených pacientů snížilo o 87,4 %. V průběhu studie byli pacienti 97,7 % dní zcela bez ataky (11).

Již také proběhla studie hodnotící bezpečnost, plazmatické koncentrace a efektivitu

lanadelumabu u dětí od 2 do 12 let (SPRING), jejíž výsledky zatím nebyly publikovány. Navíc je lanadelumab zkoušen i u hereditárního angioedému bez deficitu C1 inhibitoru, u jiných bradykinem mediovaných angioedémů a také u jiných diagnóz (12).

Nežádoucí účinky lanadelumabu, interakce a aplikace u zvláštních skupin pacientů

Lanadelumab je zpravidla velmi dobře snášen. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou reakce v místě vpichu charakteru bolesti, erytému, indurace nebo hematomu, které obvykle do jednoho dne vymizí. Pozorovány však byly i alergické reakce, závratě, bolesti svalů a elevace alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. U pacientů léčených lanadelumabem také můžeme zaznamenat prodloužení aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), vzhledem k jeho interakci s používanými reakčními činidly. V průběhu podávání lanadelumabu byla popsána tvorba neutralizačních protilátek, které však neměly vliv na klinickou odpověď na léčbu. Studie zaměřené na lékové interakce u lanadelumabu nebyly prováděny, ale vzhledem k mechanismu jeho účinku se ani nepředpokládají. Nepředpokládá se ani možnost předávkování (6).

Jedinou kontraindikací k léčbě lanadelumabem je známá precitlivlost na účinnou látku nebo látky pomocné. U osob starších 65 let ani u jedinců s poruchou funkce ledvin či jater není nutná úprava dávkování. Důležitým faktorem ovlivňujícím clearance je nicméně tělesná hmotnost. Dávka 300 mg 1× za 2 týdny by však měla být efektivní u všech pacientů. U dětí mladších 12 let zatím není použití lanadelumabu oficiálně schváleno (6).

Pro nedostatek zkušeností se nedoporučuje podávat lanadelumab těhotným, i když studie na zvířatech neprokázaly jeho vliv na vývoj plodu. Při kojení mohou v prvních dnech po porodu IgG protilátky přestupovat do mateřského mléka, a proto nelze vyloučit rizika pro kojené dítě. Později již lze použití lanadelumabu u kojících matek zvážit, pokud benefity převažují rizika (6).

Závěr

Podle platných národních i mezinárodních doporučení je aktuálně lanadelumab lékem

první volby v dlouhodobé profylaktické terapii pacientů s HAE C1-INH (2, 5, 4, 5). Použití lanadelumabu u pacientů s hereditárním angioedémem s normálním C1 inhibítorem zmiňují aktuálně pouze doporučení pro léčbu hereditárního angioedému určená pro Spojené státy americké, publikovaná v roce 2020. Zde je lanadelumab doporučován pro profylaktickou léčbu jako lék druhé linie po selhání léčby kyselinou tranexamovou a gestageny (4).

V České republice byl lanadelumab poprvé použit v roce 2019 (10) a od té doby byl nasazen u řady dalších pacientů. Jeho širší využití limituje zejména vysoká cena a chybějící úhrada. Preparát je v současnosti dostupný v režimu mimořádného schvalování dle paragrafu 16 (zákon 48/1997 Sb). Jedná se o předjednaný paragraf 16 na podkladě zvláštní smlouvy mezi plátcí péče a odbornou společností

ČSAKI. V současnosti probíhají jednání ke stanovení úhrady v ČR.

Registrace lanadelumabu pro profylaktickou léčbu hereditárního angioedému nicméně představuje zásadní zlom v preventivní terapii pacientů s HAE C1-INH. Do té doby byly lékem volby atenuované androgeny, jejichž použití je spojené s četnými vedlejšími nežádoucími účinky, a také jejich efektivita není v řadě případů dostatečná.

LITERATURA

1. Sobotková M, Králíčková P et al. Hereditární angioedém. Praha: Current media s.r.o. 2021.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-1596.
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*.

2021;9(1):132-150.

5. Krčmová I. (ed.). Hereditární angioedém (HAE) D 84.1 – charakteristika péče v ČR, update 2020. 2020 [cited 2022-05-04]. Available from: https://www.csaki.cz/dokumenty/HAE_dopor_postup.pdf
6. Souhrn údajů o přípravku Takhzyro. [cited 2022-08-04]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_cs.pdf.
7. Buttgerit T, Vera C, Weller K et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-3751.
8. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D et al. Inhibition of plas-

ma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23596-23608.

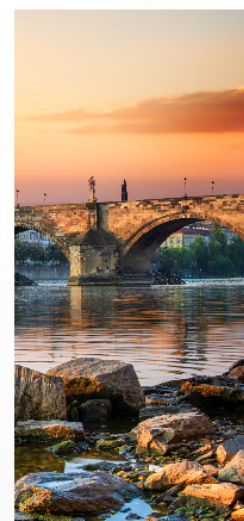
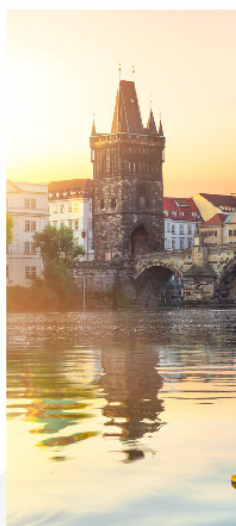
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA et al. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
10. Sobotkova M. Lanadelumab. *Remedia* 2020;30:526-531.
11. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979-990.
12. Databáze klinických studií ClinicalTrials.gov. [cited 2022-08-04]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.



PRAGUE SYMPOSIUM 2022

Polypharmacy and ageing
– highly-individualized, person-centered care

October 19–21, 2022
Prague, Czech Republic
Congress & Wellness Hotel Olšanka



Je možno ovlivnit vznik a průběh infekce covid-19? (Výsledky studie u zdravotníků ve FN Ostrava)

Jaromír Bystroň, Tomáš Balner, Jana Kačorová a spol.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pilotní monocentrická studie vyhodnotila účinek přípravku Imunor na prevenci vzniku onemocnění covid-19 u 51 zdravotních sester ve Fakultní nemocnici Ostrava v období třetí vlny pandemie covidu-19 (varianta delta) v České republice. Primárním cílem studie bylo zjistit, zda pravidelné podávání přípravku Imunor po dobu 1 měsíce, po dobu 2 měsíců a v období 1 měsíc po ukončení podávání přípravku zabrání vzniku infekce SARS-CoV-2 u zdravotních sester pracujících v ambulantních a lůžkových provozech nemocnice v rizikovém prostředí možného kontaktu s pacienty s onemocněním covid-19. Sekundárním cílem studie bylo vyhodnotit, zda při onemocnění covidem-19 bude průběh onemocnění mírnější. Rovněž byla sledována potřeba hospitalizace studijních subjektů pro covid-19 a celková snášenlivost studijního přípravku. Jako kontrolní soubor byl použit soubor ostatních zdravotních sester pracujících ve stejné nemocnici, u kterých bylo v průběhu studie zahájeno očkování proti SARS-CoV-2.

V celém období průběhu studie (po dobu aplikace léčby a následného 1 měsíce po ukončení léčby) došlo pouze u 2 zdravotních sester k lehkému průběhu onemocnění covid-19, které nevyžadovalo hospitalizaci, pacientky byly jen izolovány po 2 týdny v domácím prostředí se symptomatickou léčbou a po 2 týdnech opět nastoupily do plné pracovní zátěže. Statistickou analýzou byl potvrzen statisticky vysoce významný preventivní efekt ($p \leq 0,00001$) po dobu 70 % dnů trvání studie. Ve zbývajících 30 % dnů (kdy byla v pracovní neschopnosti vždy jen 1 sestra) nebylo možno statistickou významnost vyjádřit pro malý počet studijních subjektů.

Klíčová slova: covid-19, dialyzovaný extrakt leukocytů-DLE (Imunor®), prevence, přirozená imunita.

Is it possible to influence the onset and course of COVID-19 infection?

(Results of a study by nurses at the University Hospital Ostrava)

A pilot monocentric study evaluated the effect of Imunor on the prevention of COVID-19 in 51 nurses at the University Hospital Ostrava during the third wave of the COVID-19 pandemic (delta variant) in the Czech Republic. The primary objective of the study was to determine whether regular administration of Imunor for 1 month, 2 months, and 1 month after discontinuation prevented SARS-CoV2 infection in nurses working in outpatient and inpatient settings in high-risk environments, with patients with COVID-19. The secondary objective of the study was to evaluate whether the course of the disease would be milder in COVID-19. The need for hospitalization of study subjects for COVID-19 and the overall tolerability of the study preparation were also monitored. A set of other nurses working at the same hospital who were vaccinated against SARS-Cov2 during the study was used as a control. Throughout the study period (during treatment and 1 month after treatment), only 2 nurses experienced a mild course of COVID-19 disease that did not require hospitalization, patients were only isolated for 2 weeks at home with only symptomatic treatment, and after 2 weeks they returned to full workload. Statistical analysis confirmed a statistically highly significant preventive effect ($p \leq 0.00001$) for 70% of the study days. In the remaining 30% of days (when there was always only 1 nurse on incapacity for work), it was not possible to express statistical significance for a small number of study subjects.

Key words: COVID-19, dialysis leukocyte extract-DLE (Imunor®), prevention, innate immunity.

Úvod

„Na počátku bylo slovo...“ začíná nejrozšířenější kniha na světě – Bible. Na počátku tohoto sdělení byla žádost redakce o kazuistické sdě-

lení s imunologickou tematikou. Nejžhavějším imunologickým tématem současné doby je bezesporu pandemie onemocnění covid-19 a autoři tohoto sdělení se pokusili jako kazuis-

tické sdělení podat „příběh jedné studie“. Takže v tomto sdělení nejde o souhrnnou závěrečnou zprávu (ta je zaslána na SÚKL) ani o původní práci podrobně popisující studii dle příslušných

kritérií (bude publikována v jiném časopise), ale o seznámení s medicínskou i vědecko-administrativně-publikační problematikou provedení studie, která se zaměřuje na prevenci nově vzniklého onemocnění.

Pandemie koronavirové infekce – SARS-CoV-2, která vyvolává onemocnění covid-19, postavila naše zdravotnictví před těžký úkol, jak toto onemocnění zvládnout. Veškeré úsilí bylo zaměřeno na izolaci nakažených a zvládnutí závažných stavů onemocnění, které vyčerpávaly kapacity našich zdravotnických zařízení i samotných zdravotníků. Poněkud opomíjený byl jeden ze základních principů zvládnutí jakýchkoliv chorob – prevence. V tomto směru se prosazovala jen ochrana dýchacích cest rouškami, respirátory a omezení kontaktu mezi lidmi. S nadějí se vzhlíželo k vakcinaci, která se urychleně, překotně vyvíjela a v rekordních časech se dostala do klinické praxe, přestože nebyly doloženy, dle medicíny založené na důkazech, dvojité zaslepené placebo kontrolované studie. Prakticky žádná pozornost nebyla věnována preventivním opatřením zaměřeným na posílení přirozené obranyschopnosti, přestože průběh pandemie jednoznačně naznačoval, že osoby s přirozeně velmi dobře fungující přirozenou imunitou – děti a mladí dospělí nezatížení chronickými chorobami, zvládali onemocnění covid-19 bez nebo s minimální klinickou manifestací. Rovněž četná aktuální odborná literatura poskytovala hlavně přehledové články zabývající se epidemiologií, diagnostikou a léčbou především těžkých stavů vyvolaných infekcí virem SARS-CoV-2 zaplňujících naše nemocniční oddělení a jednotky intenzivní péče (1, 2, 3). Tato literatura se minimálně věnovala dostupným imunomodulačním přípravkům, které mohou příznivě ovlivnit přirozenou lidskou imunitu při kontaktu s virem na počátku případné infekce. Přirozená imunita (dobře fungující bariérová funkce kůže a sliznic a imunokompetentní buňky první linie přirozené imunity) dokáže reagovat na invadující virovou infekci, a pokud není infekční nálož příliš robustní a pokud je imunitní systém v dobré kondici, zvládá tuto infekci běžnými mechanismy přirozené imunity.

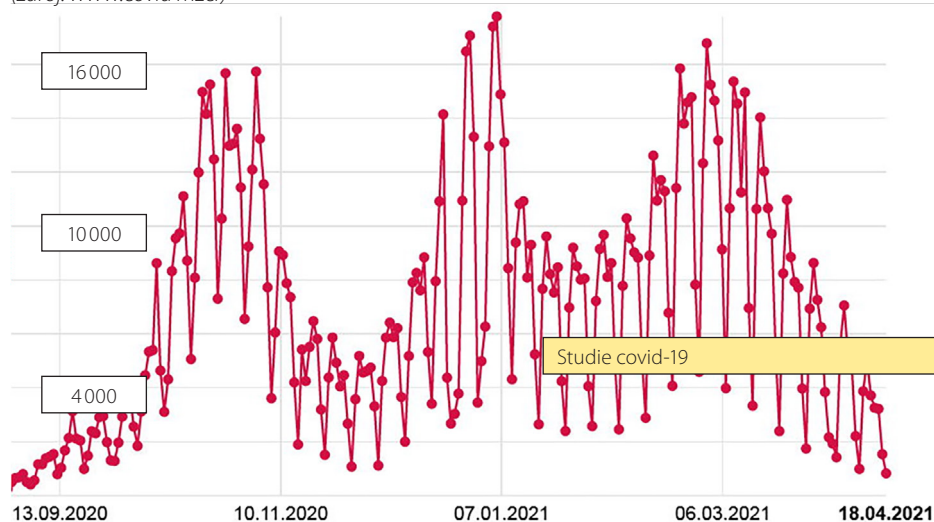
Autor studie vychází z více než 20letých zkušeností s přípravkem Imunor® – publikovaných především v české odborné literatuře (4) – v indikacích recidivujících, převážně virových

infekcí různých systémů – hlavně astmatiků s exacerbacemi navozenými virovými chorobami. Tyto zkušenosti odpovídají i podobným zkušenostem v odborných sděleních publikovaných mimo Českou republiku (5–9).

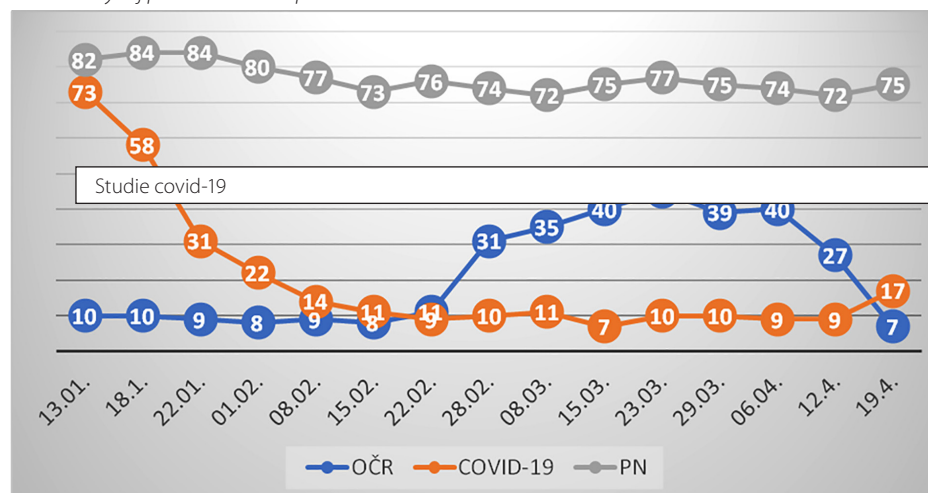
Jedná se o velmi dobře tolerovaný lék, nejsou známy žádné významnější nežádoucí účinky, nemá žádné známé interakce s jinými léčivy.

Studie byla definovaná jako Pilotní monocentrická studie fáze IV hodnotící klinický efekt perorální imunomodulační léčby přípravkem Imunor® v prevenci vzniku onemocnění covid-19. Schválena SÚKL ČR a EK FN Ostrava id. č. protokolu: FNO-Imunor-2020 EudraCT number: 2020-005524-11. Fáze studie: IV. Verze protokolu: Verze 2.0, Datum: 14. 12. 2020. Zadavatel: Fakultní nemocnice Ostrava (FNO), 17. listopadu 1790, Ostrava-Poruba, 708 52, provedení: Oddělení alergologie a klinické imunologie (OAKI) FNO.

Graf 1. Denní přehled nových onemocnění covid-19 v ČR v období studijního sledování (zdroj: www.covid.mzcr)



Graf 2. Vývoj pracovní neschopnosti zdravotních sester ve FN Ostrava



Studijní soubor

Do studie byli vyzváni dobrovolníci z řad zdravotníků FNO, kteří ještě neprodělali onemocnění covid-19 a nebyli ani vakcinováni proti viru SARS-CoV-2. Zařazení byli pouze dobrovolníci, kteří splnili všechna vstupní kritéria a současně žádné z vylučovacích kritérií a podpisem potvrdili informovaný souhlas. Do studie se dobrovolně přihlásilo 54 subjektů. Jednalo se o 3 lékaře a 51 sester. Vzhledem k tomu, že lékaři byli jen tři, nebyli do vyhodnocení zahrnuti. Analyzovány dále jsou tedy pouze zdravotní sestry. Z 51 zúčastněných sester bylo 33 (64,7 %) zařazeno jako ambulantní sestra a 18 (35,3 %) jako sestra u lůžka. Z hlediska pohlaví se jednalo o 50 (98 %) žen a jednoho muže (2 %). Průměrný věk probandů byl 46,5 roku. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami sester podle zařazení.

V tabulkách 1 a 2 jsou uvedeny anamnestické záznamy o poruchách imunitního systému a o chronických onemocněních ve studijním souboru. Podobný rozbor nebyl proveden u kontrolního souboru (všech ostatních sester ve FNO), aby bylo možno srovnat frekvenci výskytu těchto onemocnění v obou souborech, ale chce dokumentovat, že se nejednalo u uměle vybraný soubor pro potřebu studie, ale o dobrovolníky z řad zdravotních sester uznaných pro plnou pracovní schopnost ve zdravotnickém zařízení i s jejich základními chorobami, které jsou účinně léčebně kontrolovány a umožňující jejich plné pracovní zapojení.

Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest před Návštěvou 1 byla zaznamenána u zhruba 12 % sester se zařazením ambulance a u 22 % sester u lůžka. Rozdíl podílu sester s onemocněním není mezi skupinami sester statisticky významný (p -hodnota $\leq 0,09$). S výjimkou 1x uvedené diagnózy CHOPN a v jednom případě ne zcela specifikované dg. RIDC byly všechny ostatní dg asthma bronchiale.

Anamnéza hypertenze před Návštěvou 1 byla zaznamenána u celkem 6 (18,2 %) sester se zařazením ambulance a u 1 (5,5 %) sestry se zařazením u lůžka. Rozdíl podílu sester s onemocněním je mezi skupinami sester statisticky významný (p -hodnota $\leq 0,009$).

Tab. 1. Anamnestické záznamy poruchy imunitního systému u studijního souboru

Diagnózy anamnézy poruchy imunitního systému před Návštěvou 1			
Diagnóza	Zařazení		Celkem
	Ambulance	U lůžka	
Alergická rýma	3	2	5
Alergie		3	3
Asthma bronchiale	4	4	8
Autoimunitní thyreoiditida	1		1
Celiakie	1		1
CHOPN	1		1
Recidivující infekce dýchacích cest (RIDC)		1	1
Revmatoidní artritida		1	1
Selektivní deficit IgA	1		1
Sjögrenův sy		1	1
Suspektní imunodeficit		1	1
Ulcerózní kolitida	1		1
Urtikarie		1	1
Povirový únavový stav		1	1
Celkem	12	15	27

Tab. 2. Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest u studijního souboru

Anamnéza chronického onemocnění dýchacích cest před Návštěvou 1						
Zařazení	Ano		Ne		Celkem	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Ambulance	5	12,1	28	87,9	33	100
U lůžka	5	22,2	13	77,8	18	100
Celkem	10	15,7	41	84,3	51	100

- Anamnéza jiná kardiovaskulární onemocnění před Návštěvou 1 byla zjištěna u 3 (9,1 %) sester se zařazením ambulance. U sester se zařazením u lůžka nebyl potvrzen ani jeden výskyt.
- Anamnéza diabetes mellitus před Návštěvou 1 byla zjištěna u 1 (5,5 %) sestry se zařazením u lůžka. U sester se zařazením ambulance nebyl potvrzen ani jeden výskyt.
- Anamnéza obezita před Návštěvou 1 nebyla zaznamenána u žádné ze studijních sester. Pouze jedna sestra (3,0 %) se zařazením ambulance uvedla, že kouří. Ostatní sestry uvedly, že nekouří.

Výsledky SARS-CoV-2 testování před Návštěvou 1

Jedna sestra (5,5 %) se zařazením u lůžka byla před návštěvou testována, a to RT-PCR testem s negativním výsledkem. Ze sester se zařazením ambulance bylo testováno před první návštěvou 6 sester (18,2 %), a to čtyři RT-PCR testem (tři výsledky byly negativní, jeden byl pozitivní – v době testu bez klinických příznaků onemocnění a v době zahájení studie rovněž bez klinických projevů onemocnění) a dvě sestry antigenními testy, obě s negativním výsledkem.

Kontrolní soubor

Jako kontrolní soubor pro statistické vyhodnocení byly vyhodnoceny všechny ostatní zdravotní sestry FNO, které se neúčastnily klinické studie s Imunorem, tj. 1 534 (stav sester ve FNO k 4. 1. 2021) bez 51 (zařazených do souboru studie s Imunorem) = **1483**. Do této skupiny byly započteny i sestry, které byly na pracovní neschopnosti nebo na OČR z jiných důvodů (bez covidu-19) a byly v domácí izolaci s menším rizikem pandemické nákazy. Od počátku roku 2021 začala ve FN Ostrava intenzivní kampaň na očkování zdravotníků, takže **v kontrolním souboru sester bylo v období leden–duben 2021 – kdy probíhalo studijní sledování – aplikováno 1 250 očkovačích dávek, bez rozlišení typu a počtu dávek u jednotlivých sester. Ve studijním souboru nebyla žádná ze sester v průběhu studijního sledování očkovaná proti SARS-CoV-2 infekci.**

Studijní soubor zdravotních sester se jeví jako reprezentativní, protože se jedná o skupinu zdravotnických pracovníků stejného věkového složení, stejného profesního zařazení, fyzického a psychického zatížení a tím i stejného rizika styku s pacienty s potenciálním výskytem koronavirové infekce.

Tab. 3. Hlášení neúčastí zdravotních sester na pracovištích FNO

Datum	4/I	13/I	18/I	22/I	1/II	8/II	15/II	22/II	28/II	8/III	15/III	23/III	29/III	6/IV	12/IV	19/IV	26/IV	3/V
OČR	2	10	10	9	8	9	8	11	31	35	40	45	39	40	27	7	1	1
Covid-19+	99	73	58	31	22	14	11	9	10	11	7	10	10	9	9	17	16	16
Jiná PN		82	84	84	80	77	73	76	74	72	75	75	74	72	75	75	76	76

Vysvětlivky: OČR: pracovní nepřítomnost pro nespecifikované ošetření člena rodiny, covid-19: pracovní neschopnost pro onemocnění s potvrzením covidu-19, Jiná PN: nespecifikovaná pracovní neschopnost (mimo covid-19+). Celkový počet zdravotních sester ve FNO k 4. 1. 2021: 1534

Pracovní neschopnost při potvrzeném onemocnění covid-19 byla jak ve studijním, tak v kontrolním souboru minimálně 2 týdny. Nemocnost této skupiny pracovníků byla pravidelně sledovaná vedením FNO a přesné aktuální počty pracovní neschopnosti celkové i specifické na onemocnění covid-19 byly pravidelně 1× týdně hlášeny vrchními sestrami jednotlivých oddělení a klinik FNO na pravidelná zasedání Krizového štábu FNO a jsou uvedeny v tabulce 3 a grafu 2.

Cíl klinického hodnocení

Primárním cílem studie bylo zjištění preventivního účinku přípravku Imunor u zdravých dobrovolníků (zdravotníků-lékařů, sester), u kterých se dá předpokládat přechodné sekundární oslabení buněčné přirozené imunity enormním pracovním vytížením a pobytem v prostředí s rizikem kontaktu s pozitivními pacienty s klinickou manifestací onemocnění covid-19 vyžadující pracovní neschopnost případně hospitalizaci a podpůrnou léčbu. Účinnost léčby přípravkem Imunor byla vyhodnocena skrze porovnání četnosti klinicky manifestních subjektů léčených preventivní dávkou Imunoru se souborem zdravotníků bez prevence Imunorem.

Jako sekundární cíle studie byly vyhodnoceny:

- účinnost preventivního podávání Imunoru na závažnost klinických potíží vyvolaných onemocněním covid-19 na základě klinických projevů,
- podíl pacientů, u kterých došlo v průběhu sledování k přechodu do středně těžké formy onemocnění vyžadující hospitalizaci,
- podíl zhoršení pacientů, kteří přešli do těžké formy onemocnění s potřebou podpůrné plicní ventilace,
- doba hospitalizace,
- výskyt nežádoucích příhod.

Po studijních subjektech nebyl vyžadován negativní test na covid-19, protože ani

Tab. 4. Reportované počty dávek podle zařazení sester

Zařazení	Počet dávek podle zařazení sester					
	Čtyři		Osm		Celkem	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Ambulance	3	9,1	30	90,9	33	100
U lůžka	4	22,2	14	77,8	18	100
Celkem	7	13,7	44	86,3	51	100

Lze konstatovat, že statisticky významně převažuje v obou skupinách sester počet dávek 8 (p -hodnota_{max} $\leq 2,7 \times 10^{-8}$).

tento **test nevylučuje, že mohli v dřívějším období prodělat bezpříznakovou nebo minimálně příznakovou formu covidu-19. Negativní PCR test nezaručuje, že mohou prodělat reinfekci nebo rekurenci onemocnění covid-19.**

Bylo požadováno, aby subjekty byly při vstupu do studie zcela bez klinických příznaků, které by mohly nasvědčovat pro aktuální onemocnění covid-19. Primárním cílem studie bylo zjistit, zda podání Imunoru působí preventivně na vznik a závažnost průběhu ať již primoinfekce, či recidivy covidu-19.

Do studie nebyly zařazeny subjekty, u kterých byla použita jakákoliv jiná imunomodulační léčba v průběhu posledního měsíce před vstupem do studie (isoprinosine, bakteriální lyzáty, imunoglobuliny apod.), subjekty s probíhajícím nedostatečně kontrolovaným kardiálním, metabolickým, endokrinologickým, hepatálním, renálním, neurologickým či psychiatrickým onemocněním, u kterých by účast v klinickém hodnocení mohla podle uvážení studijního lékaře představovat dodatečné riziko.

Použitý léčivý přípravek

Imunor® (Imunomedica, a.s.) – v 1 lahvičce: 10 mg transferendi factor suillus. Jedná se o lyofilizovaný ultrafiltrovaný nízkomolekulární (pod 10 000 D) extrakt vepřových leukocytů. Dávka 10 mg obsahuje extrakt z 10^9 vepřových leukocytů.

Dávkování: 1 lahvička roztoku Imunor ráno na lačno p.o. 1× týdně ve 4 (první fáze studie), případně 8 (2 fáze studie) následující

cích týdnech (1, případně 2 originální balení přípravku).

Průběh studie

Po schválení studie příslušnými institucemi (SÚKL, EK FN Ostrava) byl zahájen nábor dobrovolníků z řad zaměstnanců FN Ostrava. Při první návštěvě, která se uskutečnila 14. ledna 2021, byli první zájemci seznámeni s cíli studie, jejím průběhem, zařazovacími a vylučovacími podmínkami a při jejich prostudování a splnění a vyjádření souhlasu podpisem Informovaného souhlasu byli do studie zařazeni a byly jim vydány studijní léky a Deník studijního subjektu, do kterého subjekt zaznamenal své identifikační údaje, případně základní onemocnění a pravidelnou terapii a následně pak veškeré zdravotní změny v průběhu studie včetně případných nežádoucích účinků studijního léku. **Vzhledem k tomu, že se do studie přihlásili jen 3 lékaři, pro statistické vyhodnocení byl použit pouze soubor zdravotních sester (N = 51), který se jeví jako reprezentativní, protože se jedná o skupinu zdravotnických pracovníků stejného věkového složení, stejného profesního zařazení, fyzického a psychického zatížení a tím i stejného rizika styku s pacienty s potenciálním výskytem koronavirové infekce.**

V původním plánu studie bylo zařadit do studie 100 subjektů, které by používaly studijní léčbu po dobu 1 měsíce a další měsíc by byly ještě sledovány po ukončení podávání. Jenže od počátku ledna 2021 byla ve FN Ostrava zahájena masivní kampaň pro očkování proti covidu-19, takže došlo k omezení

náboru, který byl proto ukončen 2. 2. 2021 na konečném počtu účastníků studie 54, kteří absolvovali 1měsíční kúru Imunorem (1 lahvičku 1x týdně po dobu 4 týdnů). Dodatkem studie č. 1 (schváleným SÚKL a EK FNO) byl upraven Protokol studie tak, že 46 subjektů pokračovalo ještě další měsíc (celkem 8 lahviček podaných 1x týdně po dobu 2 měsíců) s následným sledováním po dobu 1 měsíce od ukončení podání poslední dávky studijního léku.

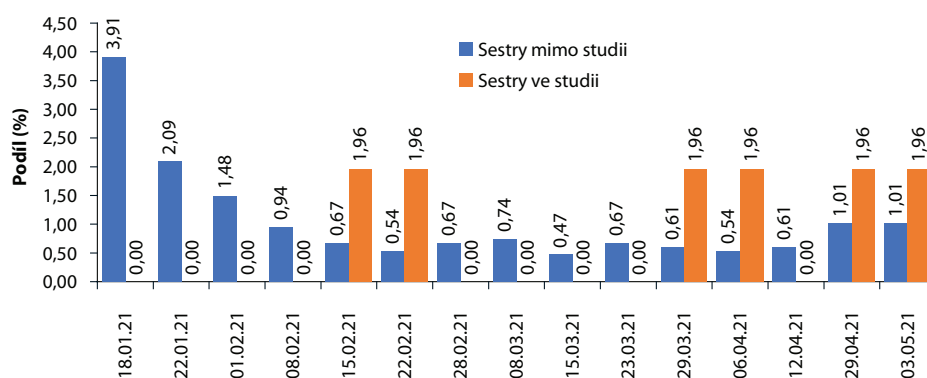
Poslední studijní dávka tak byla podaná 22. 3. 2021. Studijní subjekty zaznamenávaly denní průběh symptomů do Studijního deníku, který po ukončení aplikace studijního léku odevzdaly studijnímu týmu. Čtyři týdny po poslední dávce se studijní subjekty samy dostavily za členy studijního týmu a oznámily průběh zdravotního stavu za poslední 4 týdny, nebo byly telefonicky dotázány na zdravotní stav v průběhu 4 týdnů následujících po poslední dávce studijního léku a subjektem nebo členem studijního týmu byla tato informace zaznamenána do Deníku subjektu. Poslední Deník subjektu byl odevzdán vyplněný a založený do studijní dokumentace 30. 4. 2021.

Výsledky studie

Studie se zúčastnilo 54 subjektů – 3 lékaři, 33 ambulantních sester a 18 sester pracujících na lůžkových odděleních. Zastoupení lékařů není reprezentativní (rychlé zařazování do očkovacích plánů, nechuť účastnit se klinických studií + další různé důvody), proto vedoucí studijního týmu rozhodl nepovažovat za podstatné provádět s touto skupinou statistické vyhodnocení. **Z hlediska statistického vyhodnocení je výhodnější zaměřit se na výsledky v kategorii zdravotních sester (celkem 51 subjektů), která je reprezentativní ve věkovém a profesionálním složení i v časových a rizikových parametrech s kontrolním souborem všech ostatních zdravotních sester ve FNO pracujících ve stejném čase na stejných pracovištích (celkem 1 483), což je poměr studijního a kontrolního souboru 1 : 30.**

- V 1. fázi studie: 51 subjektů se zahájeným podáváním od 14. ledna 2021 do 2. února s dokončením po 4 dávkách mezi 12. únorem a 1. březnem 2021 – **neonemocněl covidem-19 žádný subjekt.**
- Ve 2. fázi studie: 46 subjektů (po vyloučení 3 lékařů ze statistického hodnocení – 43

Graf 3. Podíl sester v PN ve studii a kontrolním souboru



sester navazujících na 1. fázi) se zahájeným podáváním od 14. ledna 2021 do 2. února s dokončením po 8 dávkách mezi 2. březnem – 22. březnem – **1 nemocný subjekt – lehká forma covidu-19.**

- Ve 3. fázi studie 51 subjektů sledovaných 1 měsíc po ukončení podávání 4 nebo 8 dávek onemocněl **1 subjekt 4 týdny po skončení podávání 8 dávek Imunoru lehkou formou covidu-19** (graf 3).
- V grafu 3 je uvedena ještě jedna sestra (třetí sestra ze studijního souboru) s lehkou formou onemocnění covid-19, která však onemocněla až týden po uplynutí měsíční sledovací doby po poslední dávce studijního léku (již mimo protokol studie a nezahrnuta do statistického hodnocení), ale vzhledem k tomu, že studie ještě nebyla v té době uzavřena, je v grafu uvedena).

Diskuze

Jak již bylo zdůrazněno v Úvodu, toto sdělení není souhrnnou závěrečnou zprávou o uskutečněné studii, která byla zaslána SÚKL a bude prezentovaná v odpovídajícím rozsahu v odborné literatuře. Toto sdělení má ambici seznámit čtenářskou veřejnost tohoto časopisu s podstatnými informacemi získanými v této studii. Rádi bychom upozornili na obtížnost časového zvládnutí všech administrativních záležitostí, které řádná studie vyžaduje.

Primární otázkou je, **zda je možno uskutečnit dle podmínek EBM studii zaměřenou na prevenci nově vzniklého onemocnění?**

Především načasovat průběh na období, kdy je epidemie ve svém vrcholu (což u zcela nového onemocnění není jednoduché, protože se nedá dobře odhadnout, zda a kdy se dostaví nová vlna onemocnění a její případný vrchol, ve kterém by se mohl významně

uplatnit preventivní efekt testovaného léku. Při malém počtu nemocných se statistická významnost preventivní léčby špatně prokazuje. V naší studii jsme měli štěstí, že protokol studie jsme měli připraven v době, kdy začínala třetí vlna koronavirové epidemie v ČR (varianta delta) a schvalování studií regulačními autoritami (SÚKL a Etické komise) bylo prováděno přednostně ve zrychlených řízeních (za což vyjadřujeme velký dík).

Rovněž bylo značně **obtížné získání studijního souboru v dostatečném počtu studijních subjektů**, aby byla statistická významnost získaných výsledků, zvláště v době, kdy ostatní populace (hlavně zdravotníci) byla direktivně „tlačena“ do jiných (i když ještě ne zcela potvrzených) preventivních opatření. Plánovali jsme zařadit do studie 100 zdravotníků z FNO, ale od 1. 1. 2021 byla ve zdravotnictví vedena intenzivní kampaň zaměřená na očkování lékařů a sester, takže v této atmosféře se nám podařilo pro naši studii získat jen poloviční počet dobrovolníků.

Dalším problémem je **statistické vyhodnocení a hlavně statistická významnost**. Optimální situace je, když můžeme zvolit dva stejně velké soubory s podobnými charakteristikami (věk, pohlaví, pracovní zařazení apod.), jeden jako studijní a druhý jako kontrolní. Ale v případě, když chceme posoudit preventivní vliv léku, je nutné zvolit jako kontrolní soubor co největší soubor, ve kterém je zachyceno co nejvíce onemocnění, aby ve studijním souboru byl co nejpatrněji (statisticky významně) vidět vliv testovaného léku. Z toho pohledu se nám jako nejvhodnější jevil soubor všech zdravotních sester v jednom zdravotnickém zařízení a počet 1483 se jevil jako dostatečný. Vzhledem k tomu, že jako jediný přesný údaj, který bylo možno hodnotit, byl údaj o nepřítomnosti sestry na

pracovišti z důvodu pracovní neschopnosti pro covid-19, zvolili jsme jej jako nejvýznamnější hodnotící parametr. Tento údaj byl pravidelně 1x týdně hlášen vrchní sestrou oddělení/kliniky na krizový štáb FNO. Údaje hlášené a evidované na jiných institucích (krajská hygienická stanice, oddělení pracovního lékařství...) byly nepoužitelné, protože byly podávány z různých zdrojů (vesměs od různých praktických lékařů nemocných sester) a s různou přesností a pečlivostí. V našem studijním souboru byl přesně dokumentován průběh, délka, rozsah a intenzita případného onemocnění, ale u sester v kontrolním souboru bylo možno přesně dokumentovat jen nepřítomnost v práci pro covid-19. Co bylo pro studijní a kontrolní soubor stejné, byla minimální délka pracovní neschopnosti pro toto onemocnění – 14 dnů. V našem studijním souboru sestry, které onemocněly, byly jen na této nejkratší PN, protože měly lehký průběh a po 2 týdnech byly schopny plné pracovní zátěže. Nemocné sestry v kontrolním souboru mohly mít i delší PN s těžším průběhem, ale to nebylo v našich možnostech ověřit, stejně jako nebylo možno zjistit údaje o případné hospitalizaci sester kontrolního souboru. Proto jako hlavní, přesně dokumentovaný parametr byla zvolena jen nepřítomnost na pracovišti z důvodu PN pro covid-19.

Profesionální statistická analýza byla zaměřena na rozdíl v podílu PN sester v kontrolním a studijním souboru. Z běžného matematického rozboru bylo patrné, že v kontrolním souboru byla zjištěna pracovní neschopnost dvoj-trojnásobná (na 1 sestru studijního souboru 0,078 dnů PN, na 1 sestru kontrolního souboru 0,21 dne PN), ale z profesionálního statistického hlediska bylo nutno konstatovat, že v 70 % hodnocených týdnů (kdy ve studijním souboru nebyla žádná sestra na

PN a v kontrolním souboru se pohybovala na čísle 7–73) byl tento rozdíl vysoce statisticky významný, ale v ostatních 30 % týdnů, kdy byla ve studijním souboru na dvoutýdenní PN jedna sestra s lehkým průběhem, nebylo možno statistickou významnost vyjádřit, protože pro ni byl studijní soubor nedostatečně početný. Je na čtenáři, aby si sám vytvořil názor na preventivní efekt podání přípravku, protože statistické údaje jsou jen „suchá čísla“, která nezohledňují poskytnuté hodnoty v souvislostech času, prostředí, nálady ve společnosti apod.

Závěry studie

Potvrdil se primární cíl studie – v průběhu podávání přípravku Imunor došlo ve srovnání s kontrolním souborem ke snížené nemocnosti – čerpání pracovní neschopnosti – pro onemocnění covid-19. **Statistickou analýzou byl potvrzen statisticky vysoce významný preventivní efekt** ($p \leq 0,00001$) po dobu 70 % dnů trvání studie. Ve zbývajících 30 % dnů (kdy byla na pracovní neschopnosti vždy jen 1 sestra) nebylo možno statistickou významnost vyjádřit pro malý počet studijních subjektů.

Byla potvrzena i snížená četnost onemocnění covid-19 ve srovnání s kontrolním souborem 1 měsíc po ukončení podávání přípravku Imunor.

U žádného ze studijních subjektů s podáváním přípravku Imunor nedošlo k rozvoji středně těžké či těžké formy onemocnění covid-19, která by vyžadovala hospitalizaci či náročnější ošetření pro koronavirové onemocnění v průběhu podávání přípravku ani 1 měsíc po ukončení podávání.

Při výskytu onemocnění covid-19 v rodině studijního subjektu, který onemocněl lehkou formou covidu-19, byl průběh onemocnění co-

vid-19 výrazně mírnější než u partnera (manžela stejné věkové kategorie), který prodělal těžkou koronavirovou pneumonií vyžadující ošetření na JIP s podpurným dýcháním.

Výjimečné onemocnění covid-19 u studijního subjektu měsíc po ukončení léčeného podání přípravku Imunor (mimo protokol Studie) bylo jen lehkého rázu vyžadující jen běžnou domácí symptomatickou léčbu a pracovní neschopnost bez potřeby hospitalizace – nebylo do statistického hodnocení zařazeno.

Nebyla zaznamenána žádná závažná nežádoucí reakce po podání přípravku Imunor. Všeobecně byl velmi dobře tolerován, u žádného subjektu studie nemusela být léčba ukončena nebo přerušena.

Doporučení vyplývající ze studie

Vzhledem k získaným výsledkům doporučují autoři studie iniciovat výrobcem rozšíření indikačního spektra přípravku Imunor nejen na léčbu, ale **i na preventivní použití u pacientů s laboratorně nebo klinicky se manifestujícím oslabením buněčné imunity.**

Iniciovat výrobcem **rozšíření možnosti preskripce přípravku Imunor i na praktické lékaře v rozsahu současných indikací rozšířených o výše uvedené preventivní použití.**

Zvážit rozsáhlejší studii zaměřenou na prevenci jiných epidemicky se vyskytujících infekcí v definovaných skupinách (rodinných, pracovních) (např. u chřipky či jiných epidemiologicky závažných akutních virových infekcí).

Prohlášení o střetu zájmů

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

1. Majumder J, Minko T. Recent developments in therapeutic and diagnostic approaches to COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23(1):14. Published online 2021 January 5th. doi: 10.1208 / s12248-020-00532-2 PMID: PMC7784226 PMID: 33400058.
2. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* September 2020;508:254-266. Published online 2020 May 29. doi: 10.1016 / j.cca.2020.05.044 PMID: PMC7256510 PMID: 324740.
3. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med.* 2020;10(3):80. Published online 2020 Aug 5.

4. Bystroň J. Transfer faktory současné místo v klinické praxi. *ALERGIE* 2015;17(2):137-141.
5. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil AV, Del Río-Navarro BE, Estrada-Cardona A, Gereda JE, Luna-Pech JA, Navarrete-Rodríguez EM, Onuma-Takane E, Pozo-Beltrán CF, Rojo-Gutiérrez MI. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J.* 2020;13(11):100476. Published online 2020 Oct 9.
6. Li Ch, Huang L, Wang Y, Li X, Liang S, Zheng Y. Preparation and properties of the specific anti-influenza virus transfer factor. *Head Face Med.* 2010;6:22. Published online 2010 Sep 13.

7. Gutová V, Hanzlíková J, Panžner P. Imunor v léčbě dětí s recidivujícími respiračními infekty. *Klinická imunologie a alergologie.* Bratislava, BONUS: 2004;14(3):11-13.
8. Bystroň J, Petrů V, Kopecská K, Richterová I. Vliv dialyzovaného extraktu vepřových leukocytů – Imunoru na klinický stav a základní laboratorní parametry imunity pacientů s recidivujícími či chronickými infekcemi. *Alergie.* 2007;9(1):61-66. ISSN: 1212-3536; 1212-687X (elektronická verze).
9. Jeseňák M, Rennerová Z, Bánovčin P, et al. Recidivující infekce dýchacích cest a imunomodulácia u detí. *Eds. Aeskulap, Mladá fronta (Praha).* 2012.

Analýza nákladové efektivity biologických léčiv v léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy z perspektivy poskytovatele zdravotních služeb

Jaroslav Duda

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

Úvod: Psoriáza (lupénka) patří mezi chronická onemocnění s řadou významných komorbidit a často s velmi výrazným dopadem na kvalitu života pacientů. V poslední době vstoupilo na trh poměrně velké množství přípravků biologické léčby s výrazným účinkem, oproti systémové konvenční léčbě jsou ale také výrazně dražší. V kontextu publikovaného dlouhého období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR, systému zdravotní péče a limitovaných nákladů centrových léčiv je nutno již na úrovni poskytovatele této zdravotní péče vynaložit co nejvyšší úsilí efektivního vynaložení finančních prostředků a zprostředkování vysoce účinné léčby co nejvyššímu počtu pacientů.

Metoda: Při modelově nastavené výši jednotkových cen balení přípravků dle maximálních úhrad v ČR v roce 2021, fiktivně nastavené výši bonusů jen u dvou vybraných přípravků (jedná se o modelový příklad neodrážející reálný stav obchodní politiky ve FN Olomouc) a podmínek úhrad přípravků biologické léčby psoriázy v ČR v roce 2021 byla provedena analýza nákladové efektivity (CEA) ve vybraném parametru účinnosti PASI 100. Analýza byla provedena a zpracována interaktivním způsobem v softwaru Excel do grafické podoby výstupů zejména v podobě forest plot grafů (v parametrech CER a ICER) a ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií efektivnosti.

Výsledky: Rozdíly v nákladové efektivitě jednotlivých přípravků dle bodových hodnot parametrů CER a ICER jsou až několika-násobné. Při zohlednění 95 % intervalů spolehlivosti jsou některé rozdíly mezi přípravky i statisticky významné. Při nákladově nejefektivnější posloupnosti léčby na postupně účinnější přípravek u jednoho pacienta během indukční doby léčby můžeme na základě takto ušetřených nákladů nově zahájit indukční léčbu méně účinným biologikem u dvou pacientů navíc než při použití v pořadí druhé nákladově efektivní posloupnosti eskalace léčby.

Závěr: Analýza nákladové efektivity (CEA) biologických léčiv v léčbě psoriázy na úrovni poskytovatele zdravotních služeb má velký potenciál při úsilí maximálně zefektivnit léčbu při limitovaných finančních prostředcích či při úsilí zprostředkovat při stejných limitacích účinnou léčbu dalším pacientům navíc.

Klíčová slova: psoriáza, analýza nákladové efektivity, CEA – biologická léčba, poskytovatel zdravotních služeb.

Cost-effectiveness analysis of biological drugs in treating moderate to severe plaque psoriasis from the perspective of a health service provider

Introduction: Psoriasis is a chronic disease with a number of significant comorbidities, often having a very substantial impact on the quality of life of patients. Recently, a relatively high number of biological therapy agents have been introduced to the market; however, compared to systemic conventional treatment, they are much more expensive. In the context of a reported long period of inadequate treatment of psoriasis patients in the Czech Republic, system of health care, and limited costs for medicines used in specialized centres, every effort must be made at the very level of the health care provider to spend financial resources effectively and provide highly effective treatment to as many patients as possible.

Method: With a model-based amount of unit prices of product packages according to the maximum payments in the Czech Republic in 2021, a fictitiously set amount of bonuses in two selected products only (a model example not reflecting the reality of trade policy in the Olomouc University Hospital), and conditions for reimbursement of biological agents for psoriasis treatment in the Czech

Republic in 2021, a cost-effectiveness analysis (CEA) was performed for the selected efficacy parameter of PASI 100. The analysis was performed and processed in an interactive way in Excel software into a graphical form, particularly in the form of forest plot graphs (in CER and ICER parameters) and a two-dimensional graph (cost vs. effectiveness) with effectiveness lines being indicated.

Results: There are as much as several-fold differences in the cost-effectiveness of individual products according to the CER and ICER parameter values. When taking into account 95% confidence intervals, some differences between the products are even statistically significant. In the case of the most cost-effective sequence of treatment to a gradually more effective drug in a single patient during the induction phase of treatment, induction treatment with a less effective biological drug can be newly initiated, based on such cost savings, in two more patients than when using the second most cost-effective sequence of treatment escalation.

Conclusion: A cost-effectiveness analysis (CEA) of biological drugs for the treatment of psoriasis at the level of a health service provider has great potential in the effort to maximize the effectiveness of treatment with limited financial resources or in the effort to provide, with the same limitations, effective treatment to additional patients.

Key words: psoriasis, cost-effectiveness analysis, CEA, biological therapy, health service provider.

Úvod

Psoriáza (lupénka) je chronickým zánětlivým onemocněním s typickými kožními příznaky. Zařazujeme ji do skupiny imunitně podmíněných chorob. Z etiopatogenetického hlediska je psoriáza nahlížena nejen jako čistě kožní choroba, ale spíše jako systémová nemoc (1). Celosvětově se prevalence psoriázy pohybuje mezi 0,5–11,4 % u dospělých a 0–1,4 % u dětí. Prevalence se zvyšuje s rostoucí geografickou vzdáleností od rovníku (5). Dle NZIS reportu (14) bylo v roce 2017 dispenzarizováno pro psoriázu v ČR celkem 97 450 pacientů. Celkový počet pacientů v ČR ale může být až 300 000, je to dáno i složitostí přesného určení diagnózy (16). Uvádí se (12, 15), že přibližně 70–80 % pacientů s ložiskovou psoriázou (viz níže) má mírnou formu onemocnění zvladatelnou lokální léčbou.

Základním projevem lupénky je lehce vyvýšená, ohraničená papula červené barvy, která je pokryta snadno odlučitelnými stříbřitými šupinami (1).

Hyperproliferace pokožky u pacientů s lupénkou je charakterizována zejména zrychlenou obnovou epidermis (4 dny u lupénky vs. 27 dní u normální kůže). Psoriatická kůže má také abnormální diferenciaci keratinocytů projevující se odlišnými poměry jednotlivých typů keratinů oproti zdravé kůži. Hlavními klinickými typy psoriázy jsou:

- chronická ložisková (plaková) psoriáza (je nejčastější formou, tvoří 55–79 % případů),
- psoriáza guttata,
- pustulární psoriáza a
- erythrodermická psoriáza (5).

Pacienti s lupénkou mají také často různé komorbidit, např.: psoriatická artritida (může být až u 30 % pacientů s lupénkou), deprese (až u 10 % pacientů), metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, chronická renální insuficience (u středně těžké až těžké psoriázy), oční projevy (např. blefaritida, konjunktivitida, uveitida) (5, 6).

Lupénka je geneticky podmíněným onemocněním, dalšími rizikovými faktory jsou některé vlivy životního prostředí a životního stylu (např.: kouření, obezita, užívání alkoholu, některé léky). V minulosti byla lupénka vnímána jako onemocnění způsobené hyperproliferací, nyní je chápána jako komplexní onemocnění se složitou interakcí (řízenou cytokiny – např.: TNF α , IL-12, IL-17, IL-22, IL-23) mezi buňkami imunitního systému (zejména dendritickými buňkami a T-lymfocyty) a keratinocyty (1, 5, 7).

Ke zhodnocení závažnosti psoriázy se používají nejčastěji následující skórovací systémy (8, 10, 15) – první tři (níže uvedené) jsou hodnoceny zdravotnickými pracovníky, poslední je hodnocen pacientem:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index), hodnota se pohybuje od 0 do 72, hod-

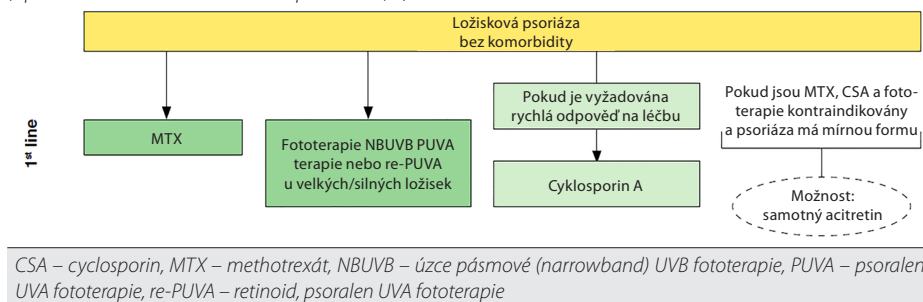
nota nad 10 znamená středně těžkou až těžkou psoriázu, nad 20 pak velmi těžkou psoriázu,

- BSA (Body Surface Area), hodnota nad 10 % znamená závažnou psoriázu,
- PGA (Physician Global Assessment), hodnota se obvykle pohybuje od 0 do 7, případně do 6 či 5, hodnota 3 a více znamená obvykle středně těžkou až těžkou psoriázu,
- DLQI (Dermatology Life Quality Index), hodnota se pohybuje od 0 do 30, hodnota vyšší než 5 znamená střední vliv na kvalitu života, hodnota nad 10 pak velký dopad psoriázy na kvalitu života pacienta.

Skóre PASI se také používá jako parametr odezvy na léčbu (9) – v tomto případě se pak hodnota uvádí jako procentuální míra odezvy (např. PASI 75 znamená dosažení 75 % nebo větší redukce vstupního PASI skóre před léčbou, PASI 100 znamená dosažení kompletního vyléčení kožních projevů). Dosažení PGA 0/1 se také často používá jako parametr úspěšné léčby (10).

U mírných forem lupénky se obvykle léčba zahajuje lokálními prostředky (např.

Obr. 1. Algoritmus 1. liniové léčby středně těžké až těžké ložiskové (plakové) psoriázy bez komorbidit (upraveno dle francouzského doporučení (11))



kortikosteroidy, deriváty vitamínu D3, dehty, ichtamol, cignolin), u středně těžké až těžké lupénky se volí světlo léčba (NBUVB, PUVA či re-PUVA) nebo systémová léčba s event. kombinací lokální terapie (8) – viz obrázek č. 1. Systémovou léčbu je možno rozdělit na (7, 10):

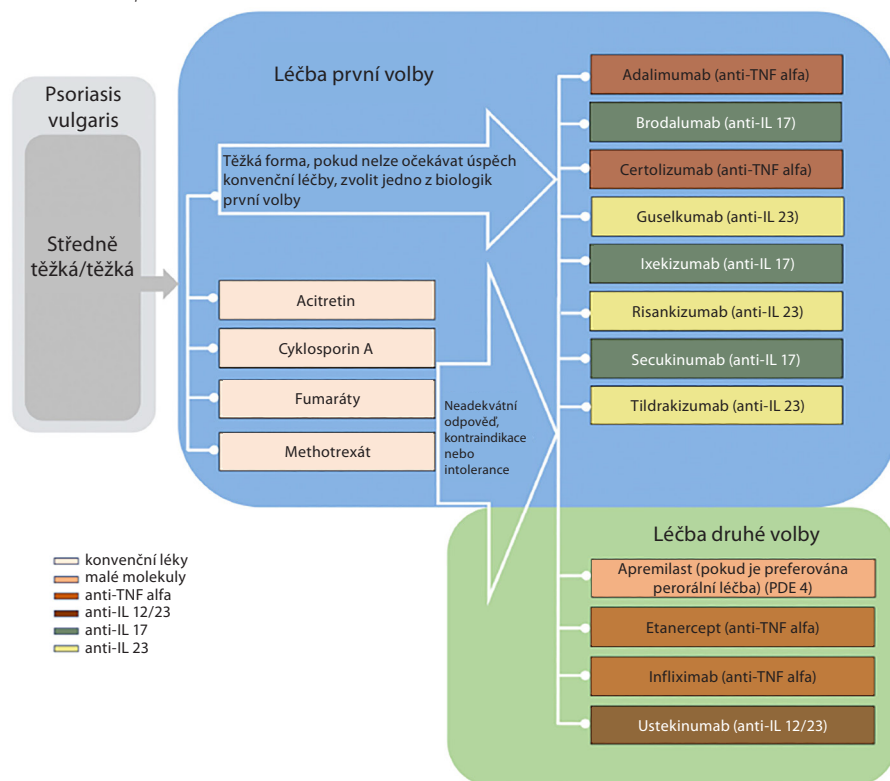
- konvenční (např. cyclosporin, methotrexát, acitretin),
- cílenou prostřednictvím „malých molekul“ (např. inhibitor PDE4 (např. apremilast), inhibitory JAK (např. deucravacitinib, tofacitinib)),
- cílenou prostřednictvím biologických léčiv (aktuálně: anti-TNFα, anti-IL 12/23, anti-IL 17 a anti-IL 23 přípravky).

Dle doporučení EuroGuiDerm skupiny (10) je možno nyní zahájit léčbu těžké psoriázy již tzv. „prvolinií“ biologiky, pokud lze předpokládat nedostatečný efekt konvenční systémové léčby – viz obrázek č. 2.

K obrázku č. 2 je nutno připojit vysvětlení, že apremilast není (k datu 18. 9. 2021) v ČR na psoriázu hrazen (4) a dle úhradových podmínek v ČR (k datu 18. 9. 2021) nelze u samotné psoriázy biologika, bez splnění níže uvedených podmínek, použít jako 1. linii systémové léčby (4) – je možno je použít v léčbě psoriázy s PASI více než 10 u dospělých až kde nelze použít dva z následujících způsobů konvenční systémové léčby: acitretin, methotrexát, cyclosporin nebo fototerapii (PUVA či NBUVB) z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Podmínky ukončení léčby nebo přímé převedení na další biologikum (kromě ukončení z důvodu nežádoucího účinku) jsou v ČR následující (4): nedosažení hodnoty PASI 50 (pro anti-TNFα a ustekinumab) či PASI 75 (pro anti-IL 17 a anti-IL 23) po 16 týdnech léčby (jen u etanerceptu už po 12 týdnech) nebo poklesu účinnosti zavedené léčby pod PASI 50 nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI ≥ 5.

Přípravky anti-IL 12/23, anti-IL 17 a anti-IL 23 lze v ČR použít také jako přípravky následné linie biologické léčby psoriázy s PASI více než 10 u dospělých (4) za podmínek, že nedošlo k dosažení hodnoty PASI 50 po 3 resp. 4 měsících (podle druhu přípravku) předchozí biologické léčby; nebo došlo k poklesu účinnosti zavedené biologické léčby pod PASI 50

Obr. 2. Přehled léčebných možností středně těžké až těžké ložiskové (plakové) psoriázy (upraveno dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10))



Pozn. fototerapie není v tomto doporučení řešena, proto není uvedena

Obr. 3. Evidence pro použití konkrétní systémové léčby u psoriázy při různých klinických podmínkách (upraveno dle belgického doporučení (31))

	ACITR	CYCLO	MTX	FUM	APR	IFX	ETA	ADA	CERT	UST	GUS	RIS	TIL	SECU	IXE	BRO
Dětský věk	A	A	A	C	C	C	A	A	NA	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Adolescence	A	A	A	C	B	A	A	A	C	A	C	C	C	C	C	C
Stáří	A	A	A	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	A	B	B
Těhotenství/laktace	A	B	B	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C
Deprese	C	C	B	B	A	B	A	A	NA	A	A	C	NA	A	A	A
Metabolický syndrom	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Dyslipidemie	A	A	A	C	A	A	A	A	C	A	NA	NA	A	A	A	NA
Diabetes/inzulínová rezistence	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Obezita	C	B	B	B	A	A	A	A	NA	A	A	A	A	A	A	A
Hypertenze	C	A	B	C	A	C	C	C	NA	A	NA	NA	A	C	C	NA
Nealkoholická steatóza jater	C	B	A	NA	A	C	C	C	NA	A	NA	NA	NA	C	NA	NA
Postižení nehtů	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA	A	A	A
Pustulární forma	C	C	C	NA	NA	C	C	C	NA	C	C	C	NA	C	C	C
Erytrodermická forma	B	B	C	NA	NA	B	C	C	NA	C	C	NA	NA	C	C	C
Účinnost v biologickém experimentu	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Vysazení a nové nasazení	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
Změna na biosimilar	NA	NA	NA	NA	NA	B	B	B	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Úroveň důkazu: A (vysoká), B (střední), C (nízká)

Výsledky studií: 1. Zelená: zachovaná účinnost bez zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 2. Žlutá: nízké riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 3. Oranžová: střední riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit; 4. Červená: významné riziko snížené účinnosti a/nebo omezené riziko zvýšených nežádoucích účinků nebo zhoršení komorbidit

ACIT – acitretin, ADA – adalimumab, APR – apremilast, BROD – brodalumab, CERT – certolizumab pegol, CYCLO – cyclosporin, ETA – etanercept, GUS – guselkumab, IFX – infliximab, IXE – ixekizumab, RIS – risankizumab, SEC – secukinumab, TIL – tildrakizumab, UST – ustekinumab

nebo při účinnosti v intervalu PASI 50–75, je-li současně hodnota DLQI ≥ 5; nebo je kontraindikována jiná biologická léčba, nebo je předchozí biologická léčba ukončena z důvodu nežádoucího účinku.

Anti-TNFα přípravky a také secukinumab s ixekizumabem jsou v ČR navíc k datu 18. 9. 2021 hrazeny (4) u dospělých pacientů s psoriázou s PASI více než 10, kteří mají současně aktivní psoriatickou artropatii, kde nelze použít methotrexát z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace. Ustekinumab a guselkumab lze dle SPC k datu 18. 9. 2021 (4) také použít u pacientů

s psoriázou a současnou aktivní psoriatickou artropatií, tato možnost je ovšem bez explicitního vyjádření v podmínkách úhrady daného přípravku v ČR.

K 31. 12. 2020 bylo biologickou či cílenou léčbou na psoriázu v ČR léčeno celkem 2474 pacientů, v roce 2020 svou první biologickou či cílenou léčbu zahájilo celkem 366 pacientů (35).

Vzhledem k širokému portfoliu přípravků biologické léčby, které lze v ČR u středně těžké až těžké psoriázy (dále jen „psoriáza“) použít, a také vzhledem ke skutečnosti, že jejich cena je vyšší než u konvenčních přípravků, a že jejich předepisování je vázáno na centra specializo-

vané péče, byly pro naše hodnocení nákladové efektivity vybrány jen samotné přípravky biologické léčby. Perspektiva poskytovatele zdravotních služeb byla vybrána z důvodu odlišně používané metodiky pro farmakoekonomické analýzy prováděné SUKLEM (to je perspektiva plátce pojistného) (12), maximální výše úhrady přípravku stanovená SUKLEM také může převyšovat reálné ceny u konkrétního poskytovatele z důvodu např. individuálně dohodnutých bonusů spadajících pod obchodní tajemství (13). Přípravky biologické léčby účtuje jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou (4), tato centra specializované péče mají také úhradovou vyhláškou stanovený omezený roční rozpočet (13).

Cílem naší práce je ověřit hypotézu, že námi zvolený model analýzy nákladové efektivity biologických léčiv indikovaných a hrazených u psoriázy (v kontextu modelovaných cen a bonusů poskytovatele zdravotní péče) dokáže jasně kvantifikovat efektivitu vynaložených limitovaných finančních prostředků a umožní vytvořit návrh algoritmu eskalace léčby s cílem umožnit co nejefektivnější léčbu co největšímu počtu pacientů při limitovaných nákladech.

Metodika

Pro farmakoekonomické hodnocení biologické léčby psoriázy byla vybrána analýza nákladové efektivity (dále jen „CEA“) (18). Pro vzájemné srovnání efektu léčby jednotlivých přípravků byl vybrán parametr PASI 100, a to zvlášť po indukční době (10–16 týdnů dle přípravku) a zvlášť po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů dle přípravku) na základě výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím síťové metaanalýzy (dále jen „NMA“), včetně uvedených 95 % intervalů spolehlivosti (dále jen „95 % CI“) (3). Pro etanercept po indukční době v dávce 100 mg týdně po dobu 12 týdnů byla použita hodnota PASI 100 na základě výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím jiné NMA (2). Pro nedostupnost dat o účinnosti certolizumabu a infliximabu po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů) v hledaných NMA byly u těchto přípravků převzaty pro účely této analýzy hodnoty z PASI 100 dosažené po indukční době – limitace tohoto předpokladu jsou uvedeny níže v části Diskuze. Ačkoliv pod-

mínky úhrady u přípravků biologické léčby v ČR (4) jsou dány dosažením hodnoty PASI 50 či 75, byl pro tuto CEA vybrán jen parametr PASI 100 – důvody pro jeho výběr a limitace jsou uvedeny níže v části Diskuze.

Srovnání účinností jednotlivých přípravků v parametru PASI 100 (zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém užívání) byly zpracovány do podoby forest plot grafů (21) v parametru number needed to treat (dále jen „NNT“) (20) pro PASI 100, a to včetně 95 % CI. Jako doplnění výsledků z výše uvedených NMA byl také zpracován přehled celkového počtu pacientů nasazených na dané biologikum jako 1., 2. či 3. volba a vypočítána % z pacientů nasazených, kteří byli převedeni na další biologikum, resp. ukončili léčbu na daném biologiku, a to z dat Kožní kliniky FN Olomouc od roku 2016 do 27. 8. 2021.

Ceny za jednotkové balení přípravků byly pro účely modelace této CEA vzaty z hodnot maximálních úhrad stanovených SÚKLEM k 18. 9. 2021 (4), dále jsme pro účely modelace použili jen pro přípravky Zessly a Hyrimoz fiktivní bonus ve výši 30 % (jedná se o modelový příklad snížení ceny na základě dohody mezi výrobcem a nemocnicí neodrážející současný stav!). Jako jednotková balení přípravků byla použita balení registrovaná, hrazená a obchodovaná v ČR k 18. 9. 2021 (4). Pro jednotlivé přípravky byly spočítány celkové ceny za léčbu za indukční dobu (tj. prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za prvních 12 týdnů)), a to z důvodu nutnosti zhodnocení dosažení určité míry procentuálního PASI po ukončení indukční doby jako podmínka další úhrady dle podmínek stanovených SUKLEM (viz výše). Celková cena za léčbu jednotlivými přípravky byla spočítána také zvlášť po dlouhodobém užívání (tj. za rok léčby (52 týdnů), a to při dávkování zachovaném v udržovacím režimu po celou tuto dobu).

Dávkování použité pro výpočet cen bylo vzato z doporučení v SPC (4) jednotlivých přípravků a dle korespondujících dat o účinnosti (2, 3), v případě níže uvedených přípravků s více možnostmi bylo použito následující dávkování:

- Stelara (zvolena jen dávka 45 mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky v ČR jen pro 45 mg),
- Enbrel (zvoleno vyšší indukční dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, protože jeho

účinnost (dle parametru PASI 100) je téměř 2× vyšší než u nižšího dávkování 50 mg týdně),

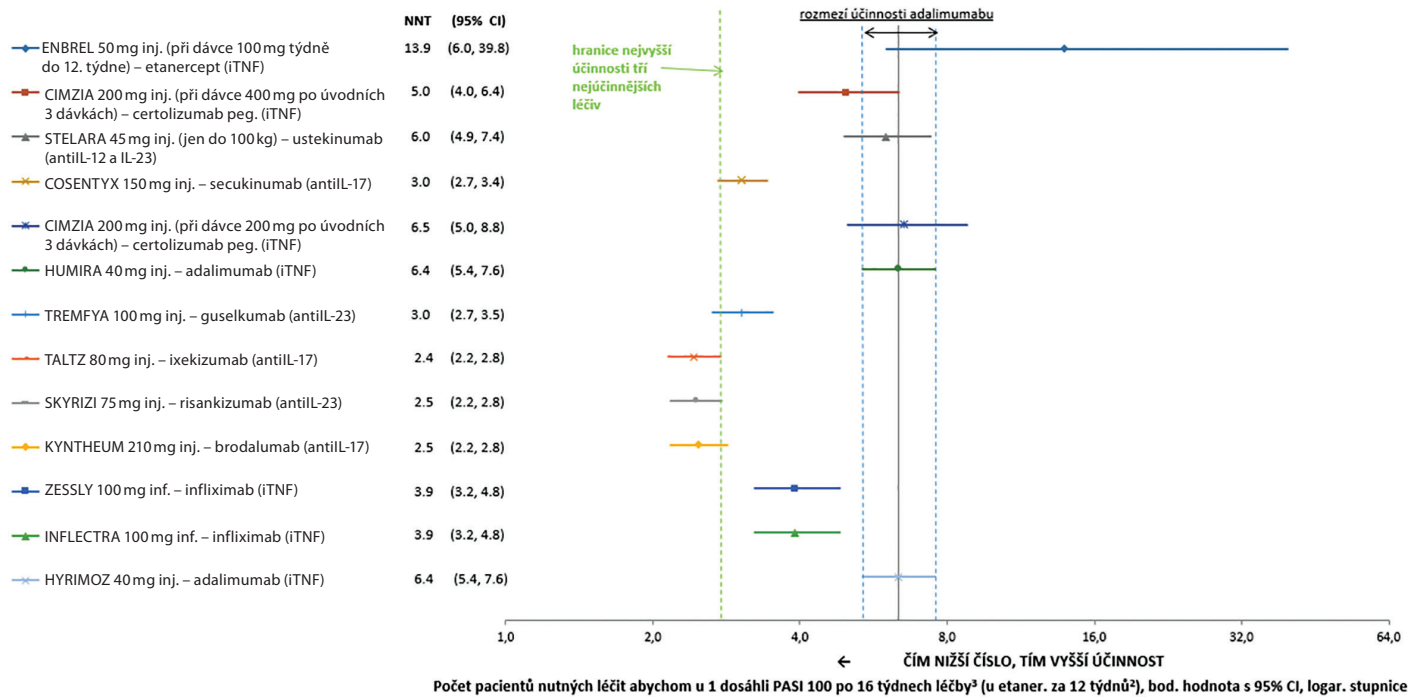
- Cimzia (zvoleny obě varianty dávkování, tj. 200 mg nebo 400 mg po úvodních 3 dávkách),
- Humira a Hyrimoz (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden),
- Inflectra a Zessly (zvolena 70 kg hmotnost pacienta pro výpočet dávky 5 mg/kg a také za předpokladu umožnění dělení dávek z jedné lahvičky přípravku).

Výsledky CEA byly zpracovány v softwaru Excel do podoby forest plot grafů (21) v parametrech CER (23) a ICER (18) včetně 95 % CI dle PASI 100, a to zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém užívání. Výsledky CEA (jen bodové hodnoty) byly společně jak po indukční době, tak po dlouhodobém užívání také zobrazeny ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivity (24), a to zvlášť pro indukční dobu a zvlášť pro dlouhodobé užívání s výjimkou přípravků obsahujících infliximab – to pro jeho specifické postavení mezi biologiky (tj. podávání formou i. v. infuze a nejvyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků – viz výše). Všechny výše uvedené grafy korespondují v softwaru Excel s příslušnou tabulkou jednotkových cen přípravků a event. bonusů. To umožňuje bezprostřední interaktivitu a grafickou vizualizaci při jakékoliv změně vstupních proměnných (tj. jednotkové ceny, bonusy, údaj o účinnosti, případně doplnění nového přípravku). Na základě těchto výsledků byl závěrem navržen algoritmus doporučených linií jednotlivých biologik jak pro pacienty jen s plakovou psoriázou, tak pro pacienty se současně aktivní psoriatickou artropatií a jednotlivé přípravky byly také srovnány navíc z hlediska výhod vs. nevýhod dle klinických (2, 3, 4, 15, 19) a farmakokineticko-dynamických parametrů (4, 25).

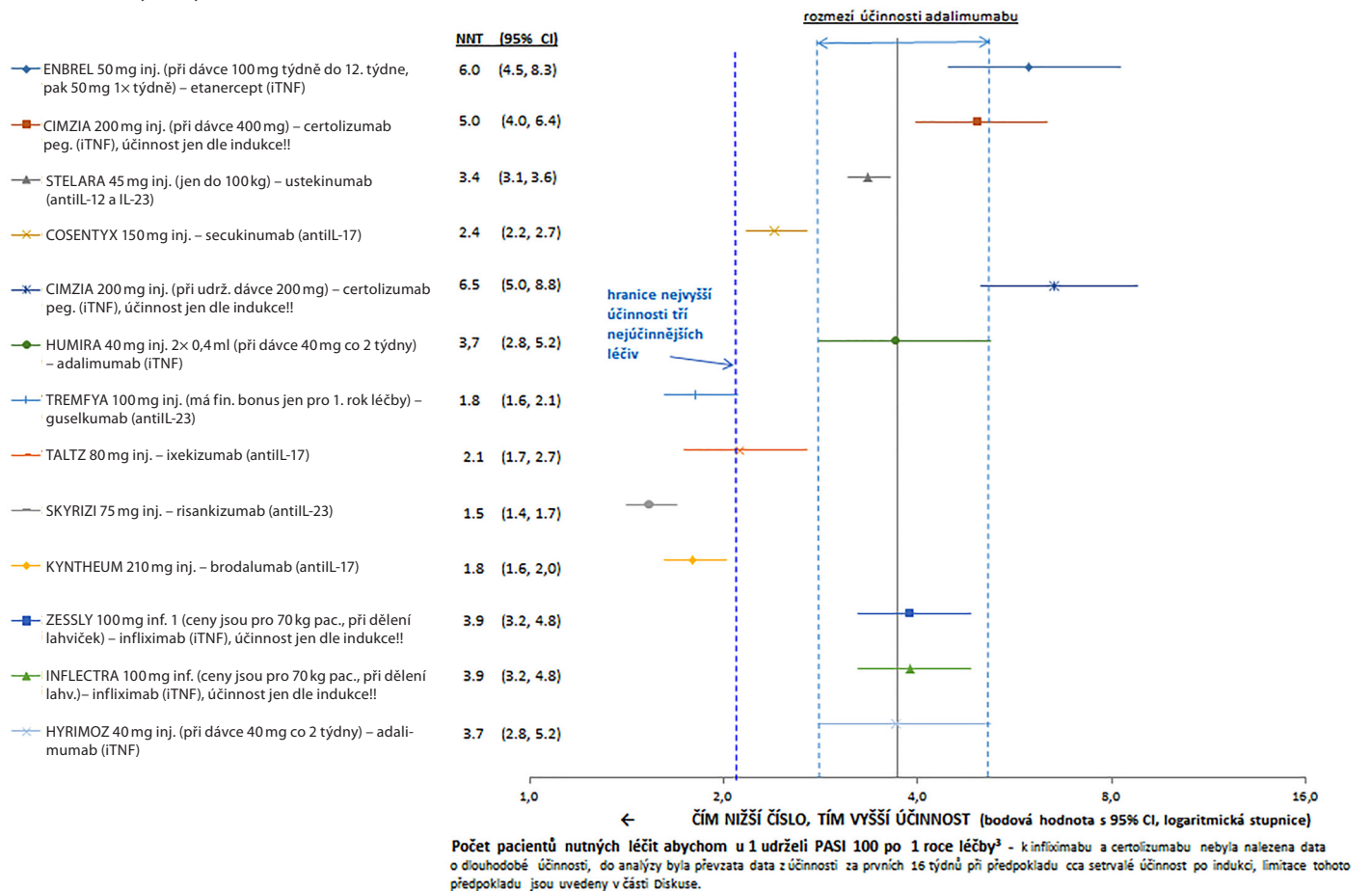
Výsledky

Jako nejúčinnější biologika v parametru PASI 100 po indukční době jsou s velkou pravděpodobností ixekizumab, risankizumab a brodalumab (viz graf č. 1) – jejich bodová hodnota NNT 2,5 je pro všechna cca stejná

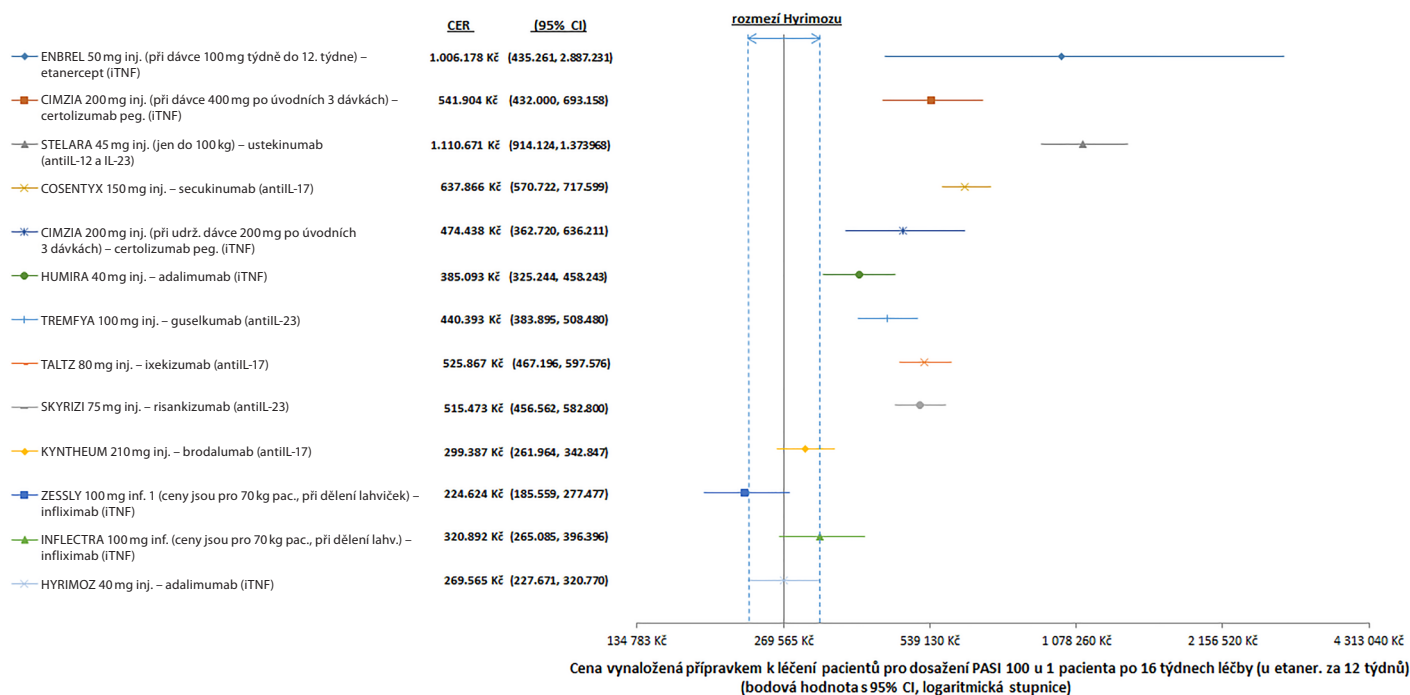
Graf 1. Účinnost biologik v parametru PASI 100 po indukční době (rozmezí pro adalimumab je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



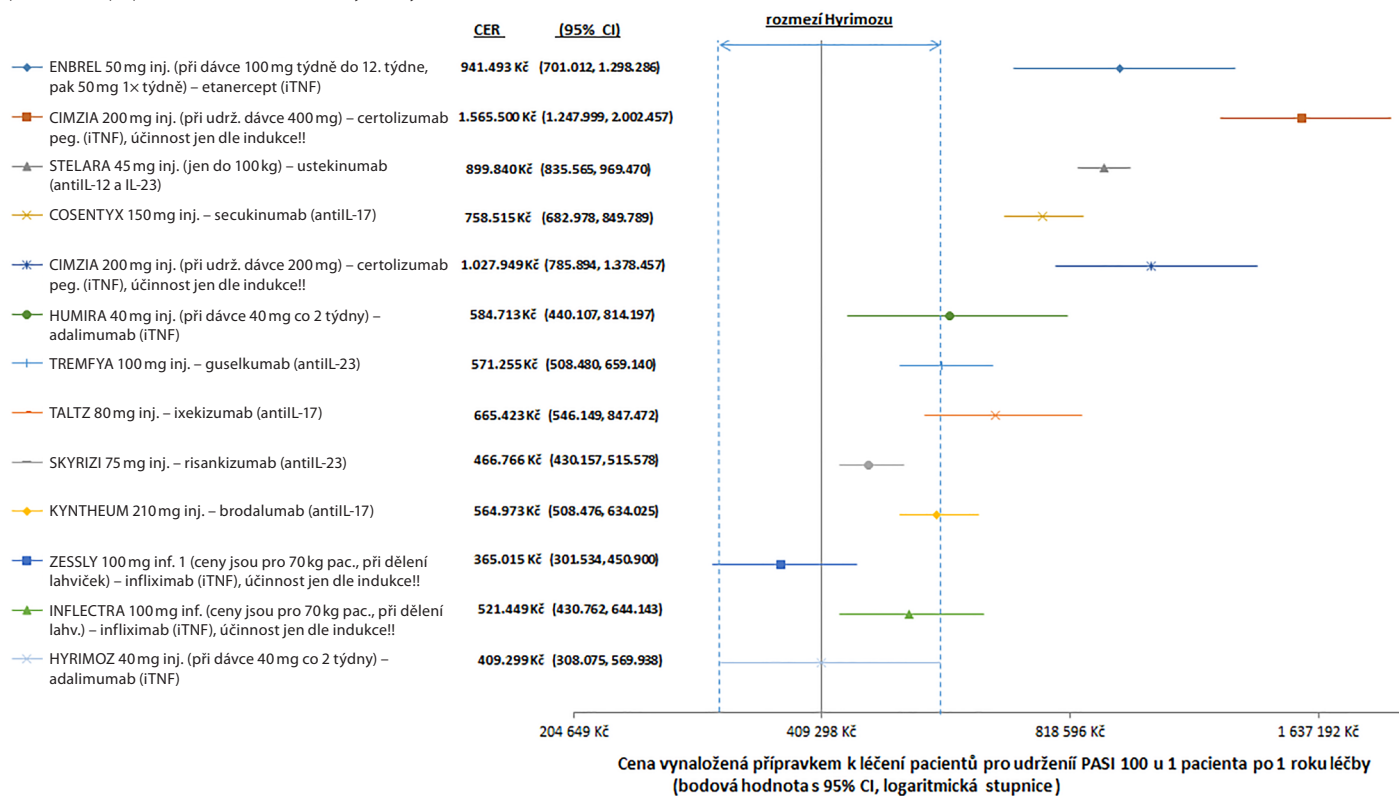
Graf 2. Účinnost biologik v parametru PASI 100 po 1 roce léčby (rozmezí pro adalimumab je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



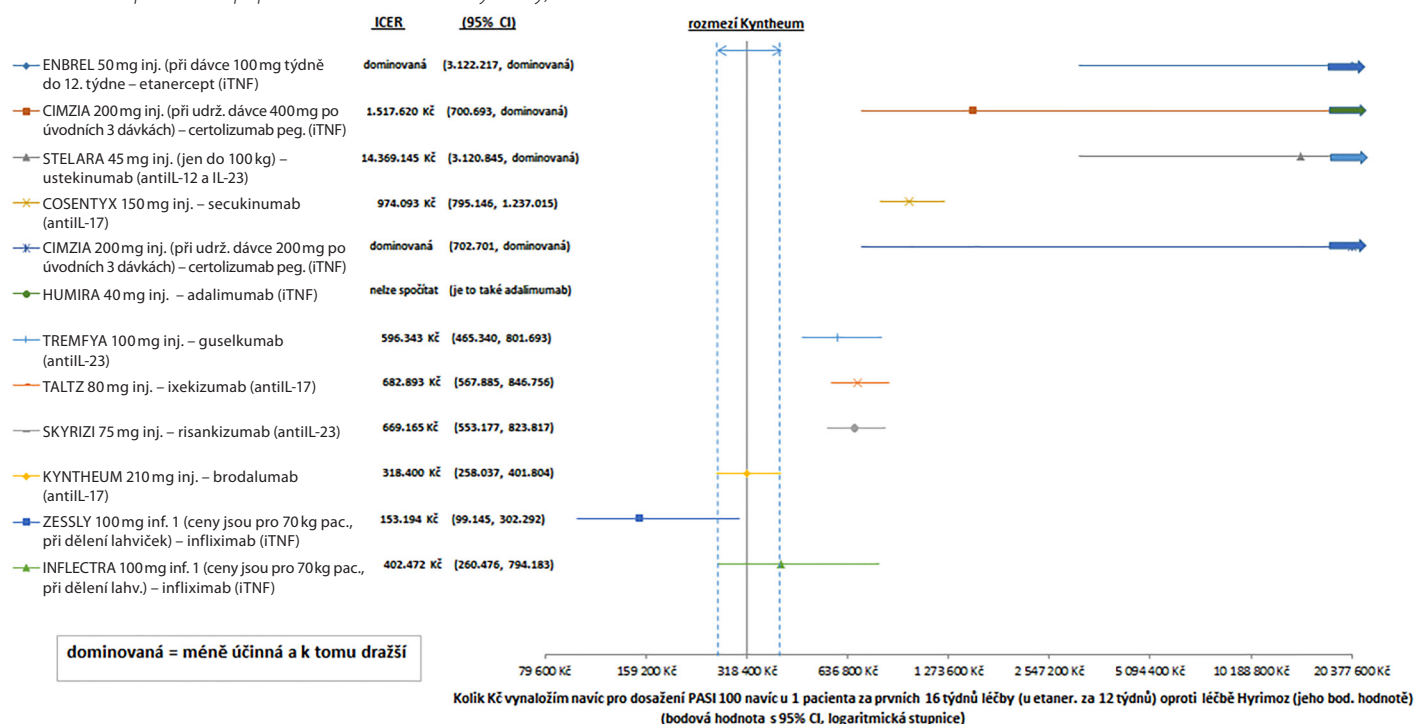
Graf 3. Nákladová efektivita biologik v parametru CER v indukční době léčby (rozmezí pro Hyrimoz je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



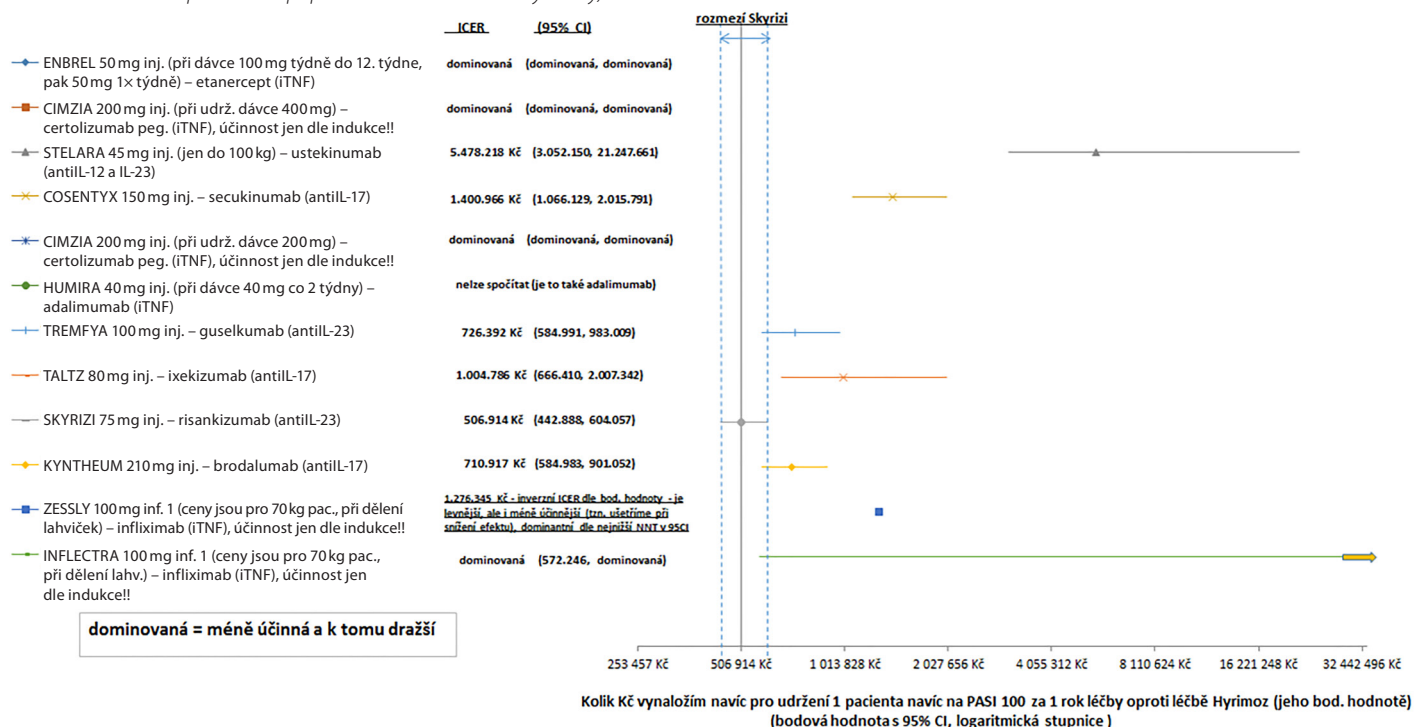
Graf 4. Nákladová efektivita biologik v parametru CER v udržovací léčbě po dobu 1 roku (rozmezí pro Hyrimoz je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



Graf 5. Nákladová efektivita biologik vůči přípravku Hyrimoz v parametru ICER v indukční době léčby (rozmezí pro Kyntheum je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)

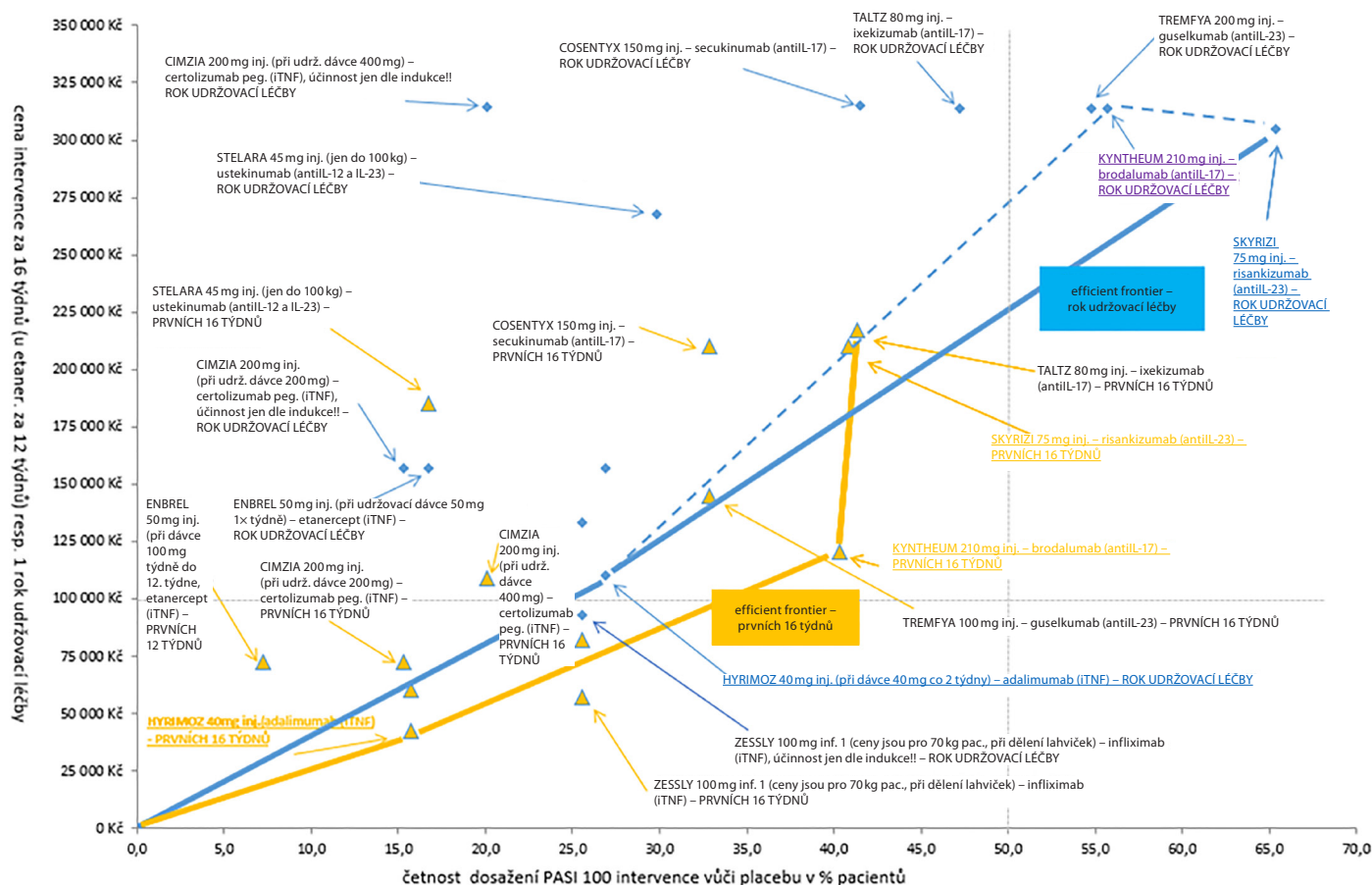


Graf 6. Nákladová efektivita biologik vůči přípravku Hyrimoz v parametru ICER v udržovací léčbě po dobu 1 roku (rozmezí pro Skyrizi je zvýrazněno z důvodu vizualizace rozdílů/přesahů CI přípravků – viz text v části Výsledky)



Graf 7. Nákladová efektivita biologik ve dvourozměrném grafu (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivnosti (žlutá barva a značky trojúhelníků značí indukční fázi léčby, modrá barva a značky kosočtverců značí udržovací léčbu, modře čárkovaně vyznačená linie ukazuje zahrnutí Kynthea jako 2. liniového léku po Hyrimozu kvůli výsledku linie efektivnosti po indukční fázi léčby, podtržené přípravky značí přípravky patřící mezi nákladově nejefektivnější – s výjimkou přípravků obsahujících infliximab pro jeho specifické postavení mezi biologiky (důvody viz text v části Výsledky))

Četnost dosažení PASI 100 intervence vůči placebo v % pacientů oproti ceně intervence za prvních 16 týdnů (u etaner. za 12 týdnů), resp. 1 rok udržovací léčby



(rozdíl od secukinumabu a guselkumabu je ovšem jen na hranici statistické významnosti), jako nejméně účinný je s velkou pravděpodobností etanercept (viz graf č. 1).

V parametru PASI 100 po dlouhodobém používání je velmi pravděpodobně neúčinnějším přípravkem risankizumab – bodová hodnota NNT činí 1,5 (rozdíl od brodalumabu a guselkumabu je také ale jen na hranici statistické významnosti) – viz graf č. 2. Dle bodových hodnot jen tyto tři výše uvedené přípravky dosahují NNT pod 2. Jako nejméně účinný je s největší pravděpodobností, stejně jako po indukční době, etanercept (viz graf č. 2). Certolizumab má sice hodnoty NNT podobné etanerceptu, ale u něj je vypovídací hodnota výsledku limitována převzetím hodnot dlouhodobé účinnosti hodnotou po indukční době terapie.

Risankizumab (Skyrizi) a brodalumab (Kyntheum) jsou tedy pravděpodobně přípravky s nejvyšší účinností v parametru PASI 100 jak po indukční době, tak i po dlouho-

dobém užívání. Z obou grafů je vidět, že přípravky anti-IL 17 a anti-IL 23 jsou statisticky významně účinnější než anti-TNFa přípravky (kromě infliximabu) a také než anti-IL 12/23 přípravky. Z anti-TNFa přípravků je pravděpodobně nejméně účinný etanercept.

Z přehledu počtu pacientů převáděných ve FN Olomouc na jiný biologický přípravek (mimo případů převodu na biosimilární přípravek a při hodnocení jen originálních přípravků u těch látek, které už mají biosimilární alternativy) či z četnosti ukončení léčby (mimo případy odcestování z ČR) podávaných jako 1.–3. volba biologika (viz tabulka č. 1) plyne následující pořadí setrvání pacienta na léčbě (seřazeno v sestupném pořadí – u přípravků s malým počtem pacientů je nutno předpokládat velkou pravděpodobnost zkreslení výsledku): 1. anti-IL 23 přípravky (zatím je ale na nich málo pacientů, zejména na risankizumabu), 2. anti-IL 17 ixekizumab a brodalumab (u něj také zatím málo pacientů), 3. anti-IL 17

secukinumab, anti-IL 12/23 ustekinumab a anti-TNFa infliximab, 4. anti-TNFa adalimumab a 5. anti-TNFa etanercept. Certolizumab nebyl do pořadí zařazen pro nízký počet pacientů.

Dle celkové ceny terapie přípravkem za indukční dobu léčby (tj. prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za prvních 12 týdnů)) je nejlevnějším přípravkem Hyrimoz (adalimumab) ve výši 42 318 Kč (viz tabulka č. 2), nejlevnějším přípravkem mimo anti-TNFa přípravky je Kyntheum (brodalumab) ve výši 120 721 Kč (tj. téměř 3× dražší než Hyrimoz), nejdražšími přípravky jsou pak Taltz (ixekizumab), Cosentyx (secukinumab) a Skyrizi (risankizumab) ve výši cca 210 000 Kč za prvních 16 týdnů léčby. Dle celkové ceny terapie přípravkem po dlouhodobém užívání (tj. za rok léčby (52 týdnů) při dávkování v udržovacím režimu zachovaném po celou tuto dobu) je nejlevnějším přípravkem Zessly (infliximab), ale pro specifické postavení infliximabu mezi biologiky (tj. podávání formou i.v. infuze

a nejvyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků) bude standardně používanějším přípravkem z hlediska četnosti podávání druhý v pořadí Hyrimoz (adalimumab), a to ve výši 110 027 Kč (viz tabulka č. 2). Nejlevnějším přípravkem mimo anti-TNFα přípravky je Stelara (ustekinumab) ve výši cca 270 000 Kč (tj. je cca 2,5× dražší než Hyrimoz), za ní pak následují ostatní non anti-TNFα přípravky ve stejné výši cca 310 000 Kč.

Při porovnání nákladové efektivity přípravků v parametru CER (tj. celková cena vynaložená k léčení pacientů daným přípravkem pro dosažení PASI 100 u 1 pacienta po 16 týdnech léčby (u etanerceptu za 12 týdnů), resp. celková cena pro udržení PASI 100 u 1 pacienta po 1 roku léčby) vychází dle bodových hodnot nákladově nejefektivněji, po vyloučení přípravků s infliximabem, vždy Hyrimoz (adalimumab), a to jak po indukční době (CER = 269 565 Kč/PASI100 – viz graf č. 3), tak i po dlouhodobém užívání (CER = 409 299 Kč/PASI 100 – viz graf č. 4). Po indukční době je Hyrimoz (adalimumab), po vyloučení přípravků s infliximabem, statisticky významně nákladově efektivnější v CER parametru než ostatní přípravky, kromě Kynthea (brodalumab) – ten je ale téměř 3× dražší než Hyrimoz (viz graf č. 7). Po dlouhodobém užívání je Hyrimoz (adalimumab), po vyloučení přípravků s infliximabem a ostatních přípravků s adalimumabem, statisticky jen nevýznamně nákladově efektivnější v CER parametru než Skyrizi (risankizumab), Kyntheum (brodalumab), Tremfya (guselkumab) a Taltz

(ixekizumab) – ty jsou ale téměř opět 3× dražší než Hyrimoz (viz tabulka č. 2 a graf č. 7).

Hyrimoz (adalimumab) je tedy v našem modelu, po vyloučení přípravků s infliximabem, nejlevnějším a nákladově nejefektivnějším přípravkem v parametru CER. Při porovnání nákladové efektivity přípravků prostřednictvím ICER vůči přípravku Hyrimoz, a to vůči jeho bodové hodnotě účinnosti v PASI 100, je po indukční době, při vyloučení přípravků s infliximabem, statisticky významně nákladově nejefektivnější Kyntheum (brodalumab – jeho bodová hodnota ICER = 318 400 Kč/PASI 100 – viz graf č. 5). Další v pořadí Tremfya (guselkumab), Skyrizi (risankizumab) a Taltz (ixekizumab) mají bodovou hodnotu ICER vůči přípravku Hyrimoz cca 2× vyšší než Kyntheum. Z hlediska nákladů za dobu indukční léčby je ale Tremfya jen o cca 24 000 Kč dražší než Kyntheum, kdežto Skyrizi a Taltz jsou o cca 90 000 Kč, resp. o 96 000 Kč dražší než Kyntheum (viz tabulka č. 2 a graf č. 7).

Po dlouhodobém užívání, opět při vyloučení přípravků s infliximabem, je statisticky téměř významně nákladově nejefektivnější Skyrizi (risankizumab – bodová hodnota ICER oproti léčbě Hyrimozem činí 506 914 Kč/PASI 100 – viz graf č. 6) a vůči dalším v pořadí Kyntheum (brodalumab) a Tremfya (guselkumab) je jeho ICER o více než 200 000 Kč/PASI 100 nižší. Cena jednorázové udržovací léčby Skyrizi je dokonce i o cca 8 000 Kč nižší než léčba přípravkem Kyntheum či Tremfya (viz tabulka č. 2 a graf

č. 7). Parametr ICER v našem modelu se dá interpretovat následovně: „kolik Kč vynaložím navíc pro dosažení PASI 100 navíc u 1 pacienta za prvních 16 týdnů léčby (u etanerceptu za 12 týdnů), resp. kolik Kč vynaložím navíc pro udržení 1 pacienta navíc na PASI 100 za 1 rok léčby oproti léčbě přípravkem Hyrimoz“.

Na základě výše uvedených výsledků našeho modelu lze navrhnout nákladově nejefektivnější posloupnost linií podávání jednotlivých biologik (tj. eskalace léčby) jak pro pacienty jen s plakovou psoriázou (dále jen „bez PsA“), tak pro pacienty se současně aktivní psoriatickou artropatií (dále jen „s PsA“) (viz tabulka č. 3). Přípravek Hyrimoz (adalimumab) lze navrhnout za přípravek 1. volby jak u pacientů bez PsA, tak u pacientů s PsA – adalimumab je také uveden mezi prvoliniovými přípravky biologické léčby dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10) – viz obrázek č. 2. Zessly, ačkoliv je dle bodových hodnot CER cca 1,1–1,25× nákladově efektivnější než Hyrimoz (viz tabulka č. 3), ale jen statisticky nevýznamně (viz graf č. 3 a č. 4) a při udržovací léčbě za 1 rok je dokonce i levnější než Hyrimoz, by měl být použit jen u pacientů s nemožností podání či neúčinnosti Hyrimozu (např. kvůli vysoké četnosti podávání udržovacích dávek, či kvůli nutnosti dosažení rychlého nástupu účinku – viz tabulka č. 4), a to při akceptaci i. v. podávání ze strany pacienta. U Zessly je toto doporučení navrženo vzhledem k jeho specifickému postavení (tj. jako jediný z biologik je podáván formou i. v. infuze a má nej-

Tab. 1. Přehled pacientů nasazených na přípravky biologické léčby jako 1., 2. či 3. volba ve FN Olomouc

Celkový počet pacientů nasazených na daný lék jako 1., 2. či 3. volba a % pacientů z nasazených, kteří byli switchováni na další lék, resp. ukončili léčbu na daném léku (od 2016 do 27.8.2021):											
1. volba		2. volba		3. volba		4. volba		5. volba		6. volba	
lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů	lék	počet pacientů
ENBREL (etanercept)	34	ENBREL (etanercept)	18	ENBREL (etanercept)	4	ENBREL (etanercept)	0	ENBREL (etanercept)	0	ENBREL (etanercept)	0
HUMIRA (adalimumab)	30	HUMIRA (adalimumab)	18	HUMIRA (adalimumab)	5	HUMIRA (adalimumab)	0	HUMIRA (adalimumab)	0	HUMIRA (adalimumab)	0
HYRIMOZ (adalimumab)	22	HYRIMOZ (adalimumab)	17	HYRIMOZ (adalimumab)	5	HYRIMOZ (adalimumab)	0	HYRIMOZ (adalimumab)	0	HYRIMOZ (adalimumab)	0
REMICADE (infliximab)	11	REMICADE (infliximab)	6	REMICADE (infliximab)	2	REMICADE (infliximab)	0	REMICADE (infliximab)	0	REMICADE (infliximab)	0
REMSIMA (infliximab)	6	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0	REMSIMA (infliximab)	0
INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	7	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0	INFLECTRA (infliximab)	0
CIMZIA (certolizumab)	8	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0	CIMZIA (certolizumab)	0
STELARA (ustekinumab)	12	STELARA (ustekinumab)	13	STELARA (ustekinumab)	9	STELARA (ustekinumab)	0	STELARA (ustekinumab)	0	STELARA (ustekinumab)	0
COSENTYX (secukinumab)	28	COSENTYX (secukinumab)	10	COSENTYX (secukinumab)	9	COSENTYX (secukinumab)	0	COSENTYX (secukinumab)	0	COSENTYX (secukinumab)	0
TALTZ (ixekizumab)	9	TALTZ (ixekizumab)	12	TALTZ (ixekizumab)	8	TALTZ (ixekizumab)	0	TALTZ (ixekizumab)	0	TALTZ (ixekizumab)	0
KYNTHEUM (brodalumab)	6	KYNTHEUM (brodalumab)	4	KYNTHEUM (brodalumab)	3	KYNTHEUM (brodalumab)	0	KYNTHEUM (brodalumab)	0	KYNTHEUM (brodalumab)	0
TREMFYA (guselkumab)	8	TREMFYA (guselkumab)	6	TREMFYA (guselkumab)	3	TREMFYA (guselkumab)	0	TREMFYA (guselkumab)	0	TREMFYA (guselkumab)	0
SKYRIZI (risankizumab)	3	SKYRIZI (risankizumab)	2	SKYRIZI (risankizumab)	2	SKYRIZI (risankizumab)	0	SKYRIZI (risankizumab)	0	SKYRIZI (risankizumab)	0
80		177		177		177		177		177	
290		290		290		290		290		290	

vyšší četnost ukončení léčby ze všech porovnávaných biologik z důvodu nežádoucích účinků (19)), infliximab je mj. také uveden až mezi druholiniovými přípravky biologické léčby dle EuroGuiDerm doporučení z roku 2020 (10) – viz obrázek č. 2. Při neúčinnosti či netolerování Hyrimozu, resp. Zessly, se jako 2. volba biologika u pacientů bez PsA nabízí Kyntheum (brodalumab) a jako 3. volba pak Skyrizi (risankizumab) – viz tabulka č. 3. Při neúčinnosti či netolerování Hyrimozu, resp. Zessly, se jako 2. volba biologika u pacientů s PsA nabízí Tremfya (guselkumab) a jako 3. volba Taltz (ixekizumab) – viz tabulka č. 3.

Diskuze

Vzájemné srovnání v efektu léčby jednotlivých biologických přípravků u psoriázy bylo provedeno na základě publikovaných výsledků nepřímého srovnání prostřednictvím vybraných NMA (2, 3), a to kvůli neexistenci randomizovaných kontrolovaných studií přímého srovnání (dále jen „RCT“) všech přípravků biologické léčby navzájem. NMA umožňuje srovnávat i intervence, které nebyly přímo srovnávány v RCT, ale je třeba mít na paměti, že úroveň důkazů mezi výsledky a jednotlivými intervencemi není stejná (10). NMA má v systému EBM pozici observační studie, je tedy na nižším stupni žebříčku dle evidence EBM než RCT (28), ale při neexistenci RCT jde o nejvyšší sílu důkazu. NMA vytváří odhady relativních účinků mezi jakoukoli dvojicí intervencí v síti a obvykle poskytuje přesnější

Tab. 2. Ceny terapie za indukční dobu a za udržovací léčbu po dobu 1 roku (na prvním místě je uveden přípravek Hyrimoz (důvody pro jeho prioritu viz část Výsledky), řazení ostatních přípravků v tabulce je nahodilá a neodráží pořadí preference!)

název léku	účinná látka	mechanismus účinku	cena udrž. léčby na 1 pac./ rok vč. započtení bonusů (dle dávk. v SPC či v závorce u názvu)	cena za prvních 16 týdnů léčby (u etaner. za 12 týdnů) za 1 pac. vč. započtení bonusů (dle dávk. v SPC či v závorce u názvu)
HYRIMOZ 40mg inj. 2x0,8ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	110 027 Kč	42 318 Kč
INFLECTRA 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahvi.)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	133 363 Kč	82 070 Kč
KYNTHEUM 210mg inj. 2x1,5ml	brodalumab	inhibitor IL-17A, IL-17F a IL-25	313 874 Kč	120 721 Kč
TALTZ 80mg inj. 2x1ml	ixekizumab	inhibitor IL-17A	313 879 Kč	217 301 Kč
ZESSLY 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	93 354 Kč	57 449 Kč
TREMFYA 100mg inj. 1x1ml	guselkumab	inhibitor IL-23	313 876 Kč	144 866 Kč
COSENTYX 150mg inj. 2x1ml	secukinumab	inhibitor IL-17A	314 737 Kč	209 824 Kč
HUMIRA 40mg inj. 2x0,4ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	157 181 Kč	60 454 Kč
ENBREL 50mg inj. 4x1ml (zvoleno vyšší dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, pak 50mg 1x týdně)	etanercept	inhibitor TNF-alfa	157 178 Kč	72 543 Kč
STELARA 45mg inj. 1x0,5ml (zvolena jen dávka 45mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky jen 45 mg v ČR)	ustekinumab	inhibitor IL-12 a IL-23	267 809 Kč	185 421 Kč
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 200 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	157 179 Kč	72 544 Kč
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 400 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	314 357 Kč	108 816 Kč
SKYRIZI 75mg inj. 2x0,83ml	risankizumab	inhibitor IL-23	305 076 Kč	210 397 Kč

odhady než jediný přímý nebo nepřímý odhad (29), ale je třeba u ní respektovat několik podmínek: homogenitu, tranzitivitu a konzistenci (28). NMA publikovaná v roce 2021 (3) byla vybrána z následujících důvodů: zahrnutí všech v ČR používaných přípravků biologické léčby v dávkování dle SPC (4), v publikování výsledků zvlášť po indukční době a zvlášť po dlouhodobém používání a zahrnutí největšího počtu RCT, které tím zvyšují statistickou sílu výsledné NMA. Jen pro etanercept po indukční době v dávce 100 mg týdně po dobu 12 týdnů byla použita hodnota z jiné NMA (2) publikované v roce 2019, protože tato intervence v dávkování 100 mg týdně nebyla vyhodnocena v předchozí NMA (3) – zahrnutí tohoto jedno-

ho výsledku z NMA (2) mezi ostatní výsledky předchází NMA (3) bylo učiněno na základě výsledků srovnání hodnot týkajících se etanerceptu po indukční době v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů mezi oběma NMA v parametru PASI 75, 90 a 100, které byly velmi podobné (rozdíly byly jen cca: 3 %, 7 %, resp. 11 %). Hlavní limitací obou těchto NMA je samozřejmě předpoklad tranzitivity (3).

Pořadí přípravků dle setrvání pacienta na léčbě z dat Kožní kliniky FN Olomouc od roku 2016 do 27. 8. 2021 uvedených v tabulce č. 1 může s určitou limitací sloužit jako komplementární „real world evidence“ (32) k výsledkům výše uvedených NMA. Nejrobustnější data ve FN Olomouc

Tab. 3. Návrh nákladově neefektivnější eskalace léčby biologiky dle našeho modelu (na prvním místě je uveden přípravek Hyrimoz (důvody pro jeho prioritu viz část Výsledky), řazení ostatních přípravků v tabulce je nahodilá a neodráží pořadí preference, pořadí eskalace přípravků je uvedeno v posledním sloupci!)

název léku	účinná látka	mechanismus účinku	násobek poměru cena/účinnost vůči HYRIMOZU (dle bod. hodnot) při udržovací léčbě 1 rok (CER=cena za udržení 1 pac. na PASI 100 za 1 rok léčby)	násobek poměru cena/účinnost vůči HYRIMOZU (dle bod. hodnot) za prvních 16 týdnů léčby, u etaner. za 12 týdnů (CER=cena za dosažení PASI 100 u 1 pac. za 16 týdnů léčby)	linie léčby dle výsledků modelace :
HYRIMOZ 40mg inj. 2x0,8ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	1 (409.299 Kč)	1 (269.565 Kč)	1. s PsA i bez PsA
INFLECTRA 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	1,3	1,2	přejít na levnější biosimilar Zessly !
KYNTHEUM 210mg inj. 2x1,5ml	brodalumab	inhibitor IL-17A, IL-17F a IL-25	1,4	1,1	2. bez PsA
TALTZ 80mg inj. 2x1ml	ixekizumab	inhibitor IL-17A	1,6	2,0	3. s PsA 5. bez PsA
ZESSLY 100mg inf. 1x100mg (ceny jsou pro 70kg pac., při dělení lahviček)	infliximab	inhibitor TNF-alfa	0,9	0,8	1. vyjimečně jen při určité formě psoriázy jinak 1. s PsA i bez PsA při nemožnosti podat Hyrimoz
TREMFYA 100mg inj. 1x1ml	guselkumab	inhibitor IL-23	1,4	1,6	2. s PsA (PsA samotná v ČR nehrazena) 4. bez PsA
COSENTYX 150mg inj. 2x1ml	secukinumab	inhibitor IL-17A	1,9	2,4	6. s PsA 8. bez PsA
HUMIRA 40mg inj. 2x0,4ml (po úvodní dávce 80 mg zvoleno dávkování 40 mg každý 2. týden)	adalimumab	inhibitor TNF-alfa	1,4	1,4	přejít na levnější biosimilar Hyrimoz !
ENBREL 50mg inj. 4x1ml (zvoleno vyšší dávkování 100 mg týdně do 12. týdne, pak 50mg 1x týdně)	etanercept	inhibitor TNF-alfa	2,3	3,7	1. vyjimečně jen při určité formě psoriázy, jinak 7. s PsA, 9. bez PsA
STELARA 45mg inj. 1x0,5ml (zvolena jen dávka 45mg pro pacienty do 100 kg z důvodu úhrady dávky jen 45 mg v ČR)	ustekinumab	inhibitor IL-12 a IL-23	2,2	4,1	8. s PsA (PsA samotná v ČR nehrazena) 10. bez PsA
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 200 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	2,5	1,8	4. s PsA 6. bez PsA
CIMZIA 200mg inj. 2x1ml (zvolena dávka 400 mg po úvodních 3 dávkách)	certolizumab pegol	inhibitor TNF-alfa	3,8	2,0	5. s PsA 7. bez PsA
SKYRIZI 75mg inj. 2x0,83ml	risankizumab	inhibitor IL-23	1,1	1,9	3. bez PsA

Tab. 4. Srovnání benefit/risk jednotlivých biologik (barevně zvýrazněné přípravky značí přípravky patřící mezi nákladově nejefektivnější – s výjimkou přípravků obsahujících infliximab pro jeho specifické postavení mezi biologiky)

	výhody:	nevýhody:
ustekinumab	* udržovací dávka co 12 týdnů (spolu s risank. nejdelší interval ze všech biologik) * méně vážných NÚ než IL-17i (kromě malignit) a TNFi	* účinnost je nižší než u IL-17A inhibitorů či IL-23 inhibitorů - asi na úrovni adalim. a certoliz. (oba iTNF)
ixekizumab	* velmi vysoká účinnost v indukční fázi (spolu s brodal. a risank. nevyšší), udržovací dávka co 4 týdny * pravděpodobně 2. nejrychlejší nástup účinku (cca 24% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodalumabu * z IL-17Ai a IL-23i (tzn. nejúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA	* úvodní dávka , má celkem 7 dávek (jedna dávka každý 2. týden) * z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má spolu s risank. v modelu nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby po secukinumabu
secukinumab	* vysoká účinnost (pravděpodobně 2. nejvyšší po ostat. IL-17i a IL-23i), * z IL-17Ai a IL-23i (tzn. nejúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA * biolog. s 2. nejdelším biolog. poločasem, * pravděpod. 4. nejrychlejší nástup účinku (cca 13% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodal., ixekiz. a inflix.	* počáteční dávka obsahuje celkem 5 dávek (1 dávka každý týden) * z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má v modelu pravděpodobně nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby, i v udržovací léčbě
brodalumab	* velmi vysoká účinnost jak v induk. tak v udrž. fázi (spolu s risank.) * pravděp. nejrychlejší nástup účinku (cca 29% pac. PASI 90 po 4 týdnech) ze všech biologik * v indukční fázi je výrazně levnější než podobně účinný risank. a ixek.	* 2. nejvyšší četnost podávání udrž. dávky z biologik (co 2 týdny) po etanerceptu * z IL-17Ai a IL-23i (tzn. nejúčinn. biol.) je nejmenší možno použít u psoriázy s PsA * pravděpodobně vyšší výskyt NÚ než IL-23i (guselk. a risank.) * možné zvýšené riziko sebevraždy
guselkumab	* velmi vysoká účinnost v udrž. fázi (pravděpodobně 2. nejvyšší s brodal. po risank.), * udržovací dávka co 8 týdnů * pravděpodobně nejnižší výskyt význam. NÚ z biol. (spolu s risank. - oba IL-23i) * z IL-17Ai a IL-23i (tzn. nejúčinn. biol.) je možno jej použít u psoriázy s PsA	* v klin. praxi je kratší dobu než IL-17Ai a ustekin. (má méně klin. dat o účinnosti a bezpečnosti) * má pomalejší nástup účinku než brodal. a ixek. (asi 8x menší PASI 90 ve 4. týdnu), má proto nižší účin. po indukci než brodal., risank. a ixek.)
risankizumab	* velmi vysoká účinnost jak v induk. tak v udrž. fázi (spolu s brodal.) * udrž. dávka co 12 týdnů (spolu s ustekin. nejdelší interval z biologik), * pravděpod. nejnižší výskyt význam. NÚ z biologik (spolu s guselk.), biolog. s nejdelším poločasem	* z neúčinnějších biolog. (tj. risank., guselk., ixek., brodal. a secuk.) má spolu s ixek. v modelu nejhorší poměr cena/účinnost za prvních 16 týdnů léčby po secuk. * z IL-17Ai a IL-23i (tzn. nejúčinn. biol.) je nejmenší možno použít u psoriázy s PsA * v klin. praxi je kratší dobu než IL-17Ai a ustekin. (má méně klin. dat), * pomalejší nástup úč. než brodal. a ixek. (asi 4x menší PASI 90 ve 4. týd.)
infliximab	* udržovací dávka co 8. týden, dobrá účinnost (zřejmě neúčinnější z TNFi, účinnost je pravděpodobně vyšší než u ustekin.), * po etanerceptu je společně s adalim. nejdéle v klin.praxi * pravděpodobně 3. nejrychlejší nástup účinku (cca 16% pac. PASI 90 po 4 týdnech) po brodal. a ixekizumabu	* i.v. infuze (ostatní biolog. mají s.c. aplik.), * nejvyšší četnost vážných NÚ a vážných infekcí z biolog. (viz níže pozn.6 na listu "ceny léčiv") * IL-17Ai a IL-23i jsou pravděpodobně účinnější * zatím nemám data (spolu s certol.) o dlouhodobé účinnosti
etanercept	* ze všech TNFi má nejnižší četnost výskytu vážných infekcí, oproti ostatním TNFi tvorba protilátek proti němu nesnižuje účinnost léčby * ze všech biologik je nejdéle v klinické praxi	* nejvyšší četnost podávání udrž. dávek (1x týdně) * má nejpomalejší nástup účinku ze všech biolog., biolog. s nejkratším biolog.poločasem * pravděpodobně nejméně účinné biologikum
adalimumab	* jeho biosimilar, přípravek Hyrimoz je modelově nákladově nejefektivnější ze všech s.c. biologik * po etanerceptu je společně s infliximabem nejdéle v klin.praxi	* 2. nejvyšší četnost podávání udrž. dávek (co 2. týden) po etanerceptu * společně s certoliz. a ustekin. pravděpodobně nejnižší účinnost z biologik po etanerceptu
certolizumab pegol	* minimální průnik přes placentu	* ze všech TNFi je v klinické praxi nejkratší dobu (nemá zatím biosimilars) * 2. nejvyšší četnost udrž. dávek (co 2. týden) po etanerceptu, společně s adalim. * ustekin. nejnižší účinnost z biologik po etanerceptu * společně s adal. a ustekin. pravděpod. nejnižší účinnost z biolog. po etanerceptu * zatím nemám data (spolu s certol.) o dlouhodobé účinnosti

jsou samozřejmě pro anti-TNFα přípravky (kromě certolizumabu) – celkem u více jak 60 % pacientů z hodnocených biologik ve FN Olomouc byl v 1. až 2. linii nasazen anti-TNFα přípravek. U látek s již používanými biosimilárními přípravky (tj. adalimumab a infliximab) byly pro zhodnocení pořadí přípravků zohledněny jen originální přípravky, protože (na rozdíl od biosimilárních) nebyly po větší část doby jejich používání (resp. nasazování) na trhu ještě tolik dostupné účinnější non anti-TNFα přípravky – proto předpokládám jejich nasazování širšímu spektru pacientů (i s těžkými formami psoriázy) oproti později nasazovaným biosimilárním přípravkům, které již nemusely být nasazovány tak širokému spektru pacientů. I za předpokladu velmi pravděpodobného zkreslení výsledků u některých přípravků s malým počtem pacientů (zejména risankizumab a pak také brodalumab) tato data z FN Olomouc zhruba korelují s výsledky NMA zpracovaných v grafu č. 1 a 2.

Analýza nákladové efektivity (dále jen „CEA“) (18) byla vybrána jako druh farmakoekonomické analýzy u psoriázy z následujících důvodů:

- jedná se o srovnání různých, ale porovnatelných intervencí (léčba biologiky) v rámci jednoho onemocnění,
- je jasně definován přínos (efekt) těchto intervencí v podobě procentuálního PASI u tohoto onemocnění s dostatečně robustními daty z hlediska evidence,
- hodnocení dosažení určité míry procentuálního PASI po ukončení indukční doby je v ČR podmínkou úhrady ze strany zdravotních pojišťoven,
- četnost ukončení léčby biologikem z důvodu nežádoucích účinků byla dle publikovaných studií a NMA (15, 19) celkově velmi nízká (vždy do 3 %, kromě infliximabu, který měl 5–7 %) a statisticky významně se nelišila od placeba (kromě infliximabu a ixekizumabu, který byl jen hraničně horší než placebo), což umožnilo

nezahrnovat tento parametr do farmakoekonomické analýzy z důvodu malé významnosti, ale naopak použít pro CEA jen samotný parametr účinnosti.

Do CEA nebyly zahrnuty možné nežádoucí účinky vyplývající z dlouhodobého užívání biologik (např. celková mortalita, závažné KV příhody, malignity, závažné infekce) z důvodu jejich nízké incidence dle výsledků PSOLAR reportu z roku 2016 (15) – konkrétně: všechny byly s incidencí pod 1 na 100 pacientoroků, kromě vážných infekcí, které byly s incidencí cca 1–3 na 100 pacientoroků dle druhu přípravku.

Z možných hodnot procentuálního PASI byl PASI 100 vybrán z těchto důvodů:

- mezi velkou většinou přípravků biologické léčby u psoriázy (kromě ustekinumabu a částečně i certolizumabu) se zvětšují rozdíly mezi nimi v účinnosti úměrně s rostoucí hodnotou procentního PASI jak po indukční době, tak po dlouhodobém

užívání (2, 3), takže při PASI 100 jsou difere-
rence v účinnosti mezi přípravky nejvyšší
(např. při srovnání přípravků vůči adali-
mumabu jsou rozdíly v účinnosti mezi PASI
75 a PASI 50 po indukční době cca 1,1×
větší, mezi PASI 100 a PASI 75 jak po in-
dukční době, tak po dlouhodobém užívání
pak cca 1,2–1,9× větší),

- ačkoliv podmínky úhrady u přípravků bio-
logické léčby v ČR (4) jsou dány dosažením
hodnoty PASI 50 či 75 (dle druhu přípravku)
po indukční fázi a aktuální léčebné cíle
v Evropě (10) jsou také buď PASI 75 a výše
nebo PASI mezi 50–75 a současně DLQI
pod 5; procentní hodnota PASI 90 až 100
může představovat nejlepší smysluplnou
klinickou odpověď místo PASI 75, zejména
u pacientů s velmi těžkou psoriázou, tj.
absolutní hodnotou PASI 20 a více (22).

Do nákladů CEA byly zahrnuty jen ceny za
jednotkovou balení přípravků dle maximálních
úhrad k 18. 9. 2021 (4) (u dvou vybraných pří-
pravků také včetně modelované fiktivní výše
finančního bonusu vztahujícího se jen pro
tyto přípravky, je nutné zdůraznit, že mode-
lovaná situace neodráží reálný stav obchodní
politiky ve FN Olomouc) a to z důvodu stej-
ného způsobu podávání všech biologických
přípravků (kromě přípravků s infliximabem)
s.c. způsobem. Tzn., že lze předpokládat zhru-
ba stejnou výši (a to relativně nízkou) dalších
přímých medicínských nákladů spojených
s aplikací těchto přípravků, kromě přípravků
s infliximabem – u nich, vzhledem k jejich i. v.
způsobu aplikace, nebyly další náklady spo-
jené s jejich podáváním také započítávány,
ale při hodnocení výsledků analýzy CEA byly
tyto přípravky vyděleny zvlášť jako specifické
přípravky (viz výše v části Metodika). Navíc výši
těchto dalších přímých medicínských nákla-
dů spojených s s.c. aplikací biologik považuji
v poměru k ceně samotného přípravku za
málo významnou, protože pro jediný z bio-
logik podávaný i. v. formou (infliximab, a to
konkrétně pro nejlevnější modelovaný Zessly)
by poměr ceny spojené s jednou aplikací pří-
pravku vůči ceně samotného přípravku (jedné
dávky) činil jen cca 11 % – náklady na i. v. podá-
ní biologika (vč. premedikace) předpokládám
ve výši cca 1 600 Kč za 1 infuzi dle modelace
z roku 2014 (38). Kdežto vstupní variabilita

účinnostního parametru PASI 100 vůči jeho
bodové hodnotě u analyzovaných biologik
(kromě etanerceptu) během indukční doby
činí přibližně ± 12 až 33 % dle druhu biologika
(viz graf č. 1).

Náklady za léčbu event. nežádoucích
účinků nebyly taktéž do celkových nákla-
dů započítávány z důvodu nízké incidence
vážných nežádoucích účinků či vážných in-
fekcí dle výsledků RCT (15, 37). Tyto výsled-
ky (15, 37) se významně nelišily od placeba,
kromě certolizumabu ve vyšším dávkování
a infliximabu v případě vážných nežádoucích
účinků (četnost oproti placebo byla u obou
jen mírně zvýšená), v případě vážných infekcí
pak u infliximabu (četnost oproti placebo zde
byla výrazně zvýšená) a částečně i u adali-
mumabu (četnost oproti infliximabu byla ale
cca 6× nižší). Výši nákladů spojených s léčbou
event. nežádoucích účinků považuji v poměru
k ceně samotného přípravku také za málo
významnou. Jako příklad opět uvádím pří-
pravek Zessly (infliximab), protože se jedná
o přípravek s nejvyšší četností vážných infekcí
(konkrétně u 6 % pacientů během indukce
(37)) a současně s jedním z nejnižších nákladů
(při kalkulaci ceny jen samotného přípravku)
vynaložených za indukční dobu – 57 449 Kč
(viz tabulka č. 2); při ceně cca 29 000 Kč za léč-
bu respirační infekce (38) bude podíl ceny spo-
jené s léčbou vážné infekce (při výše uvedené
četnosti 6 %) vůči ceně léčby samotným pří-
pravkem Zessly za indukční dobu činit jen 3 %.

Vzhledem k použití jen jednoho přínosu
(efektu), a to PASI 100 v naší CEA, včetně 95 %
CI, nebyla už prováděna analýza senzitivity,
ani validace výsledků (18). Vzhledem k výpo-
čtu cen u udržovací léčby jen po dobu 1 roku,
nemusela být prováděna ani diskontace (18).

Výhodou této prezentované studie ná-
kladové efektivity u psoriázy je předložení
metody, která umožňuje použití obecně u ja-
kéhokoliv poskytovatele zdravotních služeb
v ČR (dále jen „poskytovatel“), v kontextu jeho
reálných cen příslušných přípravků.

Dle modelace použité v naší studii (podle
grafu č. 7) s vyznačením linií nákladové efek-
tivnosti (24) vyplývá, že pokud u pacientů
s psoriázou bez PsA (při stejné výši rozpočtu)
chceme:

1. co nejefektivněji zprostředkovat léčbu
biologiky co největšímu počtu pacientů,

pak ve 2. linii po selhání či netolerová-
ní anti-TNF α přípravků (tj. Hyrimoz, příp.
Zessly) použijeme dle našeho modelu
Kyntheum místo Skyrizi – tím můžeme vel-
mi pravděpodobně (za předpokladu tole-
rance Kynthea pacientem) při dosažení cca
stejněho efektu ušetřit u jednoho pacienta
za prvních 16 týdnů léčby cca 90 000 Kč.
I když je roční léčba přípravkem Skyrizi
v udržovacím dávkování téměř o 9 000 Kč
levnější než léčba přípravkem Kyntheum,
hypoteticky (za předpokladu dlouhodo-
bě stále stejných cen) by se náklady za
použití Skyrizi v indukční době „vrátily“
až po 10 letech jeho užívání v udržovací
dávce. Ale za efektivně „ušetřenou“ částku
90 000 Kč můžeme za prvních 16 týdnů
nasadit léčbu méně účinným přípravkem
Hyrimoz navíc u dvou dalších pacientů.

2. co nejefektivněji vypočítat rozložení ná-
kladů na jednotlivé přípravky při nemění-
cím se počtu pacientů léčených v daném
centru, pak např. při explicitním rozpočtu
200 000 Kč na 1 pacienta ročně vychází ná-
kladově nejefektivněji mít přibližně na ka-
ždých 11 pacientů s Hyrimozem 9 pacientů
na Kyntheu, v tomto případě dosáhneme
při dané rozpočtové částce připadající na
1 pacienta nejvyššího efektu v podobě
procentní míry PASI 100.

Graf č. 7 v sobě s výhodou obsahuje grafic-
ky zakomponované parametry CER, ICER i výši
nákladů pro jednotlivé přípravky či sekvenace.
Konkrétně: tangens úhlu mezi linií nákladové
efektivity vedené z bodu 0 do bodu konkré-
tního přípravku a osou x (tj. osou účinnosti)
se rovná hodnotě CER daného přípravku,
tangens úhlu mezi linií nákladové efektivity
vedené z bodu jednoho přípravku do bodu
druhého přípravku a osou x (tj. osou účinnosti)
se zase rovná hodnotě ICER druhého příprav-
ku vůči prvnímu (36).

Tento model hodnocení nákladové efekti-
vity vytvořený v softwaru Excel umožňuje bez-
prostřední interaktivitu a grafickou vizualizaci
při jakémkoliv změně vstupních proměnných
(tj. jednotkové ceny, bonusy, údaj o účinnosti,
případně doplnění nového přípravku). To pak
může velmi dobře posloužit také obchodnímu
oddělení příslušného poskytovatele jako vý-
znamný podklad pro další jednání s příslušnými

dodavateli přípravků biologické léčby v rámci dohadovaných cen a bonusů spadajících pod obchodní tajemství (13). Jak již bylo výše uvedeno, tak k 31. 12. 2020 bylo biologickou či cílenou léčbou na psoriázu v ČR léčeno celkem 2 474 pacientů (35). Dle NZIS reportu (14) bylo v roce 2017 dispenzarizováno pro psoriázu v ČR celkem 97 450 pacientů. Při předpokládané četnosti 60 % výskytu chronické ložiskové psoriázy (5) a předpokladu 20 % četnosti výskytu středně těžké až těžké formy vyžadující systémovou léčbu u pacientů s ložiskovou psoriázou (12, 15) docházíme k počtu cca až 11 000 pacientů vyžadujících systémovou léčbu psoriázy. Dle údajů z registru BIOREP (33) byla v roce 2019 průměrná doba od diagnózy do nasazení biologické léčby 21,5 let, v roce 2020 (17) podobně 21,6 let. Průměrná výchozí hodnota absolutního PASI v roce 2016 (34) byla 19,5 a DLQI 17,0, v roce 2020 (17) podobně PASI 18,9 a DLQI 16,6 – po 3–4 měsících biologické léčby byla průměrná hodnota absolutního PASI již jen 3,9 (to cca odpovídá průměrnému procentnímu PASI v výši 79 po 3–4 měsících léčby) a DLQI 3,5. Tyto výsledky zcela jasně poukazují na dlouhé období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR, nízkou kvalitu života těchto pacientů před nasazením biologické léčby a současně potvrzují vynikající účinnost biologické léčby u psoriázy v reálné praxi (34).

Recentně byla publikována studie ze Španělska (30), která také modelovala optimální algoritmus sekvenování léčby biologiky u psoriázy prostřednictvím CEA v parametru PASI 100, ale z pohledu plátce. Na rozdíl od přístupu v naší analýze tady byla použita simulace léčby během 5 let s použitím 840 různých léčebných kombinací sekvenací, zahrnující ale méně biologik než v naší analýze (konkrétně bez etanerceptu a infliximabu).

Z medicínského hlediska je nutno připomenout, že principy nákladové efektivity nelze aplikovat striktně absolutně. Většinou je to jen další kritérium (s různou vahou důležitosti) napomáhající neoptimálnějšímu výběru přípravku pro konkrétního pacienta zohledňující také další klinické faktory – viz tabulka č. 4 či např. obrázek č. 3 z belgického doporučení (31).

Limitací této analýzy je:

- Za prvé, že u jednotlivých RCT zahrnutých v NMA (2, 3) byla data po dlouhodobém

užívání hodnocena po indukční fázi (12 až 16 týdnů dle přípravku) a pak po následné udržovací fázi, celkem tedy byla doba sledování 48–52 týdnů dle přípravku. V naší analýze předpokládám u všech přípravků stejnou účinnost jen při udržovacím dávkování po celých 52 týdnů pro všechny přípravky – tento předpoklad ale nebyl v naší analýze externě validován.

- Za druhé – použitý parametr PASI 100 nepokrývá všechny aspekty kvality života pacienta jako skórovací systém DLQI. Torres a Puig (22) ale uvádějí, že pokles v absolutním PASI dobře koreluje s poklesem DLQI, to znamená, že lze velmi dobře předpokládat lepší kvalitu života úměrně se zvyšujícím se procentním PASI.

- Za třetí – u originálního přípravku a u jeho event. biosimilárních alternativ (tj. u látek: etanercept, infliximab a adalimumab (4)) předpokládám, že převod (switch) stabilního pacienta z originálního přípravku na biosimilární či podání biosimilárního přípravku pacientu dosud biologiky neléčenému je bezpečný, účinný (26) a také informovaný (27). Předpokládám také, že vícečetný převod mezi různými biosimilárními přípravky a originálem není upřednostňován, ale je přijatelný (26). Tyto předpoklady jsou částečně potvrzeny výsledky z přehledu omezeného počtu pacientů převáděných ve FN Olomouc z originálního přípravku biologické léčby na jeho biosimilární přípravek, či počtu pacientů nasazených na první biologikum v podobě biosimilárního přípravku (viz tabulka č. 1) a následných % ukončení léčby či převedení na jiné biologikum. Konkrétně: v přehledu (viz tabulka č. 1) figuruje originální přípravek s adalimumabem (Humira) a jeho biosimilární přípravek Hyrimoz, a také originální přípravek s infliximabem (Remicade) a jeho biosimilární přípravky Remsima a Inflectra.

- Za čtvrté – při srovnávání přípravků jsem nebral v potaz možné rozdíly v účinnosti daného biologika u pacienta dosud biologikem pro psoriázu neléčeného, tak již předlěčeného, protože předpokládám obdobnou účinnost – viz např. v nedávné komplexní farmakoekonomické analýze

v USA (15) bylo předpokládáno také jen relativně malé 10 % snížení účinnosti u již předlěčených pacientů.

- Za páté – data o účinnosti certolizumabu a infliximabu po dlouhodobém užívání (48–52 týdnů) byla převzata pro účely naší CEA jako stejné z hodnot PASI 100 dosažených jen po indukční době (včetně 95 % CI), a to pro nedostupnost těchto dat ve vyhledávaných NMA. Proto lze u přípravků s těmito látkami předpokládat větší míru nejistoty výsledku nákladové efektivity po dlouhodobém užívání než u ostatních přípravků. Tato nejistota výsledku je ale částečně kompenzována použitím 95 % CI u parametru účinnosti (viz graf č. 2), který se následně přenáší i do výsledků CEA – viz grafy č. 4 a č. 6.
- Za šesté – nebyla provedena analýza scénáře výpočtu nákladové efektivity při hodnotách PASI 50 (pro anti-TNFα a ustekinumab) či PASI 75 (pro anti-IL 17 a anti-IL 23) po 16 týdnech léčby (jen u etanerceptu už po 12 týdnech), jak je uvedeno v úhradových podmínkách (4) v ČR k datu 18. 9. 2021.

Závěr

Použitá metoda analýzy nákladové efektivity (CEA) biologických přípravků u psoriázy v kontextu modelovaných cen a bonusů u poskytovatele zdravotní péče potvrdila naši hypotézu, že jí lze poměrně přesně kvantifikovat efektivitu vynaložených limitovaných finančních prostředků při použití jednotlivých přípravků, včetně potenciálu k určení nákladově nejefektivnějšího způsobu eskalace léčby. Tj. při záměru zprostředkovat léčbu biologiky co největšímu počtu pacientů za podmínek stejného objemu financí, či při záměru co nejefektivněji vypočítat rozložení celkově fixních nákladů na jednotlivé přípravky při neměnicím se počtu pacientů léčených v daném centru. Tyto požadavky se stávají ještě naléhavějšími v kontextu publikovaného dlouhého období nedostatečné léčby pacientů s psoriázou v ČR a nízkou kvalitou života těchto pacientů před nasazením biologické léčby. Jako velmi praktický nástroj vizualizace a rychlého zhodnocení výsledků analýzy se osvědčil dvourozměrný graf (náklady vs. účinnost) s vyznačením linií nákladové efektivnosti. V současném prostředí

zdravotnického systému v ČR je praktická aplikace principů, jak co nejefektivněji vynaložit náklady na použití léčiv v centrech specializované péče, de-facto na bedrech tohoto konkrétního poskytovatele. Myslíme si, že předkládaná metoda CEA použitá u konkrétního příkladu biologické léčby psoriázy může být (při adekvátním přizpůsobení) aplikována obecně u jakýchkoliv chronických onemocnění s jasně definovaným

parametrem přínosu (efektu), se současnou dostatečnou robustností dat z hlediska evidence. Dále je také podmínkou aplikace této metody CEA při použití u daného onemocnění, aby komparované intervence cenově nákladných léčivých přípravků měly ne příliš rozdílný bezpečnostní profil. Při kalkulaci nákladů za léčbu je nutno mj. zhodnotit také dopad dalších nákladů spojených s podáváním přípravku,

monitorací či s léčbou jeho event. nežádoucích účinků do celkové ceny za léčbu. Důležitou podmínkou pro praktické využití metody CEA v prostředí poskytovatele je také vytvoření jednoduchého interaktivního modelu hodnocení umožňujícího bezprostřední grafickou vizualizaci při změně jakýchkoliv vstupních proměnných, zejména cen za jednotku balení přípravků či výši bonusů.

LITERATURA

1. Tichý M. Psoriáza – základní charakteristika častého onemocnění. *Dermatol. praxi* 2011;5(4):227-229.
2. Sawyer LM, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220868.
3. Armstrong AW, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:885-905.
4. AISLP – 2021.3s, stav k 1.9.2021
5. Feldman SR. Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. Topic 5664 Version 37.0.
6. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, May 2016. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2016;20(5):375-431.
7. Abdallah HB, et al. Key Signaling Pathways in Psoriasis: Recent Insights from Antipsoriatic Therapeutics. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2021;11:83-97.
8. Fialová J, Kojanová M. Komplexní léčba psoriázy. *Dermatol. praxi* 2020;14(2):63-70.
9. Psoriasis Area and Severity Index. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Psoriasis_Area_and_Severity_Index (staženo 30.9.2021).
10. Nast A, et al. EuroGuiDerm on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *JEADV* 2020;34:2461-2498.
11. Amatore F, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV* 2019;33:464-483.
12. Rozhodnutí SUKL k přípravku Skyrizi. Sp. zn. SUKL110905/2019. Staženo z Přehledu správních řízení na www.sukl.cz.
13. Ústavní stížnost: Úhrady moderních léčiv a léková centra – z: <https://www.zdravotnipojistenci.cz/ustavni-stiznost/obsah-stiznosti/ustavni-stiznost-uh rady-modernich-leciv-a-lekova-centra/> (staženo dne 30.9.2021).
14. Národní zdravotnický informační systém – ambulantní péče: NZIS report č. K/12(08/2018). Stručný přehled činnosti oboru dermatovenerologie za období 2007–2017.
15. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Condition Update. Final Evidence Report. 2018; August 03.
16. https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/rozhovor-pri-mar-tomas-pospisi-lupenka-prevence-udalost-dne.A210622_171445_domaci_brzy (staženo 2.10.2021)
17. Kojanová M, et al. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. *Dermatologic Therapy*. 2021;34:e14849.
18. Klimeš J et al. Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmako-ekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES). Květen 2020.
19. Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology*. 2020;183:pp628-637.
20. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/number-needed-to-treat-nnt> (staženo 4.10.2021).
21. Lalkhen, AG, McCluskey A, Statistics V. Introduction to clinical trials and systematic reviews. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008;8(4):143-146.
22. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015;106(3):155-157.
23. Philips C, Thompson G. What is cost – effectiveness? Hayward Medical Communications. Second edition. February 2009.
24. Bala MV, Zarkin GA. Application of Cost-Effectiveness Analysis to Multiple Products: A Practical Guide. *Am J Managed Care* 2002;8(3):211-218.
25. Warren RB, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(1):73-86.
26. Cohen AD, et al. Biosimilars for the treatment of patients with psoriasis: A consensus statement from the Biosimilar Working Group of the International Psoriasis Council. *JAAD Int*. 2020;1(2):224-230.
27. Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP. Konsensus lékařů center biologické léčby oboru dermatovenerologie k problematice biosimilars. 29.3.2019.
28. Tužil J. Práce s literární evidencí. iHETA seminář v Praze dne 11.9.2020.
29. Chaimani A, et al. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. – z: www.training.cochrane.org/handbook (staženo dne 11.10.2021).
30. Egeberg A, et al. Modelling the optimal sequence of biologic therapies in plaque psoriasis in Spain. *Journal of Medical Economics* (2021), DOI: 10.1080/13696998.2021.1970953.
31. Lambert J, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *JEADV* 2020;34:1654-1665.
32. Doležal T. Data z reálné klinické praxe RWE. iHETA seminář v Praze dne 11.9.2020.
33. Kojanová M, et al. Registr biologické/cílené léčby BIOREP – Souhrnná zpráva za rok 2019. *Čes-slov Derm*. 2020;95(1):1-40.
34. Kojanová M, et al. Analýza pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou před zahájením biologické léčby v České republice – údaje z registru BIOREP 2005-2016. *Čes-slov Derm*. 2016;91(5):205-252.
35. Kojanová M, et al. Registr biologické/cílené léčby BIOREP – Souhrnná zpráva za rok 2020. *Čes-slov Derm*. 2021;96(1):1-56.
36. Goniometrická funkce. Wikipedia. https://cs.wikipedia.org/wiki/Goniometrick%C3%A1_funkce (staženo 1.11.2021).
37. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. 2016; December 02.
38. Lemtrada 12 mg (alemtuzumab). Analýza nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu v podmínkách České republiky. 28.1.2014. Staženo z dokumentů správního řízení k přípravku Lemtrada na www.sukl.cz.

Melatonín v manažmente porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou – od teórie k praxi

MUDr. Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Melatonín je evolučne vysoko konzervovaný indolamín so širokou škálou biologických funkcií. Jeho dominantnou úlohou je chronobiologická regulácia cyklu spánku a bdenia, pričom jeho sedatívny účinok sa s úspechom využíva v manažmente primárnych porúch spánku. Melatonín je však aj vysokopotentný antioxidant a na viacerých úrovniach riadenia funkcií imunitného systému pôsobí imunoregulačne. Korešpondujúcim je aj zistenie, že abnormality funkcie melatoninergného systému sú implikované aj v samotnej etiopatogenéze atopickej dermatitídy. Na základe súčasných zistení o multimodálnom pôsobení centrálného a periférneho melatoninergného systému je plauzibilné predpokladať efektivitu exogénnej suplementácie melatonínu v manažmente porúch spánku asociovaných s AD. Účinok suplementácie melatonínu bol opísaný konzistentne naprieč viacerými štúdiami. Latencia zaspávania bola skrátená, melatonín významne ovplyvnil aktivitu ochorenia hodnotenú podľa Scoring Atopic Dermatitis Index a pozorované bolo aj zníženie sérových hladín IgE. V porovnaní so súčasne využívanými antihistaminikami má melatonín výhodnejší bezpečnostný profil, pozitívne ovplyvňuje aktivitu ochorenia, nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerancie. Práve kvôli týmto vlastnostiam je melatonín sľubnou alternatívou v manažmente porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou.

Kľúčové slová: melatonín, poruchy spánku, atopická dermatitída.

Melatonin in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis – from theory to practice

Melatonin is an evolutionarily conserved indolamine with a wide range of biological functions. Its dominant role is the chronobiological regulation of the sleep-wake cycle, while its sedative effect is successfully used in the management of primary sleep disorders. However, melatonin is also a powerful antioxidant and it acts as an immunoregulatory molecule at several levels of immune system. Sleep disorders play an important role in the context of reduced quality of life associated with skin disease. Based on the current findings on the multimodal action of the central and peripheral melatonergic system, it is plausible to assume the efficacy of exogenous melatonin supplementation in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis. The effect of melatonin supplementation has been described consistently across several studies. Sleep latency was shortened, melatonin significantly affected the disease activity as assessed by the Scoring Atopic Dermatitis Index, and a decrease in serum IgE levels was also observed. Compared to the currently used antihistamines, melatonin has a more favorable safety profile, it exerts a positive effect on the disease activity, it has no addictive potential, and does not induce tolerance. It is because of these properties that melatonin is a promising alternative in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis.

Key words: melatonin, sleep disorders, atopic dermatitis.

Úvod

V súčasnosti využívané terapeutické postupy, cielené najmä na moduláciu zápalovej zložky atopickej dermatitídy (AD), nevedú

k optimálnemu manažmentu porúch spánku asociovaných s týmto ochorením a preto stále pretrváva potreba koncepcie a implementácie efektívnejších postupov (1). Melatonín je vyu-

žívaný pri liečbe primárnych porúch spánku. Skracuje latenciu zaspávania, predlžuje celkové trvanie spánku a zvyšuje jeho kvalitu (2). Okrem chronobiologického účinku vykazuje

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Paula Ďuríková, durikova16@uniba.sk

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava
Mickiewiczova 2 247/13, 811 07 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(2):68-71

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2022

aj antiinflamačný a antioxidačný efekt a tak má potenciál ovplyvniť poruchy spánku asociované s AD súčasne na viacerých úrovniach.

Charakteristika porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou

U pacientov s atopickou dermatitídou sa poruchy spánku vyskytujú s frekvenciou 47 % až 60 % (1). V kontexte zníženia kvality života asociovaného s kožným ochorením zohrávajú práve poruchy spánku významnú rolu. Polysomnografické dáta dokazujú, že efektivita spánku pri AD je výrazne znížená, čo postihuje najmä non-rapid eye movement 4, teda fázu hlbokého spánku. Naopak na jej úkor je zvýšený pomer fáz plytkého spánku non-rapid eye movement 1 a 2 (3). Zrejme najpriamočiarejším a zdanlivo dostatočným vysvetlením tohto fenoménu je senzorký diskomfort asociovaný s pruritom, čomu nasvedčuje aj fakt, že závažnosť poruchy spánku koreluje s aktuálnou aktivitou ochorenia hodnotenou podľa Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD). SCORAD je klinický skórovací index, ktorý hodnotí rozsah a závažnosť kožného nálezu, ako aj intenzitu pruritu a závažnosť porúch spánku u pacienta (4). Poruchy spánku sa však vyskytujú aj bez návaznosti na nočné škriabanie a preto je pravdepodobné, že ich etiopatogenéza je multifaktoriálna (5).

Dobre opísaným javom s cirkadiánnou závislosťou je fyziologické zníženie nočných hladín kortizolu, ktoré môže prispievať nočnej exacerbácii pruritu pri AD ako aj pri iných zápalových ochoreniach kože asociovaných s pruritom (6). Rytmické fluktuácie boli pozorované aj pri meraní intenzity transepidermálnej straty vody, ktorá je mierou bariérovej funkcie epidermy. Cirkadiánnu reguláciu hydratácie epidermy je sprostredkovaná skupinou CLOCK génov. U myší s knockoutom CLOCK génov bola pozorovaná defektná expresia akvaporínu-3, transmembránového kanálu keratinocytov, ktorý facilituje intracelulárny prestup vody a glycerolu (7). Aj napriek tomu, že výsledky pozorovaní viacerých realizovaných štúdií neboli celkom konzistentné, súčasným konsenzom ostáva, že intenzita transepidermálnej straty vody je najvyššia neskoro poobede a večer. Tento efekt má za následok rozvoj nočnej xerodermie, ktorá

prispieva multifaktoriálnej etiológii nočného pruritu pri AD (8).

Funkcia imunitného systému je pod prísnou chronobiologickou kontrolou. Hladina proinflamačných cytokínov, ako sú interleukín (IL) IL-1 β , IL-2, tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and IL-6, sa počas noci zvyšuje, čo u zdravého jedinca podporuje spánok. Naproti tomu hladina antiinflamačných cytokínov IL-4 a IL-10 sa zvyšuje tesne pred prebudením, čo naopak spánok fyziologicky inhibuje. V teréne atopickej dermatitídy môžu však aj fyziologické cirkadiánne fluktuácie zloženia cytokínového mikroprostredia nepriaznivo modulovať aktivitu ochorenia v závislosti od dennej resp. nočnej doby (9). Samotná spánková deprivácia alteruje cirkadiánne rytmy a narúša fyziologickú rovnováhu sekrécie Th1 a Th2 asociovaných cytokínov. Sakami a kol. vo svojej štúdii z roku 2002 popisali vzťah medzi insomniou a rozvojom Th2 dominantného cytokínového profilu, ktorý sa vyznačoval významným znížením pomeru hladín interferónu gamma a IL-4 (10). Vzniká tak začarovaný kruh, kde fyziologická cirkadiánnu fluktuácia cytokínov u pacienta s AD zvyšuje aktivitu ochorenia v noci, čo vedie k spánkovej deprivácii, ktorá stimuluje Th2 odpoveď, čím sa nočná exacerbácia aktivity ochorenia len ďalej prehľbuje. Z vyššie uvedeného je zjavné, že etiopatogenéza porúch spánku asociovaných s AD je veľmi komplexná a zúčastňuje sa na nej široká škála rôznych modulujúcich faktorov. Na jej presné stanovenie však budú nutné ďalšie vedecké dôkazy.

Atopická dermatitída a efekt melatonínu

Melatonín je indolamín so sedatívnym účinkom secrenovaný epifýzou po aktivácii retino-hypotalamickej osi, ktorý zohráva esenciálnu úlohu v regulácii spánkového cyklu. Tento efekt sprostredkuje svojim priamym chronobiologickým pôsobením na nucleus suprachiasmaticus, kde indukuje fázový posun ľudských cirkadiánnych hodín dopredu (večer), alebo dozadu (ráno) ako aj prestavenie termoregulačného centra hypotalamu na nižšie hodnoty, čo má za následok ospalosť (11, 12).

Okrem centrálného melatoninergného systému existuje aj extrapineálny kožný melatoninergný systém, ktorý pozostáva z kom-

pletného enzymatického aparátu jeho syntézy ako aj efektorových receptorov. Tu zohráva významnú úlohu v regulácii redoxnej homeostázy kože, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho lokálna tkanivová koncentrácia je v epiderme niekoľkonásobne vyššia ako jeho sérové hladiny (13). Receptor-dependentné regulačné funkcie melatonínu sú sprostredkované aktiváciou melatoninergných receptorov typu 1 (dominantne) a 2 spriahnutých s G-proteínom, ktoré aktivujú signal transdukčné kaskády a stimulujú expresiu špecifických génov pre antioxidačné a DNA reparačné enzýmy (14). Ako modulátor génovej expresie aktivuje transkripčný faktor nuclear erythroid-related factor 2, čím stimuluje expresiu širokej škály antioxidačných enzýmov (15). Intracelulárne melatonín interaguje s kalcium-kalmodulínovým komplexom, ktorý inhibuje tvorbu reaktívnych metabolitov dusíka.

V mitochondrii funguje melatonín ako modulátor expresie mitochondriálnych génov ale aj priamy scavenger voľných radikálov (donor elektrónu), čím zvyšuje efektivitu dýchacieho reťazca a chráni bunky pred oxidačným stresom (16, 17). Do organely je transportovaný peptidovým transportérom 1 a 2. Mitochondria však obsahuje aj vlastný enzymatický aparát syntézy melatonínu, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho koncentrácia v tejto organelle je nezávislá od jeho sérových hladín (18). Melatonínom sprostredkovaná inhibícia rozpojovačov terminálnej oxidácie a oxidačnej fosforylácie ďalej vyústi do zvýšenia produkcie adenosíntrifosfátu (19). Melatonín ďalej aktivuje enzým sirtuin 3, ktorý stimuluje superoxid-dismutázu 2 (15). Mitochondriálny antioxidačný protektívny účinok melatonínu pôsobí cytoprotektívne a antiapoptoticky.

Antioxidačný efekt melatonínu je výhodne sprevádzaný jeho antiinflamačným pôsobením. Imunopatologickým podkladom AD je bifázická zápalová odpoveď sprostredkovaná T helper (Th) Th2/Th1 cytokínmi ako sú IL-4, IL-5, IL-13 a Interferón- γ (IFN- γ) (20, 21, 22). Melatonín indukuje významné zníženie sérových hladín IgE a zníženie produkcie IL-4 a IFN- γ v aktivovaných Th bunkách (23, 24). Ďalší protizápalový efekt sprostredkuje inhibíciou inflamazómu NLRP3 a nuclear factor κ B, čím efektívne redukuje

syntézu inducibilnej syntázy oxidu dusnatého, cyklooxygenázy 2 (COX-2), tumor nekrotizujúceho faktoru α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-13 a IL-18 (15). Aberácie funkcie melatoninergného systému však môžu byť zúčastnené aj na samotnej etiopatogenéze ochorenia. U pacientov s AD bolo popísané významné zníženie sérových hladín melatonínu a tak tiež negatívna korelácia jeho sérových hladín s aktuálnou závažnosťou ochorenia (25, 26). Tento jav však nebol pozorovaný počas spánku, čo by mohlo byť zapríčinené nočným zvýšením epifyzeálnej produkcie melatonínu, ktoré maskuje jeho zníženu extrapineálnu produkciu pri exacerbáciách AD (26).

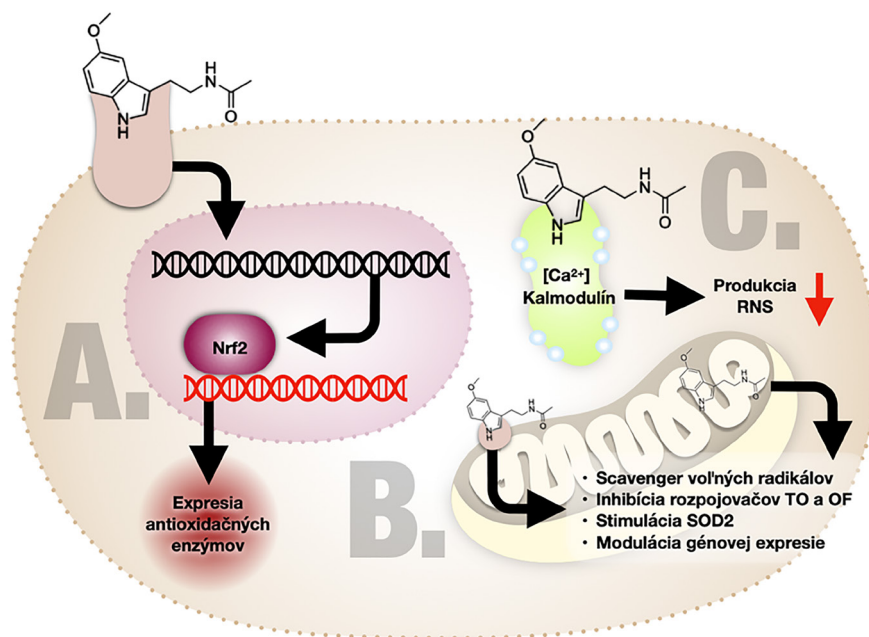
Terapeutické využitie melatonínu pri poruchách spánku asociovaných AD

Na základe súčasných zistení o centrálnom a perifernom melatoninergnom systéme, je plauzibilné predpokladať efekt exogénnej suplemencie melatonínu v terapeutickom ovplyvnení AD. Práve táto skutočnosť, a tiež fakt, že aj v súčasnosti stále pretrváva dopyt po efektívnejšom manažmente porúch spánku asociovaných s AD, podnietila záujem o overenie efektivity tejto molekuly v klinickej praxi.

Chang a kol. v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, „crossover“ klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 48 detí a adolescentov vo veku od 1 do 18 rokov, hodnotili účinok aplikácie melatonínu v dávke 3 mg/deň po dobu 4 týždňov. Pri administrácii melatonínu bolo pozorované významné skrátenie latencie zaspávania a zníženie SCORAD indexu o 9,9 bodu (1). Doaa a kol. zvolili vo svojej štúdii rovnakú intervenciu a v skupine pacientov vo veku od 5 do 15 rokov opísali významné zmiernenie závažnosti AD, významné skrátenie latencie zaspávania ako aj významné zníženie sérových hladín IgE (27). Analogický výsledok pri rovnakých dávkach bol opísaný aj v ďalšej štúdii (28).

Taghavi Ardakani a kol. v ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, klinickej štúdii, ktorá hodnotila účinok suplemencie melatonínu u 70 detí vo veku od 6 do 12 rokov, popísali, konzistentne s predchádzajúcimi štúdiami, významné skrátenie latencie zaspávania a zníženie SCORAD indexu

Obr. 1. Mechanizmus cytoprotektívneho a antiapoptotického efektu melatonínu pri atopickej dermatitide
A. Pôsobenie melatonínu na úrovni melatonínového receptora
B. Pôsobenie melatonínu na úrovni mitochondrie
C. Pôsobenie melatonínu na úrovni kalcium-kalmodulínového komplexu



Skratky: Reaktívne metabolity dusíka (RNS), nuclear erythroid-related factor 2 (Nrf2), terminálna oxidácia (TO), oxidačná fosforylácia (OF), superoxiddismutáza 2 (SOD2)

ako aj zníženie sérových hladín IgE. Melatonín bol v tejto štúdii podávaný v dávke 6 mg po dobu 6 týždňov (29).

Diskusia

V klinických štúdiách zahrnutých v našom prehľade bol efekt suplemencie melatonínu pri AD sledovaný najmä v pediatrických patientských populáciách. Využívané boli dávky od 3 do 6 mg a trvanie terapie bolo v rozmedzí 4 až 6 týždňov. Pri vyššie opísaných intervenciách boli výsledky konzistentné naprieč štúdiami. Latencia zaspávania bola skrátená, melatonín významne ovplyvnil aktivitu ochorenia a pozorované bolo aj zníženie sérových hladín IgE (1, 27, 28, 29).

V indikácií manažmentu nočného pruritu pri AD sú štandardne využívané prvogeneračné antihistaminiká. Tieto sprostredkujú svoj sedatívny a antipruritický efekt antagonizáciou histamínu produkovaného v mastocytoch a bazofiloch, ktorý prestupuje hematoencefalickou bariérou a podieľa sa na udržiavaní bdlosti vedomia (30). Limitom terapie je pri prvogeneračných antihistaminikách navodenie tolerance na ich sedatívny efekt už po 4 až 7 dňoch liečby ako aj ich anticholinergné nežiaduce účinky (rozmazané videnie, suchosť slizníc, abnorma-

lity krvného tlaku, srdcového rytmu a frekvencie, poruchy mikcie a iné) (29, 31). Narozdiel od melatonínu antihistaminiká nedemonštrujú významný priaznivý účinok pri modulácii aktivity ochorenia hodnotenej podľa SCORAD (32). Melatonín má výhodnejší bezpečnostný profil, spôsobuje iba veľmi mierne nežiaduce účinky vo forme nauzey, bolesti hlavy a závratov (33). Nežiaduce účinky neboli zistené ani pri dlhodobej administrácii melatonínu (priemerné trvanie podávania 3,5 roku, priemerná denná dávka 2,7 mg) vo follow-up analýze u 59 adolescentov s chronickou insomniou v porovnaní s bežnou populáciou rovnakého veku a pohlavia (34). Dokonca ani v experimentálnych štúdiách s extrémne vysokými dávkami melatonínu (1 gram/denne po dobu 25–30 dní) neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky okrem tranzientnej sedácie (35, 36). Je vhodné poznamenať, že štandardné dávky v iných indikáciách (primárna insomniá, pásmová choroba a iné) sa u dospelého pacienta pohybujú v rozmedzí len 0,3 až 10 mg (37). Zaujímavosťou je, že strednú letálnu dávku nebolo možné stanoviť ani v dávkach na hornej hranici solubility liečiva (38). Narozdiel od ostatných liečiv so sedatívnymi účinkami melatonín nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerance (39).

Záver

Melatonín vykazuje priaznivý efekt v modulácii aktivity ochorenia pri AD vďaka svojmu antioxidačnému a antiinflamačnému pôsobeniu. Rovnako demonštruje aktivitu aj pri ovplyvnení circulus vitiosus spánkovej depriácie asociovannej s AD. V súčasnosti sa v manažmente porúch spánku asociovaných s AD využívajú predvážne prvogeneračné antihista-

miniká a to najmä kvôli svojmu sedatívne-efektu. V porovnaní s antihistaminikami má melatonín výhodnejší bezpečnostný profil, pozitívne ovplyvňuje aktivitu ochorenia, nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerancie. Doposiaľ nie je dostupný dostatok vedeckých dôkazov na širšiu implementáciu melatonínu ako novej terapeutickedy modalitdy pri manažmente AD alebo na stanovenie opti-

málneho dávkovania v rôznych patientských populáciách. Avšak na základe preliminárných výsledkov sa javí, že melatonín by mohol byť potenciálne efektívnou adjuvantnou terapiou AD. Vzhľadom na fakt, že štúdie suplementácie melatonínu pri atopickedy dermatitíde boli doteraz realizované predvážne v populácii detských patients, bolo by vhodné rozšíriť skúmanie aj o dospelých patients.

LITERATÚRA

1. Chang Y-S, Lin M-H, Lee J-H, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance. *JAMA Pediatr.* 2016;170:35.
2. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE* 2013;8.
3. Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and nighttime pruritus in children with atopic dermatitis. *Sleep.* 1989;12:309-314.
4. Hon K-LE, Lam M-CA, Leung T-F, et al. Nocturnal wrist movements are correlated with objective clinical scores and plasma chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:629-635.
5. Chang Y-S, Chiang B-L. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:1033-1040.
6. Patel T, Ishiuiji Y, Yosipovitch G. Nocturnal itch: Why do we itch at night? *Acta Derm. Venereol.* 2007;87:295-298.
7. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128:2145-2151.
8. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Circadian rhythm in atopic dermatitis-pathophysiology and implications for chronotherapy. *Pediatr. Dermatol.* 2017;35:152-157.
9. Chang Y-S, Chiang B-L. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and Melatonin. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:462.
10. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, et al. Coemergence of insomnia and a shift in the th1/th2 balance toward th2 dominance. *Neuroimmunomodulation.* 2002;10:337-343.
11. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005;9:25-39.
12. Chang Y-S, Chou Y-T, Lee J-H, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics.* 2014;134.
13. Kim T-K, Lin Z, Tidwell WJ, Li W, Slominski AT. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;404:1-8.
14. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2010;62:343-380.
15. Jaworek AK, Szepletowski JC, Halubiec P, Wojas-Pelc A, Jaworek J. Melatonin as an antioxidant and immunomodulator in atopic dermatitis – a new look on an old story: A Review. *Antioxidants.* 2021;10:1179.
16. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis. *J. Pineal Res.* 2015;59:292-307.
17. Tan D-X, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of Melatonin Synthesis: A hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J. Pineal Res.* 2012;54:127-138.
18. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. *Physiology.* 2020;35:86-95.
19. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138:490-499.
20. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen, Schöpf E. A role for th1 and th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol. Today.* 1998;19:359-361.
21. Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:451-455.
22. Leonardi S, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, Bellanti JA. Atopic disease, immune system, and the environment. *Allergy and Asthma Proc.* 2007;28:410-417.
23. Kim T-H, Jung J-A, Kim G-D, et al. Melatonin inhibits the development of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/NGA mice. *J. Pineal Res.* 2009;47:324-329.
24. Park G, Lee SH, Oh D-S, Kim Y-ung. Melatonin inhibits neuronal dysfunction-associated with neuroinflammation by atopic psychological stress in NC/NGA atopic-like mouse models. *J. Pineal Res.* 2017;63.
25. Jaworek AK, Jaworek M, Szafraniec K, Wojas-Pelc A, Szepletowski J. Melatonin and sleep disorders in patients with severe atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2021;38:746-751.
26. Muñoz-Hoyos A, Espín-Quirantes C, Molina-Carballo A, et al. Neuroendocrine and circadian aspects (melatonin and β -endorphin) of atopic dermatitis in the child. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18:679-686.
27. Doaa AM, Marwa SM, Walaa I, Amany E. Evaluation of Melatonin Supplementation in Children with Atopic Dermatitis at Aboreesh Hospital, Egypt. *J. Environ. Treat. Tech.* 2020;8:1084-1088.
28. Shirinsky VS, Nepomnyashikh VM, Leonova MI, et al. Efficiency and safety of melatonin administration in the patients with atopic dermatitis. *Med. Immunol.* 2014;8:707.
29. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29:834-840.
30. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118:198-201.
31. Levander S, Stahle-Backdahl M, Hagermark O. Peripheral antihistamine and central sedative effects of single and continuous oral doses of cetirizine and hydroxyzine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991;41:435-439.
32. Tay CJ, Zhao X, Allen JC, Yew YW, Tey HL. Effectiveness of antihistamines for itch and sleep disturbance in atopic dermatitis: A retrospective cohort study. *Itch.* 2021;6.
33. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin. Drug Investig.* 2015;36:169-175.
34. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology.* 2011;216:111-120.
35. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: A rapid evidence assessment of the literature. *Nutr. J.* 2014;13.
36. Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *Lancet.* 1973;301:271.
37. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: A rapid evidence assessment of the literature. *J. Nutr* 2014;13.
38. Barchas J, Dacosta F, Spector S. Acute pharmacology of Melatonin. *Nature.* 1967;214:919-920.
39. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29:834-840.

Preventívna liečba migrény u starších pacientov – je nová biologická liečba svetlo na konci tunela?

Lucia Mokošová

Neurologické oddelenie FN Trnava

V kazuistike je prezentovaný prípad polymorbídnej 69-ročnej pacientky s chronickou migrénou, s prakticky nemožnosťou nastavenia na nešpecifickú preventívnu perorálnu liečbu. U pacientky bol náhodne zistený asymptomatický hemangioblastóm v oblasti cerebella vľavo, ktorý bol kompletne resekovaný a napriek výrazným očakávaniam pacientky bez efektu na frekvenciu a intenzitu migrenózných bolestí hlavy. Po nasadení a pravidelnej mesačnej aplikácii fremanezumabu bola zaznamenaná významná účinnosť a prelomový dopad na kvalitu života pacientky.

Kľúčové slová: preventívna liečba, chronická migréna, polymorbidita, fremanezumab.

Preventive treatment of migraine in elderly patients, is fremanezumab light at the end of the tunnel?

The case report presents a case of a polymorbid 69-year-old patient with chronic migraine, with practically impossibility of setting for non-specific preventive oral treatment. An asymptomatic hemangioblastoma in the left cerebellum was accidentally detected in the patient, which was completely resected and, despite the patient's strong expectations, had no effect on the frequency and intensity of migraine headaches. After initiation and regular monthly administration of fremanezumab, significant efficacy and a breakthrough impact on the patient's quality of life were noted.

Key words: preventive treatment, chronic migraine, polymorbidity, fremanezumab.

Úvod

Migréna je chronické paroxysmálne neurologické ochorenie, dá sa povedať všadeprítomné okolo nás a známe v histórii ako ľudstvo samotné. Migréna je celosvetovo jedna z častých príčin invalidity u osôb mladších ako 50 rokov (najmä u žien), s obmedzením práceschopnosti a príčinou významných ekonomických strát.

Samotný výskyt aj prevalencia migrény so zvyšujúcim sa vekom klesá. Jednoročná prevalencia u tejto špecifickej podskupiny pacientov tvorí približne 10 % (1). Migréna má najvyšší vrchol incidencie medzi 3. a 4. dekádom, ale ukazuje sa, že nástup migrény v neskoršom veku môže byť prediktorom chronického priebehu u tejto vekovej skupiny pacientov.

Typické klinické prejavy a fenotyp migrény sa menia v závislosti od veku a so zvyšujúcimi sa komorbiditami. V roku 2004 bola publikovaná štúdia, ktorá zahrňovala 260 pacientov s migrénou v širokom vekovom rozpätí od 3 do 69 rokov, kde boli pozorované výrazné rozdiely v klinických príznakoch súvisiacich s vyšším vekom. S pribúdajúcim vekom pri akútnom záchvate migrény dominuje predĺženie intervalu trvania unilaterálnej bolesti hlavy, zvýraznené pocity pulzovania, foto a fonofóbia ako aj bolesti v cervikálnej oblasti.

Naopak zhoršovanie bolesti hlavy viazané na fyzickú aktivitu klesajú s vekom (5).

Hoci migréna je menej častá u starších ľudí, preventívna liečba u týchto pacientov býva náročnejšia. Jeden z dôvodov je polyprag-

mázia, ktorá vyplýva z prítomnosti viacerých komorbidít, či už sú to psychiatrické, alebo kardiovaskulárne ochorenia, čo môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu kvality života u starších pacientov trpiacich migrénou (2). Jedinci s migrénou majú približne 5-krát vyššie riziko rozvoja závažnej depresívnej poruchy a tým aj vyššej pravdepodobnosti prechodu do chronickej migrény (3).

Preventívna liečba zahrňuje širokú škálu rôznych skupín liečiv, ktoré však nie sú špecifické pre samotnú liečbu migrény. Majú niekedy nedostatočnú účinnosť, často neznášanlivosť a slabú adherenciu u geriatrickej populácie (4).

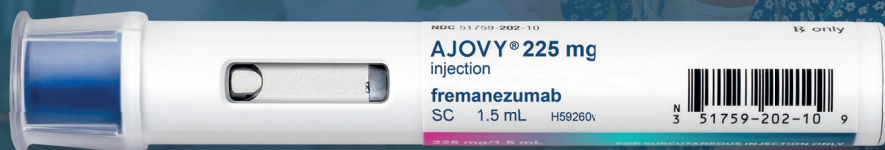
Terapia toho devastujúceho ochorenia sa významne posunula s príchodom „novej éry“ anti CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)

*Méně migrény.
Více zážitků.*

Hončíkova oslava narozenin

☐ Ne, migréna mě nutí
lehnout si doma ve tmě

☒ Ano, zúčastním se



AJOVY[®] jediný schválený anti-CGRP přípravek, který nabízí flexibilní čtvrtletní a měsíční dávkování¹

- ✓ **Dlouhodobá účinnost a rychlost nástupu účinku už od 1. týdne.¹⁻⁴**
- ✓ **Nízké riziko wearing off efektu na konci dávkovacího intervalu.⁵**
- ✓ **Výskyt nežádoucích účinků u čtvrtletního podání srovnatelný s placebem.**
Léčba Ajovy je bezpečná i u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.^{2,3,4}

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



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

Literatura: **1.** AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn charakteristických vlastností léku, aktualizace textu 12/2021. **2.** Goadsby, et al. Neurology 2020 [TBC]. **3.** Silberstein, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. The Journal of Headache and Pain 2020. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>. **4.** Dodick DW, et al. JAMA 2018;319:1999-2008. **5.** Cohen-Barak, et al. Cephalalgia 2018;18:1960-1971. **6.** Nahas SJ, et al. Presented at: American Academy of Neurology (AAN) 2020 Annual Meeting; April 25-May 1, 2020.

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

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

NÁZEV PŘÍPRAVKU:

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce,

AJOVY 225 mg injekční roztok v předplněném peru.

SLOŽENÍ:

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje fremanezumabum 225 mg. Jedno předplněné pero obsahuje fremanezumabum 225 mg. Fremanezumabum je humanizovaná monoklonální protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínské (CHO buňky). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1 plného znění SPC.

Terapeutické indikace:

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

Dávkování a způsob podání:

Léčbu má zahájit lékař, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou migrény. Léčba je určena pro pacienty, kteří v době zahájení léčby fremanezumabem mívají migrénu nejméně 4 dny v měsíci. Přípravek má dvě možné varianty dávkování: 225 mg 1x měsíčně (měsíční dávkování), nebo 675 mg 1x za tři měsíce (čtvrtletní dávkování). Při zahájení léčby fremanezumabem je možné pokračovat v konkomitantní preventivní léčbě migrény, pokud to předepisující lékař pokládá za nezbytné (viz bod 5.1). Přínos léčby je třeba vyhodnotit do 3 měsíců po jejím zahájení. Další rozhodnutí o případném pokračování léčby je třeba činit individuálně na základě stavu pacienta. *Starší pacienti:* Údaje o použití fremanezumabu u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). *Porucha funkce ledvin nebo jater:* Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). *Pediatrická populace:* Bezpečnost a účinnost přípravku AJOVY u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Způsob podání: Subkutánní podání.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u méně než 1 % pacientů. Závažná kardiovaskulární onemocnění: Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárními onemocněními byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1). Pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti.

Interakce s jinými léčivými přípravky:

Na základě vlastností fremanezumabu se neočekávají žádné farmakokinetické lékové interakce.

Fertilita, těhotenství a kojení:

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání AJOVY v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Kojení: Není známo, zda

se fremanezumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit. Fertilita: Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

Nežádoucí účinky:

Často hlášenými nežádoucími účinky léčiva byly lokální reakce v místě aplikace injekce (indurace [17 %], erytém [16 %] a pruritus [2 %]). *Hypersenzitivita, imunogenita:* ve studiích se u 0,4 % pacientů vyvinuly protilátky (anti-drug antibodies, ADA). Měly velmi nízké titry. Bezpečnost a účinnost fremanezumabu nebyly vývojem protilátek ADA ovlivněny. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

Seznam pomocných látek:

histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA), polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

Doba použitelnosti:

inj. pero: 2 roky; inj. stříkačka: 3 roky.

Zvláštní opatření pro uchování:

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek AJOVY lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 7 dní při teplotě do 30 °C. Přípravek AJOVY se musí zlikvidovat, pokud se nachází mimo chladničku déle než 7 dní. Jakmile začnete přípravek uchovávat při pokojové teplotě, nevracejte jej zpět do chladničky.

Druh obalu a obsah balení:

Předplněná injekční stříkačka 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou. Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku v injekční stříkačce ze skla typu I o objemu 2,25 ml s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou.

DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:

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

REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA:

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

DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE/

AKTUALIZACE TEXTU: Datum první registrace: 28. března 2019. Aktualizace 12/2021. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

AJO-CZ-00140

monoklonálnych protilátok, zameraných priamo a špecificky na CGRP alebo jeho receptor.

Jedným z tejto skupiny monoklonálnych protilátok je aj fremanezumab, čo je plne humanizovaná mAb (IgG2Δa), selektívne a špecificky zameraná na CGRP, s preukázanou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou pri preventívnej liečbe migrény u dospelých.

Boli publikované súhrnné analýzy podskupiny pacientov v troch randomizovaných, dvojito zaslepených a placebo kontrolovaných štúdiách fázy 3 (HALO CM, HALO EM a FOCUS).

HALO CM a HALO EM štúdia zahrňovali dospelých pacientov vo veku 18 až 70 rokov, ktorí spĺňali kritériá podľa medzinárodnej klasifikácie migrenóznych bolestí hlavy (ICHD-3 beta) počas ≥ 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. FOCUS štúdia mala podobný dizajn ako HALO CM a HALO EM s rozdielom, že pacienti mali nedostatočnú odpoveď na 2–4 línie preventívnej liečby migrény, respektíve existovala dokázateľná kontraindikácia k užívaniu niekoľkých skupín preventívnej liečby (β -blokátory, antikonvulzíva, tricyklické antidepresíva, blokátory kalciových kanálov, blokátory receptorov pre angiotenzín II, onabotulinumtoxin A a kyselina valproová).

Hodnotená bola účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť fremanezumabu. Aplikácia fremanezumabu bola kvartálne alebo jedenkrát mesačne, respektívne mesačné podávanie placeba.

V závere sa ukázali konzistentné výsledky účinnosti a bezpečnosti fremanezumabu, ktorý sa javí ako dobre tolerovaný a účinný pri preventívnej liečbe epizodickej migrény (EM) a chronickej migrény (CM), u jedincov s ťažko liečiteľnou a rezistentnou migrénou (7), ale aj u pacientov vo veku ≥ 60 rokov vrátane osôb s komorbiditami (6).

Kazuistika

Pacientka 69-ročná, aktívna podnikateľka, s početnými komorbiditami, sledovaná v gastroenterologickej ambulancii pre laktózovú intoleranciu a ulceróznú kolitídu, s opakovanými relapsami na chronickej liečbe sulfasalazínom, u reumatológa pre primárny Sjörgenov syndróm a reumatoidnú artritídu na kombinovanej liečbe hydroxychlor-

ochiníumsulfátom a imunosupresívnym metotrexátom á 7 dní. Súčasne aplikovaný denosumab subkutánne 1× mesačne pre postmenopauzálnu osteoporózu. Z ďalších ochorení v osobnej anamnéze dominuje diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách aj so sekundárnymi komplikáciami v zmysle neuropatie, gastropatie.

Pacientka bola prvýkrát vyšetrená na našej špecializovanej ambulancii v roku 2018. Podľa anamnézy od skorej mladosti (bez presnejšieho časového upresnenia) trpela na bolesti hlavy hodnotené ako migrenózne, navštevovala neurológa, ale preskripcia liekov bola z väčšej miery riadená všeobecným lekárom.

Od roku 2018 sa začala sťažovať viac na bolesti hlavy, ktorých charakter sa menil v čase, bolesti boli hemikranické so striedavou lokalitou, niekedy difúzne pulzujúce, spojené s foto aj fonofóbiou. Popri tom udávané sporadicky vertigo. Najmarkantnejší sprievodný znak bol výrazný abdominálny dyskomfort, spojený so zvracaním a zvýšenou motilitou gastrointestinálneho traktu. Z toho dôvodu bola opakovane vyšetrená cestou urgentného príjmu, taktiež realizované kolonoskopické vyšetrenia, z gastrointestinálneho hľadiska však stav záverovaný ako stabilizovaný. U pacientky sa postupne rozvinulo subdepresívne ladenie, avšak bez trvalej medikácie a to z dôvodu žalúdočného dyskomfortu, sporadicky užívala len anxiolytiká. Doplnili sme MRI vyšetrenie mozgu s nálezom drobného tumorózneho ložiska intraaxiálne v oblasti cerebella vľavo, ktoré bolo hodnotené ako suspektná solitárna metastáza. Neurologický nález sa u pacientky nemenil, naďalej bola bez neurologickej symptomatiky.

Pacientka absolvovala celé spektrum vyšetrení, kompletný onkoskrining, vrátane celotelového PET CT, ktoré nepreukázalo žiadnu inú patológiu, len danú léziu, ktorá však nevykazovala hypermetabolický charakter.

Pacientka po dohovore s neurochirurgom podstúpila kompletnú resekciu expanzívneho ložiska v roku 2019, histologicky sa jednalo o hemangioblastóm WHO I st., bez onkologickej indikácie na chemoterapiu a rádioterapiu. Po operácii udávala parciálne zlepšenie bolestí hlavy, ktoré však v krátkom čase ďalej progredovali do pôvodnej frekvencie aj intenzity ako i s rovnakými pridruženými gastrointestinál-

nymi ťažkosťami. Z nášho hľadiska sa jednalo o náhodný nález tumorózne expanzie a prechodné klinické subjektívne zlepšenie ťažkostí bolo v rámci „placebo“ efektu.

V súčasnosti absolvuje pravidelné 6-mesačné MRI kontroly na podnet onkológa, doteraz je však bez recidívy ochorenia.

Podľa denníka migrenika, ktorý si viedla od roku 2020, sa frekvencia migrén pohybovala približne 10× a viac za mesiac. Pacientka naďalej v akútnej fáze užívala nesteroidné antiflogistiká (nimesulid, diklofenak), taktiež rôzne kombinované preparáty a antimigrenózne čípky, ale bez efektu. Preto sme sa rozhodli nasadiť chronickú nešpecifickú preventívnu medikáciu naproxénom, amitriptylínom a topiramátom, posledný užívala takmer 4 mesiace, ale kompletná liečba musela byť vždy predčasne ukončená z dôvodu intolerancie pri pridružených dyspeptických ťažkostiach. Pre progredujúce ťažkosti bola u pacientky zahájená liečba monoklonálnou protilátkou fremanezumabom v dávke 225 mg s.c. 1× mesačne od júla 2021 s výraznou redukciou frekvencie bolestí hlavy. Už prvý mesiac po aplikácii lieku bola dokumentovaná len 3× migrenózna cefalea. Taktiež sa zmiernila intenzita spolu so zmiernením súbežných príznakov v zmysle abdominálnych ťažkostí. Pacientka liečbu veľmi dobre toleruje, bez nežiadúcich účinkov. Pri bolestiach hlavy sporadicky užíva antimigrenózne čípky.

Diskusia

Výskyt migrény a jej prechod do chronicity, ako i riziko vzniku bolesti hlavy z nadužívania liekov (MOH Medication overuse headache) u staršej populácie tvorí stále nezanedbateľnú časť z celého rozsiahleho spektra bolestí hlavy.

Vzhľadom na celosvetový nárast priemernej dĺžky života je pravdepodobné, že migréna vo vyššom veku sa v priebehu nasledujúcich desaťročí stane čoraz vážnejším problémom, pričom manažment samotnej liečby môže byť ovplyvnený ďalšími zdravotnými komplikáciami a následnou polypragmáciou.

V súčasnosti je u nás k dispozícii niekoľko peptidových monoklonálnych protilátok proti kalcitonínovému génu (CGRP) alebo receptoru CGRP (biologické liečivá) erenumab, fremanezumab a galkanezumab. U našej prezentova-

nej pacientky sme sa rozhodli pre podávanie fremanezumabu najmä z hľadiska jeho lepšej flexibility aplikačnej formy ako i dávkovacej schémy.

Záver

Fremanezumab je plne humanizovaná monoklonálna Ab (IgG2Δa), selektívne a špecificky zameraná na CGRP, s preukázanou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou pri

preventívnej liečbe migrény nielen u dospelých, ale aj v populácii seniorov.

V prezentovanom prípade sa jedná o multitorbídnu pacientku, po resekcii asymptomatického hemangioblastómu v oblasti cerebella vľavo, s chronickou migrénou a so zhoršujúcimi sa klinickými príznakmi v čase. Napriek polypragmázii našťastie neprišlo k vývoju MOH (Medication overuse headache) a to najmä z dôvodu výrazných gastrointes-

tinálnych ťažkostí súvisiacich s pridruženými komorbiditami, intoleranciou perorálnych liečiv, ale aj slabšej adherencie pacientky, čo však na druhej strane limitovalo ďalšie možnosti perorálnej preventívnej liečby. Po nasadení fremanezumabu došlo k výraznému zlepšeniu stavu, čím môžeme len potvrdiť klinickú účinnosť a bezpečnosť danej biologickej liečby aj u staršieho pacienta s viacerými komorbiditami.

LITERATÚRA

1. Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia*. 2007;27:97-106.
2. Curto M, Capi M, Martelletti P, Lionetto L. How do you choose the appropriate migraine pharmacotherapy for an elderly person? *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(1):1-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543660>.
3. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Lainez JM, Lanteri-Minet M et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17(1):59. Available from: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>.
4. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P,

- Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-485. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102416678382>
5. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Auerth A, Serim M, Zebeholzer K, Aydinkoc K, Kienbacher C, Wanner C, Wessely P. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687007/>.
6. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, Ning X, Janka L, Campos VR, Kra-

- senbaum LJ, Holle-Lee D, Kudrow D, Lamp CH. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819017/>.
7. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.

BRIDGING THE
TROUBLED
WATERS



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

www.iatdmct2022.org

POZNAČTE SI DO KALENDÁŘE

Vericigvát: farmakologický profil

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Vericigvát je nový lék pro léčbu chronického srdečního selhání. Účinkuje jako přímý stimulátor sGC, jehož aktivita není závislá na přítomnosti NO. Je podáván perorálně jedenkrát denně v dávkách 2,5, 5 a 10 mg s postupnou titrací nahoru. Je metabolizován jaterními glukuronidázami UGT1A9 a 1A1 na neaktivní N-glukuronid. Přibližně 53 % podané dávky je vyloučeno močí, zatímco 45 % stolicí. Biologický poločas eliminace u zdravých dobrovolníků byl průměrně 20 hodin, u nemocných se srdečním selháním průměrně 30 hodin. Jeho nejčastějším nežádoucím účinkem s incidencí kolem 16 % je hypotenze. Vyznačuje se minimálním potenciálem lékových interakcí.

Klíčová slova: vericigvát, srdeční selhání, farmakodynamika, farmakokinetika.

Vericigvát: pharmacological profile

Vericigvát is a new drug for the treatment of chronic heart failure. It acts as a direct sGS stimulator whose activity is not dependent on the presence of NO. It is administered orally once daily at doses of 2.5, 5 and 10 mg with gradual upward titration. It is metabolized by hepatic glucuronidases UGT1A9 and 1A1 to inactive N-glucuronide. Approximately 53 % of the administered dose is excreted in the urine, while 45% in the faeces. The biological elimination half-life in healthy volunteers averaged 20 hours and in patients with heart failure averaged 30 hours. Its most common adverse effect with an incidence of about 16% is hypotension. It has minimal potential for drug interactions.

Key words: vericigvát, heart failure, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Historie a charakteristika

Vericigvát je nový lék pro léčbu chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí. Byl zaregistrován americkou FDA v lednu 2021 a evropskou EMA v červenci téhož roku pod výrobním názvem Verquvo®. Jde o první lék srdečního selhání, jehož mechanismem účinku je stimulace solubilní guanylátcyklázy (sGC).

První látka s tímto mechanismem účinku byla syntetizována již v roce 1978. Byl to benzy lindazolový derivát označený YC-1, jehož účinek na solubilní guanylátcyklázu byl popsán o 20 let později. Tehdy začal výzkum potentnějších inhibitorů sGC, který vedl k zavedení první látky této skupiny do klinické praxe. Byl to riocigvát, který je používán v léčbě plicní hypertenze. Schválen byl ja-

ko orphan drug v roce 2013 v USA a v EU je registrován od března 2014 pod výrobním názvem Adempas®. Vericigvát je mu chemicky velmi blízká molekula (obr. 1) s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi, především delším biologickým poločasem eliminace, díky kterým mohla být testována pro svoje potenciální účinky na srdeční selhání (1).

Mechanismus účinku

Solubilní guanylátcykláza je intracelulární enzym, aktivovaný oxidem dusnatým (NO). Jde o heterodimerický protein složený z dvou podjednotek, α a β , s hemovou skupinou navázanou na podjednotku β . Po navázání NO na Fe^{2+} hemové části molekuly sGC dochází k několikasetrásobnému zvýšení syntézy cyklického guanosin monofos-

fátu (cGMP), který aktivuje řadu enzymů a iontových kanálů (obr. 2). Tento signální mechanismus je v lidském organismu významný pro vazodilataci, agregaci destiček a neurotransmisi (1, 2).

U srdečního selhání, stejně jako řady jiných kardiovaskulárních onemocnění, je endoteliální dysfunkce příčinou nedostatku NO, což vede k nedostatečné stimulaci sGC. Navíc při oxidativním stresu, který provází tato onemocnění, volné kyslíkaté radikály oxidují atom železa v hemové jednotce enzymu, který není schopen navázat NO a stává se nefunkčním. Důsledkem je nedostatečná funkce hladkých svalových buněk cév a kardiomyocytů. Předpokládá se, že zvýšení produkce cGMP stimulací sGS může příznivě ovlivnit patofyziologii srdečního selhání, přičemž tato regulační

dráha není přímo ovlivněna žádnou z dosud běžně používaných lékových skupin (3).

Vericigvát účinkuje jako přímý stimulátor sGS, jehož aktivita není závislá na přítomnosti NO. Váže se na β podjednotku enzymu za přítomnosti hemové skupiny a synergisticky zesiluje jeho aktivitu spolu s NO. Experimentální práce prokázaly, že to vede k vazodilataci a zpomalení zánětu v cévách i srdci, redukci fibrotizace a hypertrofie v myokardu a zvýšenému průtoku krve ledvinami (1).

Farmakokinetika

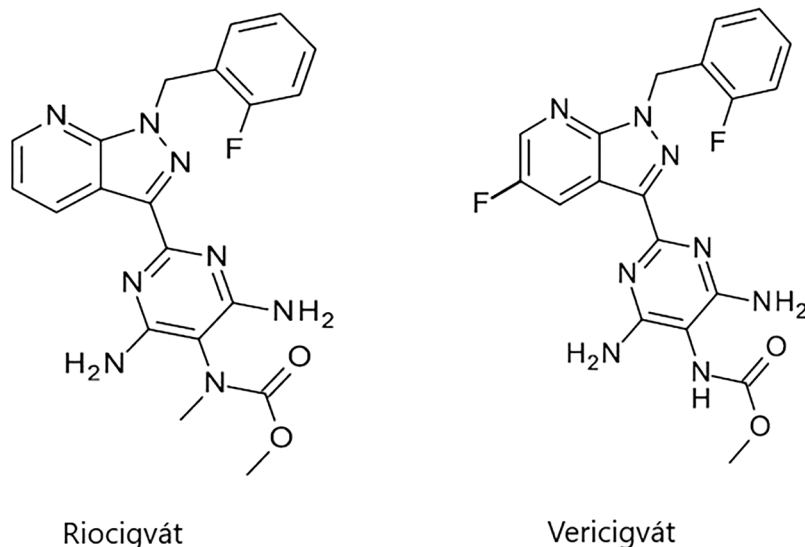
Farmakokinetické vlastnosti vericigvátu byly studovány v šesti studiích I. fáze klinického hodnocení na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví evropského, japonského a čínského původu (4). Bylo zjištěno, že účinná látka se po perorálním podání rychle vstřebává a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací do 2,5 h po podání nalačno. Podání s potravou zvyšuje biologickou dostupnost průměrně o 19 %, až na 93 % podané dávky. Střední distribuční objem je 44 l, vazba na plazmatický albumin průměrně 98 %. Je metabolizován jaterními glukuronidázami UGT1A9 a 1A1 na neaktivní N-glukuronid. Přibližně 53 % podané dávky je vyloučeno močí, zatímco 45 % stolicí. Biologický poločas eliminace u zdravých dobrovolníků byl průměrně 20 hodin, u nemocných se srdečním selháním je popisováno jeho prodloužení na průměrně 30 hodin.

Snížení renálních funkcí nevede k významnému zvýšení expozice vericigvátem (u těžké renální insuficience asi o 20 %), stejně jako porucha funkce jater. U pacientů se srdečním selháním neměl na farmakokinetiku významný vliv věk, tělesná hmotnost, pohlaví, rasa, etnikum ani výchozí hladina NT-proBNP (5). Farmakokinetika u dětí ani těhotných žen nebyla studována.

Dávkování

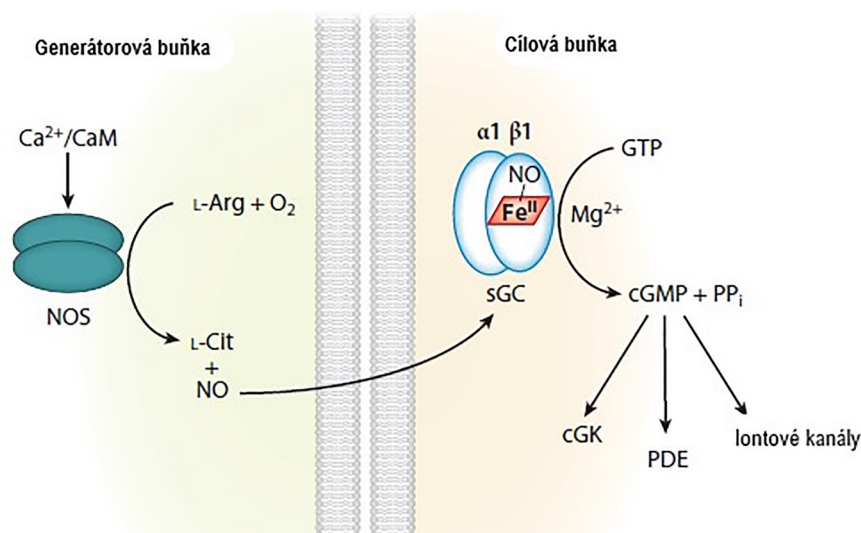
Vericigvát je k dispozici ve formě perorálních potahovaných tablet s obsahem 2,5, 5 a 10 mg účinné látky. Protože se předpokládá zahájení léčby po epizodě dekompenzace srdečního selhání, je před ním vyžadována optimalizace stavu tělních tekutin a iontové rovnováhy při diuretické terapii. Léčba se zahajuje dávkou 2,5 mg jednou denně

Obr. 1. Chemická struktura stimulatorů solubilní guanylylacyklázy



Obr. 2. Solubilní guanylylacykláza a její funkce

Komplex Ca^{2+} /kalmodulin (CaM) aktivuje NO-syntázu (NOS), která katalyzuje oxidaci L-argininu (L-Arg) na L-citrulin (L-Cit) a NO. Ten se váže na Fe^{2+} hemu β podjednotky solubilní guanylylacyklázy (sGC), což zvyší syntézu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a pyrofosfátu (PP_i), který aktivuje cGMP dependentní proteinkinázy (cGK), fosfodiesterázy (PDE) a otevírá iontové kanály



s postupnou titrací zhruba po 2 týdnech na základě tolerance pacienta a hodnot systolického krevního tlaku do cílové udržovací dávky 10 mg jednou denně. Výhodou pro pacienty s poruchou polykání je možnost rozdrobení tablety a smíchání s vodou.

Nežádoucí účinky a lékové interakce

Nejčastějším nežádoucím účinkem vericigvátu s incidencí kolem 16 % je hypotenze. Průměrné snížení systolického krevního tlaku v klinických studiích bylo mezi 1 a 2 mmHg. Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u 9 % léčených, v závažné formě u 1,2 %. Jako časté, tedy s výskytem u 1–10 % léčených, byly

popisovány bolesti hlavy, závratě, dyspepsie, nauzea, zvracení a anémie.

Z farmakodynamických lékových interakcí je nejvýznamnější zesílení hypotenze při současném podávání s jinými látkami snižujícími krevní tlak. Kontraindikováno je současné podávání s jinými látkami se stejným mechanismem účinku (např. riocigvátem), podávání inhibitorů fosfodiesterázy 5 se nedoporučuje. Vliv současného podání nitrátů je podle současných poznatků nevýznamný (6). Farmakokinetické interakce vericigvátu s významnými léčivy byly studovány jak in vitro, tak in vivo (7). Současné podávání omeprazolu, kombinace hydroxidu hořečnatého a hlinitého, ketokonazolu, rifampicinu a kyseliny



Poskytněte Vaším pacientům oporu,
když je po dekompenzaci srdečního selhání
nejvíc potřebná^{*,1}



Verquvo[®]
vericiguat

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

Název přípravku: Verquvo 2,5 mg potahované tablety, Verquvo 5 mg potahované tablety, Verquvo 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje vericiguatum 2,5 mg, 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba symptomatického chronického srdečního selhání u dospělých pacientů se sníženou ejekční frakcí, kteří jsou ve stabilizovaném stavu po nedávné epizodě dekompenzace vyžadující i.v. léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Vericiguát se podává současně s jinými přípravky k léčbě srdečního selhání. Doporučená zahajovací dávka je 2,5 mg vericiguátu jednou denně. Dávka by měla být zdvojnásobena přibližně každé 2 týdny do dosažení cílové udržovací dávky 10 mg jednou denně, podle tolerance pacienta. Přípravek Verquvo se má užívat spolu s jídlem. Pokud je vynechána dávka, má být užita, jakmile si pacient vzpomene, a to ve stejný den, kdy došlo k vynechání dávky. Pacienti nesmí užít dvě dávky vericiguátu v týž den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání spolu s jinými stimulatory solubilní guanylátcyklázy (sGC), jako je například riociguát. **Zvláštní upozornění a opatření:** Vericiguát může způsobovat symptomatickou hypotenzi. Pacienti s STK nižší než 100 mmHg nebo symptomatickou hypotenzí při zahájení léčby nebyli studováni. O možnosti rozvoje symptomatické hypotenze je třeba uvažovat u pacientů s hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory, klidovou hypotenzí, dysfunkcí autonomního nervového systému, hypotenzí v anamnéze nebo souběžnou léčbou antihypertenzivou či organickými nitráty. Pokud se u pacientů objeví problémy s tolerancí (symptomatická hypotenze nebo STK nižší než 90 mmHg), doporučuje se přechodná titrace dávek vericiguátu směrem dolů nebo vysazení vericiguátu. Souběžné užívání vericiguátu a inhibitorů PDE5, jako je sildenafil, nebylo u pacientů se srdečním selháním studováno, a proto se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku symptomatické hypotenze. Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² při zahájení léčby nebo na dialýze nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se léčba vericiguátem u těchto pacientů nedoporučuje. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vericiguátu těhotným ženám nebo o přítomnosti vericiguátu v lidském mateřském mléku, účinku na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v přítomnosti mateřské toxicity. Jako preventivní opatření se podávání vericiguátu v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání vericiguátu. **Interakce:** Vericiguát je metabolizován prostřednictvím UGT1A9 a UGT1A1. Inhibitory těchto UGT mohou vést ke zvýšené expozici vericiguátu. Souběžná léčba léčivými přípravky, které zvyšují žaludeční pH, neměla vliv na expozici vericiguátu, pokud byl vericiguát pacienty se srdečním selháním užíván podle pokynů s jídlem. Současné podávání s léčivými přípravky, které ovlivňují jeden nebo více způsobů eliminace vericiguátu, nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku vericiguátu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypotenze. Časté: anémie, závrať, bolesti hlavy, nauzea, dyspepsie, zvracení, gastroezofageální reflux. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** Verquvo 2,5 mg: EU/1/21/1561/001–011. Verquvo 5 mg: EU/1/21/1561/012–022. Verquvo 10 mg: EU/1/21/1561/023–033. **Datum poslední revize textu:** 16. července 2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek nWení hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informací, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_VER-CZ-0002-1 08/2021

*Primární cílový parametr složený z úmrtí z CV příčin nebo hospitalizací pro HF: " vericiguat vs. placebo HR 0,90 (95% CI 0,82-0,98), p=0,02; ARR = 4,2 % za jeden rok; NNT = 24, ARR , absolutní redukce rizika; NNT , počet pacientů, které bylo potřebné léčit průměrně po dobu 1 roku, aby se zabránilo 1 události primárního cílového parametru; HF rEF , srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; CV, kardiovaskulární; HF , srdeční selhání

Reference:1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883-1893.

Datum produkce materiálu 09/2021
PP-VER-CZ-0007-1

BAYER s. r. o.,
Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.



mefenamové neovlivnila významně farmakokinetiku vericigvátu. Ani současná léčba warfarinem, digoxinem, aspirinem a sakubitril/valsartanem nevyžaduje úpravy dávkování.

Výsledky klinických studií

Program studií II. fáze klinického hodnocení s názvem SOCRATES (Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Study) sestával ze dvou randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných multicentrických studií. Pacienti se srdečním selháním byli zařazeni do studie SOCRATES-REDUCED (zahrnovala nemocné s EF < 45 %) nebo SOCRATES-PRESERVED (s EF ≥ 45 %) po stabilizaci stavu po hospitalizaci do měsíce od propuštění z nemocnice. Byli léčeni perorálním vericigvátem po dobu 12 týdnů ve čtyřech dávkách, nebo placebem (3).

Do studie SOCRATES-PRESERVED bylo zařazeno 477 pacientů, u kterých byly jako primární cíle hodnoceny změna NT-ProBNP a objem levé komory srdeční. V těchto parametrech nebyl prokázán signifikantní účinek vericigvátu, i když u nich bylo zaznamenáno významné zlepšení subjektivně vnímané kvality života (8). Podobně designovaná studie SOCRATES-REDUCED zahrnuje 351 pacientů se

srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Ani zde nebyl prokázán signifikantní účinek na hodnotu NT-ProBNP ve 12. týdnu terapie, nicméně byla prokázána dávková závislost účinku vericigvátu na tento primární endpoint (9).

Na základě těchto poznatků byla provedena studie III. fáze klinického hodnocení s názvem VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction). Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité slepá multicentrická studie zahrnuje 5 050 pacientů se srdečním selháním po nedávné dekompenzaci (s hospitalizací pro srdeční selhání maximálně 6 měsíců nebo ambulantním podáním i. v. diuretik 3 měsíce před randomizací) NYHA II – IV s EF < 45 %, kteří byli léčeni cílovou dávkou 10 mg vericigvátu nebo placebem přidanými ke standardní doporučené léčbě chronického srdečního selhání. Primárním endpointem byl kompozitní parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání. Při mediánu sledování 10,8 měsíce se tato událost vyskytla u 35,5 % pacientů léčených vericigvátem a 38,5 % léčených placebem (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98; p = 0,02). Léčba byla dobře snášena, nejčastější nežádoucí účinek byla hypotenze, zaznamenaná

u 9,1 % pacientů léčených vericigvátem oproti 7,9 % v placebové skupině (10). Pozdější analýzy dat z této klinické studie prokázaly, že vericigvát neovlivňuje renální funkce léčených pacientů, a že jeho pozitivní přínos u srdečního selhání není ovlivněn renálními funkcemi (11). Další analýza ukázala, že ani fibrilace síní neovlivňuje účinnost vericigvátu, i když sama o sobě zvyšuje riziko kardiovaskulárního úmrtí u pacientů zařazených do studie (12). Při hodnocení závislosti klinického efektu vericigvátu na vstupní hodnotě NT-proBNP bylo navíc zjištěno, že jeho účinek byl největší u pacientů s hodnotou NT-proBNP menší, než 8 000 pg/ml a u těch s hodnotou menší, než 4 000 pg/ml byl ještě výraznější (13).

Závěr

Lze konstatovat, že vericigvát je lék, který prokázal účinnost v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí u pacientů po nedávné dekompenzaci. Jeho hlavní výhodou je nový mechanismus účinku, který umožňuje výhodné použití v kombinacích. Byly pozorovány minimální nežádoucí účinky stejně jako nízký potenciál lékových interakcí.

*Podpořeno společností Bayer, s. r. o.,
PP-VER-CZ-0067-1.*

LITERATURA

1. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017;60(12):5146-5161.
2. Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:533-559.
3. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):1026-1038.
4. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, Loewen S, Arens E, Yoshikawa K, Becker C. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(4):527-537.
5. Ruehs H, Klein D, Frei M, Grevel J, Austin R, Becker C, Roessig L, Pieske B, Garmann D, Meyer M. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clin Phar-*

- macokinet. 2021;60(11):1407-1421.
6. Boettcher M, Düngen HD, Donath F, Mikus G, Werner N, Thuermermann PA, Karakas M, Besche N, Koch T, Gurniak M, Becker C. Vericiguat in Combination with Short-Acting Nitroglycerin in Patients With Chronic Coronary Syndromes: The Randomized, Phase Ib, VENICE Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(6):1239-1247.
7. Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction Profile of Vericiguat: Results from Three Randomized Phase I Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):337-351.
8. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1119-1127.
9. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Fai-

- lure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA.* 2015;314(21):2251-2262.
10. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893.
11. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1313-1321.
12. Ponikowski P, Alemany W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1300-1312.
13. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):931-939.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity



On-line vzdělávání pro odborníky ve zdravotnictví na **online.solen.cz**

Proč?

- Kurzy jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**
- Přístup na všechny kurzy je **zdarma**
- Můžete se vzdělávat **z pohodlí domova**
- Kurzy jsou připravovány ve spolupráci s významnými osobnostmi medicíny a farmacie

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology **3** 2021

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Neurologie pro praxi

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: května 2022

ZLATÝ PARTNER
NOVARTIS

**PEDIATRIE, DERMATOLOGIE,
IMUNOLOGIE, ALERGOLOGIE,
PNEUMOLOGIE, ORL**

Atopie mezioborově **2**

Dlouhodobé řešení od dětství do dospělosti

GENERÁLNÍ PARTNER:
SANOFI GENZYME

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

AKTIVNÍ DO: duben 2022

LÉKÁRENSTVÍ

FYTONEERING
přesně víme, co naše babičky jenom tušily
Léčba fytofarmaky podle EBM

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Praktická lékárna

ODBOBNÝ GARANT:
prim. MUDr. Michal Jurovčík

POČET BODŮ ČLNK: 6

AKTIVNÍ DO: únor 2022

PARTNER:
SCHWABE

KARDIOLOGIE

On-line kurz intervenční akutní kardiologie

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Michael Želízko, CSc.

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: srpen 2022

ZLATÝ PARTNER
SERVIER

STŘÍBRNÝ PARTNER
Edwards

**NEUROLOGIE, VPL,
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ**

On-line kurz Závratě **3**

Partner kurzu:
VIATRIS

Mediální partneři:
Neurologie pro praxi
Medicina pro praxi
Vnitřní lékařství

ODBOBNÝ GARANT:
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

POČET KREDITŮ: 3

AKTIVNÍ DO: prosinec 2022

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology **1** 2022

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Neurologie pro praxi

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: prosinec 2022

ZLATÝ PARTNER:
MERCK

VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění **2** 2022

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI:
Medicina pro praxi
Vnitřní lékařství

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Petra Vysočanová

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: květen 2023

PARTNER:
SERVIER

**DERMATOLOGIE
a PEDIATRIE**

On-line kurz Možnosti léčby infantilního hemangiomu

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Josef Malíš

POČET KREDITŮ: 3

AKTIVNÍ DO: duben 2023

ZLATÝ PARTNER
Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

