

## MEDICÍNSKÁ REVIEW

### Téma ONKOLOGIE

**Jaká je onkologická zátěž české populace** 1

**Lékař působící zároveň v centru i necentru = most mezi oběma skupinami** 4

### ZAZNAMENALI JSME

**Obchod s nadějí vs. experimentální léčba** 5

**Revize referenční skupiny č. 70/2 dospěla k rozhodnutí – doplatí na to pacienti?** 6

### Téma MISE TRAUMATEAMU ČR V NEPÁLU

**Poskytování péče, když se třese země** 42

### PRO LÉKAŘSKÉ PRAXE

**NutriCHEQ pro výživová rizika dětí** 54

## KONGRESOVÁ REVIEW

### 15<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference

**Screening rizikových osob snížil úmrtnost na Ca plic o pětinu** 10

**Imunoterapie v pneumoonkologii** 14

### Jáchymovské revmatologické dny 2015

**Česká doporučení pro terapii RA čeká update** 18

**Axiální SpA – dvě formy, jedna léčba** 19

*„Víme, že ankylozující spondylitida a neradiografická axiální SpA představují dvě formy jednoho onemocnění – nicméně v praxi nemusí být jejich rozlišení vždy tou primární klinickou otázkou, protože mezi oběma typy existuje řada přechodů.“*



Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,  
ředitel Revmatologického ústavu, Praha

### 33. české a slovenské gastroenterologické dny

**Biologická léčba IBD: kdy, jak a proč?** 27

Inzerce

**AMGEN**<sup>®</sup>

Cardiovascular



Nová generace inzulínu glargin  
od společnosti Sanofi

## Toujeo 300 U/ml

Injekční roztok v předplněném peru  
Pro pacienty s diabetem 1. a 2. typu<sup>1</sup>

SANOFI DIABETES 

### Zkrácená informace přípravku Toujeo 300 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru:

**Složení:** Insulinum glarginum 300 jednotek/ml inj. roztoku. Jedno pero obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, to je 450 jednotek. **Indikace:** Léčba diabetes mellitus u dospělých. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na inzulín glargin nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání:** 1x denně kdykoli během dne, přednostně každý den vždy ve stejnou dobu. Aplikace je možná až 3 hodiny před nebo po obvyklé době podání. Dávka je určena v závislosti na potřebách pacienta. Podává se subkutánní injekcí. Doporučená počáteční denní dávka pro pacienty s diabetes mellitus 2. typu je 0,2 jednotky/kg následovaná individuální úpravou dávky. **Zvláštní upozornění:** nepodávat intravenózně, přípravek nesmí být natažen ze zásobní vložky předplněného pera SoloStar do injekční stříkačky pro možné závažné předávkování. Před každým podáním injekce musí být vždy zkontrolován štítek inzulínu, aby nedošlo k záměně mezi přípravkem Toujeo a dalšími inzulíny. Převod pacienta z jiného typu nebo inzulínu jiné značky má proběhnout pod přísným lékařským dohledem. Nesmí se mísit nebo ředit s žádnými jinými inzulíny nebo přípravky. Přípravek Toujeo a inzulín glargin 100 jednotek/ml nejsou bioekvivalentní a nejsou přímo zaměnitelné. Nutná opatrnost při kombinaci s pioglitazonem. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Možná interakce s PAD, ACE inhibitory, fibráty, fluoxetinem, inhibitory MAO, pentoxifylinem, salicyláty, sulfonamidovými ATB, kortikosteroidy, danazolem, diuretiky, glukagonem, isoniazidem, estrogeny a progestogeny, deriváty fenothiazinu, somatotropinem, sympatomimetiky, thyreoidními hormony, atypickými antipsychotiky, inhibitory proteáz, betablokátory, klonidinem, soli lithia, pentamidinem. **Těhotenství a kojení:** V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku během těhotenství. Kojící ženy mohou vyžadovat úpravu dávky inzulínu a diety. **Nežádoucí účinky:** Hypoglykémie, reakce v místě vpichu, lipohypertrofie, vzácně celková alergická reakce. **Balení:** 3 pera k jednorázovému použití se zásobními vložkami, které jsou uzavřeny v předplněných perech. Každá zásobní vložka obsahuje 1,5 ml roztoku. **Předávkování:** Mírné epizody lze zvládnout perorálním podáním sacharidů, u závažnějších lze podat glukagon (i.m./s.c.) nebo glukózu (i.v.). **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem a před světlem. Po prvním použití uchovávejte při teplotě do 30° C. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po prvním použití inzulínového pera 4 týdny. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D- 65926 Frankfurt am Main, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/00/133/034 **Poslední revize textu:** 22. 6. 2015, pro tento léčivý přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění, přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Výdej pouze na lékařský předpis. Podrobnější informace jsou obsaženy v SPC nebo jsou dostupné na adrese: sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222.

### Reference:

1. SPC přípravku Toujeo 300 U/ml [online], SUKL [cit. 01-07-2015]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Určeno pro odbornou veřejnost.  
SACS.TJO.15.05.0524

NEW



**Toujeo**<sup>®</sup>  
inzulín glargin 300 U/ml

## Téma

## Onkologie

Jaká je onkologická zátěž české populace 1

Lékař působící zároveň v centru  
i necentru = most mezi oběma skupinami 4

## Zaznamenali jsme

Obchod s nadějí vs. experimentální léčba –  
čekat, nečekat a jak financovat? 5Revize referenční skupiny č. 70/2 dospěla  
k rozhodnutí – doplatit na to pacienti? 6

## Kongresová review

American Heart Association Scientific  
Session 2015AHA našla nové způsoby,  
jak přenést vědu do praxe 815<sup>th</sup> Central European Lung Cancer  
ConferenceCelkové přežití u NSCLC:  
co ze studií lze využít v praxi? 1133. české a slovenské  
gastroenterologické dnyFunkční poruchy trávení zasluhují  
větší zájem 26XXII. kongres České internistické  
společnosti ČLS JEPNová fixní trojkombinace antihypertenziv  
brání kardiovaskulárním katastrofám 31Ekonomický přínos gliflozinů je  
nezpochybnitelný 37

## Medicínská review

## Hot News

V Praze se bude zkoumat  
léčebné konopí 44Medialogy 1. LF UK: Dostanou v Česku  
šanci metody alternativní medicíny? 52

## Pro lůžková zařízení

AČMn: Začíná to rušením interních  
oddělení, bez nichž ale nemocnice  
nemohou řádně fungovat 56

## Historie

MUDr. Josef Aul –  
cestovatel a orientalista 58

## Personální inzerce

59

## Téma ONKOLOGIE

Jaká je onkologická zátěž  
české populace„Česká republika patří mezi země s nejvyšší zátěží onkologických onemocnění na světě,  
i proto je onkologická péče jednou z priorit českého zdravotnictví,“ prohlásil ministr  
zdravotnictví MUDr. Svatopluk Němeček, MBA, na tiskové konferenci 12. listopadu v Praze,  
na níž byla předložena aktuálně dostupná data epidemiologie zhoubných nádorů.

V mezinárodním srovnání incidence všech zhoubných nádorů kromě diagnózy jiné zhoubné nádory kůže (C44) je Česko čtrnácté na světě, resp. osmé v Evropě (při použití věkové standardizace ASR W). V této souvislosti je asi vhodné upozornit na zajímavý statistický posun v incidenci kolorektálních nádorů (C18–C20), kde Česko dlouhá léta výrazně vedlo světový žebříček, ale v roce 2013 již kleslo na pátou příčku v Evropě, resp. na šestou na světě.

Jak je na tom v evropském porovnání z hlediska ukazatele „pětileté relativní přežití pacientů s nádory“, je možné zjistit např. ze studie EUROCARE-5: Například u kolorektálního karcinomu činí v ČR 52,5 % (ve zbytku „východní“ Evropy 47,5 %, v zemích severní Evropy 59 % a celkově v Evropě 57 %). U kožních malignit včetně melanomu je v ČR 83,4 % (65,3 %, 87,7 % a 83,2 %). U Ca prsu vykazuje ČR 78 % (70,9 %, 84,7 % a 81,8 %). U karcinomu prostaty činí v Česku 78,2 % (67,3 %, 85 % a 83,4 %).

**NOR – rodinné stříbro českého zdravotnictví**  
Podle aktuálních dat Národního onkologického registru ČR (NOR) bylo v roce 2013 u nás zjištěno 81 541 zhoubných nádorů, zemřelo na ně

26 944 lidí. Celkem k 31. prosinci 2013 v ČR žilo 518 667 lidí, kteří se s nádorovou chorobou v minulosti léčili nebo právě léčí. Vývoj incidence, mortality a prevalence všech zhoubných novotvarů (ZN) v období 2007 až 2013 uvádí tabulka.

Právě existence a fungování NOR, který předsedkyně České onkologické společnosti ČLS JEP doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, na uvedené tiskové konferenci nazvala rodinným stříbrem českého zdravotnictví, umožňuje v plné datové šíři sledovat a analyzovat onkologickou zátěž včetně jejího vývoje, jakož i další vývoj predikovat. Pro ilustraci: zatímco v roce 1997 obsahoval registr cca 36 tisíc záznamů, v roce 2013 už to bylo asi 92 tisíc.

## Informační rozpětí

Možnosti informačního rozpětí NOR prezentoval na různých statistických souborech ředitel Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Statistika srovnání incidence jednotlivých nádorových chorob např. vypovídá, že v ročních počtech nově hlášených případů, za období 2009 až 2013, jak u mužů, tak u žen, naprosťo převažuje diagnóza „jiný kožní nádor“ (C44),

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

## Zhoubné novotvary v letech 2007 až 2013

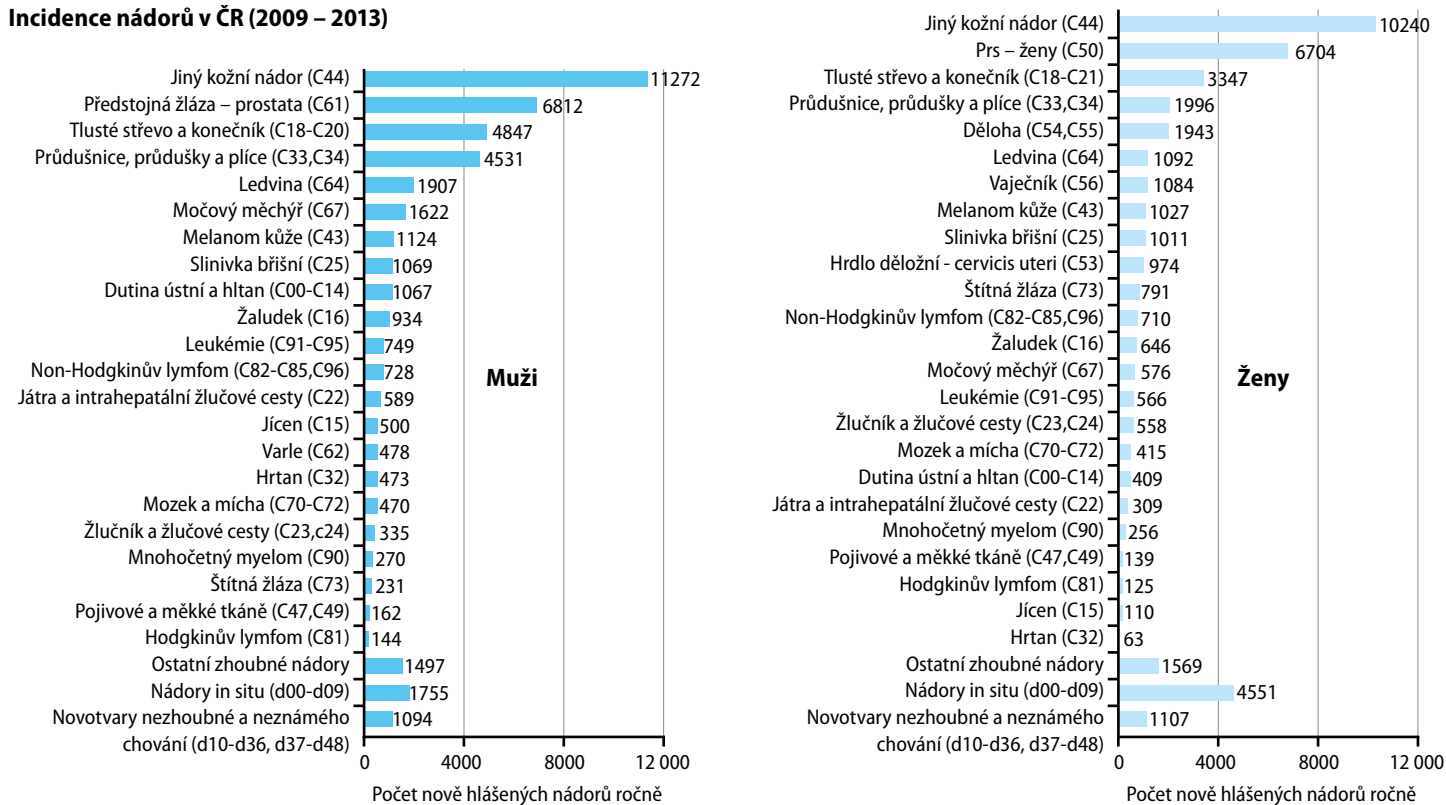
Rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Procentní změna mezi 2009 až 2013
Nová onemocnění (incidence)	73 003	73 221	74 803	78 014	78 172	79 841	81 541	+2,2
Úmrtnost	28 579	28 692	27 950	27 881	28 467	27 470	26 944	-1,2
Počty žijících (prevalence)	398 700	417 282	436 912	457 614	476 867	497 415	518 667	+4,4



GRAF 1

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

## Incidence nádorů v ČR (2009 – 2013)



u mužů je na druhém místě zhoubný nádor prostaty (C61), u žen nádor prsu (C50). Kolorektální onkologická onemocnění jsou na třetí příčce u obou pohlaví. Celkovou incidenci v uvedeném období zaznamenává graf 1.

Doc. Ladislav Dušek dále prezentoval epidemiologická data ZN v trendu růstu/poklesu mezi roky 2003 a 2013 (v procentech). V celkovém onkologickém zatížení (C00 až C97) vzrostla za toto období incidence u mužů o 26,8 %, u žen o 21,6 %. Mortalita poklesla o 6,4 % u mužů, resp. o 4,5 % u žen. Prevalence nádorových chorob (počet žijících s anamnézou nádoru na

100 000 osob) vzrostla v uvedeném období u mužů o 61,2 % a u žen o 47,8 procenta.

Tuto trendovou statistiku prezentoval L. Dušek i u řady jednotlivých malignit. Například u nádoru kolorekta se během daného období incidence snížila o 2,2 % a mortalita o 17,5 %, prevalence vzrostla o 53,8 %. U ZN prostaty incidence stoupla o 89 %, mortalita o 6,8 % a počet žijících s tímto nádorem se v uvedeném časovém úseku zvýšil o 196,4 procenta.

Registr nabízí samozřejmě i regionální strukturování dat – doc. Dušek to ilustroval např. srovnávacími statistickými přehledy incidence ZN po

dlé krajů v období let 2009 až 2013 (viz graf 2, který zaznamenává celkovou incidenci ZN v krajích).

Soustředění epidemiologických a populačních dat umožňuje např. tvorbu analýz vývoje záchytu onkologického onemocnění v jeho jednotlivých stadiích, analýzu věkově specifické incidence a mortality atd.

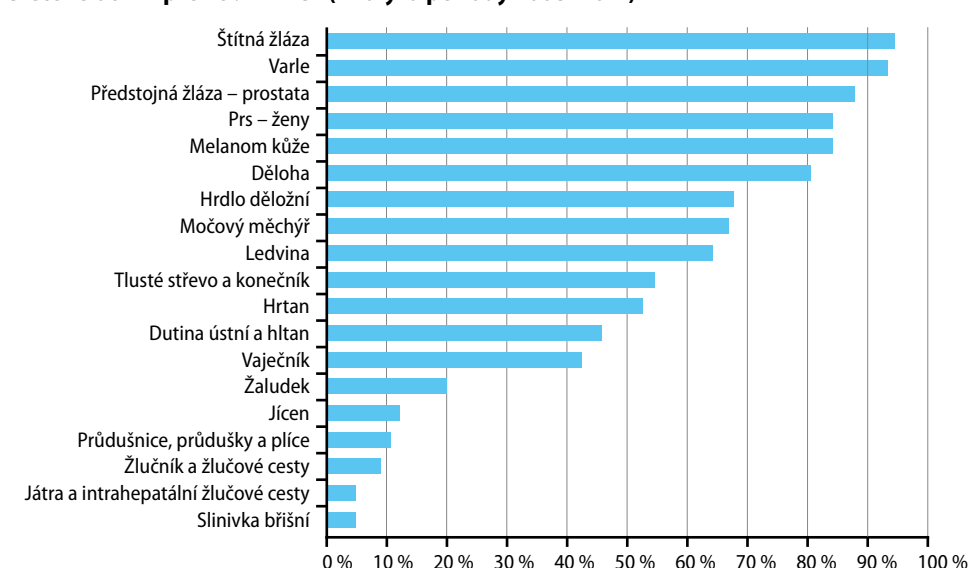
## Pětileté relativní přežití

Jedním z ukazatelů terapeutických výsledků je dosahované přežití pacientů – graf 3 prezentuje pětileté relativní přežití pacientů s několika druhy ZN. Analyzuje periodu let 2008 až 2011. **TOP**

GRAF 2

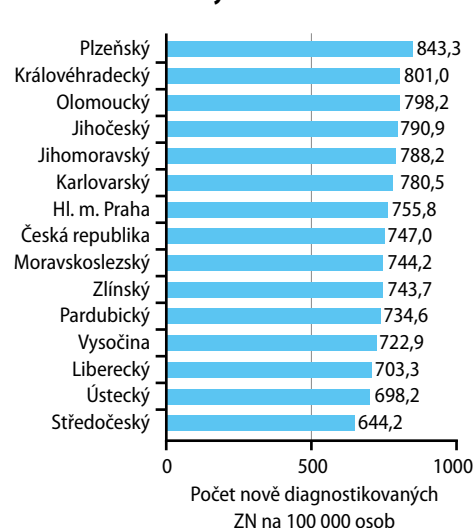
Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

## Sleté relativní přežití: ZN v ČR (Analýza periody 2008–2011)



GRAF 3

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR

Incidence v krajích ČR (2009–2013)  
Zhoubné novotvary celkem

# JEDINÁ VAKCÍNA PROTI HPV, KTERÁ ZAHRNUJE 9 TYPŮ HPV

  
**GARDASIL®9**

Vakcína proti lidskému papilomaviru  
[typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]  
(rekombinantní, adsorbovaná)

**ROZSÁHLEJŠÍ POKRYTÍ ONEMOCNĚNÍ DÍKY VĚTŠÍMU  
POČTU TYPŮ HPV OBSAŽENÝCH VE VAKCÍNĚ.  
VYSOKÁ ÚČINNOST PROTI KARCINOMŮM  
A ONEMOCNĚNÍM ZPŮSOBENÝM 9 TYPY HPV.**

**GARDASIL®9 chrání proti typům HPV,  
které způsobují:<sup>1</sup>**

- 90 % cervikálních karcinomů
- 85–90 % vulválních karcinomů
- 80–85 % vaginálních karcinomů
- 90–95 % análních karcinomů
- 90 % kondylomů

**VAKCÍNA GARDASIL®9 POMÁHÁ CHRÁNIT VAŠE PACIENTY PROTI VĚTŠÍMU POČTU KARCINOMŮ  
A ONEMOCNĚNÍ SOUVISEJÍCÍCH S HPV**

## **GARDASIL®9 INJEKČNÍ SUSPENZE V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČCE**

### **9VALENTNÍ OČKOVACÍ LÁTKA PROTI LIDSKÉMU PAPILOMAVIRU (REKOMBINANTNÍ, ADSORBOVANÁ)**

**SLOŽENÍ:** 1 DÁVKA (0,5 ML) OBSAHUJE PŘÍBLIŽNĚ: PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 6 PROTEINUM L1 30 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 11 PROTEINUM L1 40 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 16 PROTEINUM L1 60 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 18 PROTEINUM L1 40 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 31 PROTEINUM L1 20 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 33 PROTEINUM L1 20 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 52 PROTEINUM L1 20 MG, PAPILOMAVIRI HUMANI TYPUS 58 PROTEINUM L1 20 MG. AMORFNÍ ALUMINIUM-HYDROXYFOSFÁT-SULFÁT JAKO ADJUVANS (0,5 MG AL). **INDIKACE:** PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 JE INDIKOVÁN K AKTIVNÍ IMUNIZACI JEDINCŮ VE VĚKU OD 9 LET PROTI NÁSLEDUJÍCÍM HPV ONEMOCNĚNÍM: PŘEMALIGNÍ LÉZE A CERVIKÁLNÍ, VULVÁLNÍ, VAGINÁLNÍ A ANÁLNÍ KARCINOMY ZPŮSOBENÉ HPV TYPY OBSAŽENÝMI V OČKOVACÍ LÁTKĚ; GENITÁLNÍ BRADAVICE (*CONDYLOMA ACUMINATA*) ZPŮSOBENÉ SPECIFICKÝMI HPV TYPY. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** ZÁKLADNÍ OČKOVACÍ SCHEMA SESTÁVÁ ZE 3 SAMOSTATNÝCH 0,5 ML DÁVEK PODANÝCH PODLE NÁSLEDUJÍCÍHO SCHEMATU: 0, 2, 6 MĚSÍCŮ. POKUD JE NEZBYTNÉ POUŽITÍ ALTERNATIVNÍHO OČKOVACÍHO SCHEMATU, MUSÍ BÝT 2. DÁVKA PODÁNA ALESPŮ 1 MĚSÍC PO PRVNÍ DÁVCE A 3. DÁVKA MUSÍ BÝT PODÁNA ALESPŮ 3 MĚSÍCE PO DRUHÉ DÁVCE. VŠECHNY TŘI DÁVKY MUSÍ BÝT PODÁNY V PRŮBĚHU JEDNOHO ROKU. POTŘEBA POSILOVACÍ DÁVKY NEBYLA STANOVENA. DOPORUČUJE SE, ABY JEDINCI, KTERÍ DOSTANOU JAKO 1. DÁVKU PŘÍPRAVKU GARDASIL 9, DOKONČILI 3DÁVKOVÉ OČKOVACÍ SCHEMA PŘÍPRAVKEM GARDASIL 9. STUDIE SE SMÍŠENÝM (ZAMĚNITELNÝM) REŽIMEM OČKOVACÍCH LÁTEK NEBYLY S PŘÍPRAVKEM GARDASIL 9 PŘEVEDENY. JEDINCI DŘÍVE OČKOVANÍ V 3DÁVKOVÉM SCHEMATU KVADRIVALENTNÍ OČKOVACÍ LÁTKOU PROTI HPV TYPŮM 6, 11, 16 A 18 (QHPV) MOHOU DOSTAT 3 DÁVKY PŘÍPRAVKU GARDASIL 9. **PEDIATRICKÁ POPULACE (DĚTI VE VĚKU ≤ 9 LET):** BEZPEČNOST A ÚČINNOST PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 U DĚTÍ VE VĚKU MĚNĚ NEŽ 9 LET NEBYLA STANOVENA. **POPULACE ŽEN VE VĚKU ≥ 27 LET:** BEZPEČNOST A ÚČINNOST PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 U ŽEN VE VĚKU 27 LET A VÍCE NEBYLA STUDOVÁNA. OČKOVACÍ LÁTKU JE NUTNO APLIKOVAT INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCI (PREFERUJE SE OBLAST DELTOVÉHO SVALU HORNÍ PAŽE NEBO HORNÍ ANTEROLATERÁLNÍ OBLAST STEHNA). PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 NESMÍ BÝT APLIKOVÁN INTRAVASKULÁRNĚ, SUBKUTÁNNĚ NEBO INTRADERMÁLNĚ. OČKOVACÍ LÁTKA NESMÍ BÝT SMÍCHÁNA S ŽÁDNOU JINOU OČKOVACÍ LÁTKOU ANI ROZTOKEM V JEDNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČCE. **KONTRAINDIKACE:** HYPERSENZITIVITA NA LÉČIVÉ LÁTKY NEBO NA KTEROUKOLI POMOCNOU LÁTKU. JEDINCI S HYPERSENZITIVNÍ REAKCÍ PO PŘEDCHOZÍ APLIKACI PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 NEBO SILGARD NESMÍ DOSTAT PŘÍPRAVEK GARDASIL 9. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** MUSÍ BÝT K DISPOZICI ODPOVÍDAJÍCÍ LÉKAŘSKÁ PÉČE A DOHLED PRO PŘÍPAD VZÁCNÝCH ANAFYLAKTICKÝCH REAKCÍ PO PODÁNÍ OČKOVACÍ LÁTKY. ZEJMÉNA U DOSPÍVAJÍCÍCH MŮŽE V DŮSLEDKU PSYCHOGENNÍ REAKCE NA VPICH JEHLY DOJÍT K JAKÉMKOLIV OČKOVÁNÍ, NEBO DOKONCE I PŘED NĚM, K SYNKOPĚ (MDLOBÁM), NĚKDY DOPROVÁZENÉ PÁDEM. PŘI PROBÍRÁNÍ SE Z MDLOB SE MOHOU OBJEVIT NĚKTERÉ NEUROLOGICKÉ PROJEVY, JAKO JSOU PŘECHODNÉ PORUCHY VIDĚNÍ, PARESTÉZIE A TONICKO-KLONICKÉ POHYBY KONČETIN. PROTO MAJÍ BÝT OČKOVÁNÍ JEDINCI SLEDOVÁNÍ PŘÍBLIŽNĚ 15 MINUT PO PODÁNÍ OČKOVACÍ LÁTKY. U JEDINCŮ S AKUTNÍM ZÁVAŽNÝM FEBRILNÍM ONEMOCNĚNÍM JE TŘEBA OČKOVÁNÍ ODLOŽIT. MĚNĚ ZÁVAŽNÉ INFEXCE JAKO MÍRNÝ ZÁNĚT HORNÍCH CEST DÝCHAČÍCH NEBO HOREČKA NÍZKÉHO STUPNĚ NEJSOU KONTRAINDIKACÍ K IMUNIZACI. STEJNĚ JAKO U JAKÉKOLIV OČKOVACÍ LÁTKY NEJESMÍ OČKOVÁNÍ PŘÍPRAVKEM GARDASIL 9 ZAJISTIT OCHRANU VŠEM OČKOVANÝM. OČKOVACÍ LÁTKA CHRÁNÍ POUZE PROTI ONEMOCNĚNÍM, KTERÁ JSOU ZPŮSOBENA TYPY HPV, NA KTERÉ JE OČKOVACÍ LÁTKA ZAMĚŘENA. PROTO JE NEZBYTNÉ I NADÁLE POUŽÍVAT VHODNÁ OPATŘENÍ PROTI SEXUÁLNĚ PŘENOSNÝM ONEMOCNĚNÍM. OČKOVACÍ LÁTKA JE POUZE K PROFYLAKTICKÉMU POUŽITÍ A NEMÁ ŽÁDNÝ ÚČINEK NA AKTIVNÍ INFEXCI HPV NEBO KLINICKY PROKÁZANÉ ONEMOCNĚNÍ. NENÍ TAKÉ URČENA K PREVENCI PROGRESU JINÝCH ZJIŠTĚNÝCH LÉZÍ SOUVISEJÍCÍCH S HPV. PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 NEZABRÁNÍ LÉZÍM ZPŮSOBENÝM TYPY HPV OBSAŽENÝMI V OČKOVACÍ LÁTKĚ U JEDINCŮ JIŽ INFIKOVANÝCH TÍMTO HPV TYPY V DOBĚ OČKOVÁNÍ. PROTOŽE ŽÁDNÁ OČKOVACÍ LÁTKA NEMÁ 100% ÚČINNOST A PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 NEPOSKYTNE OCHRANU PROTI VŠEM TYPŮM HPV NEBO PROTI INFEXCI HPV PŘÍTOMNÉ V DOBĚ OČKOVÁNÍ, ZŮSTÁVÁ CERVIKÁLNÍ SCREENING KRITICKY DŮLEŽITÝ A MUSÍ PROBÍHAT V SOULADU S LOKÁLNÍMI DOPORUČENÍMI. NEJSOU K DISPOZICI ŽÁDNÉ ÚDAJE OHLEDNĚ POUŽITÍ PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 U JEDINCŮ S PORUCHOU IMUNITNÍ ODPOVĚDI. JEDINCI S PORUCHOU IMUNITNÍ ODPOVĚDI V DŮSLEDKU UŽÍVÁNÍ ÚČINNÉ IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBY, GENETICKÉ PORUCHY, INFEXCE VIREM LIDSKÉ IMUNODEFICIENCE (HIV) NEBO DALŠÍCH PŘÍČIN NEMUSÍ NA OČKOVACÍ LÁTKU REAGOVAT. U JEDINCŮ S TROMBOCYTOPENIÍ NEBO JAKOUKOLIV JINOU PORUCHOU SRAŽLIVOSTI MUSÍ BÝT TATO OČKOVACÍ LÁTKA APLIKOVÁNA S OPATRNOSTÍ KVŮLI MOŽNÉMU KRVÁCENÍ PO INTRAMUSKULÁRNÍ APLIKACI. NEJSOU K DISPOZICI ŽÁDNÉ ÚDAJE TYKÁJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI, IMUNOGENITY NEBO ÚČINNOSTI, KTERÉ BY PODPORILY ZAMĚNITELNOST PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 S BIVALENTNÍ NEBO KVADRIVALENTNÍ OČKOVACÍ LÁTKOU PROTI HPV. **INTERAKCE:** BEZPEČNOST A IMUNOGENITA U JEDINCŮ, KTERÍ DOSTALI IMUNOGLOBULIN NEBO KREVNÍ DERIVÁTY V PRŮBĚHU 3 MĚSÍCŮ PŘED OČKOVÁNÍM, NEBYLA V KLINICKÝCH STUDIÍCH HODNOCENA. **POUŽITÍ S DALŠÍMI OČKOVACÍMI LÁTKAMI:** GARDASIL 9 MŮŽE BÝT PODÁN SOUČASNĚ S KOMBINOVANOU POSILOVACÍ (BOOSTER) OČKOVACÍ LÁTKOU OBSAHUJÍCÍ DIFTERII (D) A TETANUS (T) BUĎ S PERTUSÍ [ACELULÁRNÍ KOMPONENTA] (AP) A/NEBO S POLIOMYELITIS [INAKTIVOVANÁ] (IPV) (OČKOVACÍ LÁTKY DTAP, DT-IPV, DTAP-IPV). **POUŽITÍ S HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCÍ:** V KLINICKÝCH STUDIÍCH 60,2 % ŽEN VE VĚKU 16 AŽ 26 LET, KTERÝM BYL APLIKOVÁN PŘÍPRAVEK GARDASIL 9, UŽÍVALO V PRŮBĚHU OČKOVACÍ FÁZE KLINICKÉ STUDIE HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCI. NEZDÁLO SE, ŽE BY UŽÍVÁNÍ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE OVLIVŇovalo TYPY HPV OBSAŽENÝMI V OČKOVACÍ LÁTKĚ U JEDINCŮ JIŽ INFIKOVANÝCH TÍMTO HPV TYPY V DOBĚ OČKOVÁNÍ. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** NEJSOU K DISPOZICI ŽÁDNÉ ÚDAJE U LIDÍ OHLEDNĚ ÚČINKU PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 NA FERTILITU. STUDIE NA ZVÍŘATECH NENAZNAČUJÍ ŠKODLIVÉ ÚČINKY NA FERTILITU. ÚDAJE ZÍSKANÉ Z ROZSÁHLÉHO SOUBORU TĚHOTNÝCH ŽEN (VÍCE NEŽ 1000 UKONČENÝCH TĚHOTENSTVÍ) NENAZNAČUJÍ ŽÁDNÉ MALFORMAČNÍ ÚČINKY NEBO FETÁLNÍ/NEONATÁLNÍ TOXICITU PŘÍPRAVKU GARDASIL 9. STUDIE NA ZVÍŘATECH NEPROKAZUJÍ REPRODUKČNÍ TOXICITU. NICMÉNĚ TYTO ÚDAJE NEJSOU POVAŽOVÁNY ZA DOSTAČUJÍCÍ PRO TO, ABY MOHLO BÝT POUŽITÍ PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 DOPORUČENO V PRŮBĚHU TĚHOTENSTVÍ. OČKOVÁNÍ MUSÍ BÝT ODLOŽENO AŽ PO UKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ. PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 LZE BĚHEM KOJENÍ APLIKOVAT. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** CELKEM 15 776 JEDINCŮM (10 495 JEDINCŮ VE VĚKU 16 AŽ 26 LET A 5 281 DOSPÍVAJÍCÍCH VE VĚKU 9 AŽ 15 LET PŘI ZAŘAZENÍ DO STUDIE) BYL PODÁN PŘÍPRAVEK GARDASIL 9. NĚKOLIK JEDINCŮ (0,1 %) SKONČILO KVŮLI NEŽÁDOUCÍM ÚČINKŮM. NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY POZOROVANÝMI PO APLIKACI PŘÍPRAVKU GARDASIL 9 BYLY REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE INJEKCE (84,8 % OČKOVANÝCH JEDINCŮ V PRŮBĚHU 5 DNŮ PO NĚKTERÉ Z OČKOVACÍCH NÁVSTEV) A BOLEST HLAVY (13,2 % OČKOVANÝCH JEDINCŮ V PRŮBĚHU 15 DNŮ NÁSLEDUJÍCÍCH PO NĚKTERÉ Z OČKOVACÍCH NÁVSTEV). **UCHOVÁVÁNÍ:** V CHLADNICĚ (2 °C – 8 °C). CHRÁNĚTE PŘED MRAZEM. UCHOVÁVEJTE PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STRÍKAČKU V KRABÍČCE, ABY BYL PŘÍPRAVEK CHRÁNĚN PŘED SVĚTLEM. PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 MUSÍ BÝT PO VYJMUTÍ Z LEDNICE PODÁN CO NEJDŘÍVE, JAK JE TO MOŽNÉ. STABILITNÍ ÚDAJE NAZNAČUJÍ, ŽE SLOŽKY OČKOVACÍ LÁTKY JSOU STABILNÍ PO DOBU 72 HODIN, POKUD JSOU SKLADOVÁNY PŘI TEPLOTÁCH OD 8 °C DO 25 °C NEBO OD 0 °C DO 2 °C. PO UPLYNUTÍ TĚTO DOBY MUSÍ BÝT PŘÍPRAVEK GARDASIL 9 POUŽIT NEBO ZLIKVIDOVÁN. TYTO INFORMACE JSOU URČENY POUZE PRO ZDRAVOTNÍKÉ PRAČOVNÍKY V PŘÍPADĚ DOČASNÉHO TEPLIŠTÍHO VYKÝVVU. **LÉKOVÁ FORMA:** INJEKČNÍ SUSPENZE V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČCE. ČÍRA TEKUTINA S BÍLOU SRAŽENINOU. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** SANOFI PASTEUR MSD SNC, 162 AVENUE JEAN JAURES, 69007 LYON, FRANCIE. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/15/1007/002, EU/1/15/1007/003. **DATUM REVIZE TEXTU:** 10. 6. 2015.

**VÝDEJ LÉKU JE VÁZANÝ NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS A NENÍ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ.  
DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.**

1. SPC Gardasil 9, poslední revize textu 10. 6. 2015.



Copyright © (2015) Merck & Co., Inc. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme, s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc\_czechoslovak@merck.com, www.msd.cz

08-2017-VACC-1158882-0000

## Lékař působící zároveň v centru i nacentru = most mezi oběma skupinami

Tímto dílem uzavíráme anketní sérii na téma spolupráce mezi onkology z komplexních onkologických center (KOC) a terénními onkology, kteří jejich součástí nejsou. Odpovědi na následující čtyři otázky nám poskytli tři lékaři z obou skupin: 3. Jak participujete na utváření postupů v léčbě vašich pacientů s ostatními onkology, účastníte se nějakých odborných seminářů v centru, případně poskytujete jiným onkologům odbornou konzultaci? 4. Jaké okamžiky v péči o onkologického pacienta byste považovali za klíčové pro jeho předání do centra? 5. Co byste navrhovali, aby se v onkologické péči na bázi center a nacentru mohlo změnit, aby se situace zlepšila? 6. Existuje nějaká otázka ohledně trasování pacientů do KOC (a z KOC), na niž byste od svých kolegů z center i mimo ně chtěli znát odpověď?

### MUDr. Petr Štěpánek, Interní oddělení Slezské nemocnice v Opavě, p. o.

3. Snažíme se účastnit alespoň některých seminářů v centru, jiným terénním onkologům konzultaci ve smyslu konzilia neposkytujeme. S kolegy z ostatních regionálních onkologických center (ROC) své pacienty pouze čas od času konzultujeme.

4. Záleží na tom, zda se jedná o pacienta, který může potenciálně profitovat z léčby v centru. Mladým nemocným obvykle nabízíme, aby zkonzultovali svůj zdravotní stav v KOC, aby byli klidní, že návrh jejich léčby vzešel z klinického pracoviště. Poté lze léčbu, nejedná-li se o léčbu specificky centrovou, provést opět u nás. O pacienta je možné pečovat společně, kdy jsou například některá kontrolní vyšetření prováděna na spádu a akutní komplikace řešeny tamtéž, zatímco vlastní léčba probíhá v KOC, nebo střídavě, kdy se například po radioterapii v KOC, která následuje chemoterapii u nás, pacient opět vrací do spádové nemocnice. Většina našich nemocných je po ukončení léčby nezbytně prováděná v KOC nabídnuta zpět k léčbě do naší ambulance.

### MUDr. Šárka Lukešová, Ph.D., Oddělení klinické onkologie Oblastní nemocnice Náchod, a. s.

3. Odborných seminářů pořádaných KOC se účastníme rádi. Z časových důvodů však bohužel není možné účastnit se miniseminářů, které na klinikách probíhají každý týden. Domnívám se,

že osobní kontakt je významným předpokladem pro úspěšnou spolupráci. Osobně jsem byla KOC ve FN Hradec Králové v minulosti oslovena, abych jeden pracovní den v týdnu působila na klinice, převáděla tam sama pacienty indikované k centrové léčbě. Myslím, že toto řešení bylo prospěšné pro všechny strany – pacienty, naše oddělení i centrum. Naráželo ovšem na legislativní problémy. Při tak nízkém úvazku jsem například neměla nárok na dovolenou. Ani můj zaměstnavatel nebyl tomuto řešení nakloněn, preferoval jednoznačně každodenní práci na našem oddělení v ambulantním čase před organizačně-vzdělávacím přínosem tohoto modelu. Nicméně každý týden probíhají v naší nemocnici multidisciplinární indikační semináře (mamologická komise, setkání gastro-chirurgicko-onkologického týmu) s přítomností lékařů všech zúčastněných oborů, kde je diskutován postup u nově diagnostikovaných či komplikovaných pacientů.

4. Základním předpokladem pro předání pacienta do KOC je dodržování léčebných doporučení České onkologické společnosti (ČOS). Domnívám se, že tato podmínka je napříč celou republikou splňována. Osobně spatřuji jako hlavní důvod, proč někteří pacienti nechtějí do centra jezdit, časovou náročnost tohoto doježdění. Řešením by jistě byla delegovaná preskripce či možnost po indikaci v centru podávat léčbu pacientovi na spádové onkologii v blízkosti jeho bydliště. Zbývá se zeptat, zda někdy zvítězí zájem a profit pacienta nad zájmy ostatními.

5. Sama jsem si mohla vyzkoušet, že by se provádění spolupráce zlepšilo prostřednictvím kombinovaných úvazků lékařů. Druhá inovace, kterou jsem také již naznačila v předchozí odpovědi, spočívá v tom, že léčba by po schválení v centru mohla „jít“ za pacientem na spádové oddělení. Po asi 3 měsících by byl opět v centru proveden restaging a zhodnocení efektu léčby.

6. Ráda bych položila otázku zástupcům ČOS, jak si má nacentrový onkolog udržet při současné organizaci léčby plnou erudici, přehled a klinické rozvažování, je-li mu možnost plně indikovat veškerou léčebnou péči upírána.

### MUDr. Simona Smetanová, Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

3. Vzhledem k tomu, že jsem členkou mamárního týmu a rozhodují o pooperační, předoperační i paliativní léčbě našich pacientů, snažím se každý rok pro naše oddělení připravit tzv. mezioborový seminář týkající se karcinomu prsu.

4. Do centra by měl být směřován ten pacient, u něhož existuje potřeba centrové léčby či může být potenciálně zařazen do probíhající studie.

5. Klíčové je především včasné odeslání pacienta do centra, což závisí na rychlém rozhodnutí o léčbě a vyřízení podané žádosti o centrové léčbě. V tom často spatřuji největší úskalí celého procesu. **TEK**

Inzerce

# DEN OTEVŘENÝCH DVEŘÍ 1. LF UK

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta zve všechny zájemce o studium na Den otevřených dveří, který se koná v sobotu **9. ledna 2016 od 10.00 do 13.00 hodin**.

Zahájení v 10.00 hodin – setkání s představiteli vedení fakulty se uskuteční ve velké zasedací místnosti děkanátu a v posluchárnách děkanátu a ústavů 1. LF UK, Kateřinská 32, Praha 2.

Po úvodní prezentaci v posluchárnách bude možné navštívit vybraná pracoviště 1. LF UK, Anatomické muzeum a Stomatologické muzeum a studentské kluby – Spolek lékařů českých, Fausták - Akademický klub, Karlovo nám. 40, Praha 2.

**Více informací:**

<http://www.lf1.cuni.cz/denotevrenychdveri>

**Informace – studijní oddělení:**

tel.: 224 964 201, po–pá: 7.45–15.00 hodin

# Obchod s nadějí vs. experimentální léčba – čeká, nečeká a jak financovat?

Česká televize odvysílala 9. listopadu v pořadu Reportéři ČT příspěvek nazvaný Obchod s nadějí. „Amyotrofická laterální skleróza – ALS – je choroba velmi vážná a dosud na ni není lék. Mezi potřebným udržováním naděje a využíváním zoufalé situace nemocných vede tenká čára. Podle vědeckých kapacit ji překračuje renomovaná vědkyně,“ tak zní přepis úvodu reportáže. Dodejme, že mluví o prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., ředitelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v. v. i., která podle autorky příspěvku „mimo schválený výzkum poskytuje některým pacientům terapii, jejíž účinek není potvrzený, přesto lidé za iluzorní nadějí platí desetitisíce korun“. Řeč je o experimentální aplikaci kmenových buněk v indikaci ALS pro zpomalení progresu onemocnění a symptomatickou úlevu pacientů.

Na úvod připomínáme několik základních tezí:

- Výzkumem kmenových buněk se zabývá Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.
- Aplikace kmenových buněk dokázala údajně na zvířecích modelech příznivě ovlivnit průběh ALS. Proto byla v ČR zahájena klinická studie probíhající ve spolupráci s prof. MUDr. Martinem Bojarem, CSc., MUDr. Radimem Mazancem, Ph.D., a MUDr. Alešem Homolou, Ph.D., z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha.
- Kmenové buňky pro klinickou studii kultivuje a dodává společnost Bioinova, v níž má téměř poloviční podíl Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.
- Kromě pacientů zařazených do studie mají podle českého právního řádu právo podstoupit aplikaci neregistrovaného léčivého přípravku moderní terapie i nemocní, kteří nesplní vstupní kritéria. Část nákladů spojených s výrobou, výzkumem a aplikací kmenových buněk pro ně (cca 150 000 Kč pro jednoho) nemohou být hrazeny z veřejných výzkumných prostředků.
- Aby nemocní mimo klinickou studii nemuseli za výrobu platit, je pro ně nutné získat finanční prostředky, a k tomu pomáhá spolek Buněčná terapie, který kumuluje finance formou příspěvků od různých dárců. Tím může být i pacient samotný.
- Spolek Buněčná terapie sídlí na stejné adrese jako společnost Bioinova.

## Prof. Syková pro AM Review upřesňuje

Redakce AM Review se obrátila na prof. Sykovou s prosbou o vyjádření k televizní kauze. Obdrželi jsme rozsáhlé stanovisko, jehož první odborná část věnovaná výzkumu kmenových buněk obecně si zasluhuje samostatnou publikaci, vrátíme se k ní tedy po Novém roce. Z textu citujeme pouze pasáž týkající se výše uvedených bodů inkriminované reportáže, kterou prof. Syková celkově nepovažuje za objektivní, protože prý pomíjí informace a natočené materiály potvrdující pozitivní efekty terapie.

Prof. Syková pro AM Review píše (*mezititulky pocházejí z textu autorky, pozn. red.*):

Na poli experimentální medicíny jdeme cestou, která je podložena mnohaletým úspěšným výzkumem na modelech onemocnění u zvířat

a slibné výsledky teprve vedou ke klinickým studiím. Aplikace kmenových buněk (KB) pacientům v rámci klinické studie je jedinou možností, která může prokázat bezpečnost terapie a její přínos. Domníváme se, že ke klíčovému přínosu aplikace léčivých přípravků moderní terapie (oproti klasickým lékům používaným v onkologii nebo při léčbě HIV) patří jak možnost, že podle současných poznatků bezpečná léčba pomůže člověku, kterému běžně dostupná medicína už pomoci neumí, tak též skutečnost, že pozorování a data z této léčby pomáhají v dalším výzkumu.

## ROZHODNUTÍ U PACIENTŮ S ALS

Právě z těchto důvodů jsme se rozhodli ověřit terapeutický potenciál autologních KB u pacientů s ALS – fatálně probíhající a zatím neléčitelnou chorobou. Dodnes je jediným oficiálně schváleným lékem podávaným nemocným s ALS riluzol, který může podle aktuálních údajů prodloužit jejich život průměrně o dva měsíce. Na ALS upozornila i celosvětová kampaň polévání se kýblem ledové vody, tzv. Ice Bucket Challenge, její výtěžek ovšem šel do ALS nadace v USA. Osoby, které jsou postiženy touto chorobou, velmi trpí, doba přežití je 2–5 let a současná medicína pro ně nemá účinný lék. Pacienti, kteří tak mohou oficiálně získat jen malou naději z lékařského prostředí, se svou nemocí bojují a usilují o zpomalení jejího průběhu a prodloužení života.

Na základě našich experimentálních studií na modelu ALS a publikovaných výsledků klinických studií ve světě jsme se rozhodli zkoumat možnost využití KB v klinické studii v ČR, která probíhá ve spolupráci s prof. MUDr. Martinem Bojarem, CSc., MUDr. Radimem Mazancem, Ph.D., a MUDr. Alešem Homolou, Ph.D., z Neurologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Prof. Bojar (za asistence MUDr. Homoly) aplikoval KB nejen v klinické studii, ale i osmi dalším pacientům mimo ni.

Navázali jsme na světový výzkum, který potvrzuje pozitivní efekt využití KB na zvířecích modelech u míšního poranění, iktu, ALS a dalších chorob. KB z kostní dřeně mají mimo jiné antiapoptotický účinek, produkují růstové faktory a cytokiny, jsou angiogenní a mají protizánětlivý účinek, čímž je možné vysvětlit jejich účinnost i u ALS, ale nelze vyloučit i placebo efekt.

Naše studie na zvířatech prokázaly, že podání lidských KB vede k prodloužení života, zpomalení odumírání nervových buněk, záchraně motoneuronů před apoptózou, zpomalení ubývání perineuronálních sítí, zlepšení pohybových testů a menšímu úbytku hmotnosti a svalové hmoty (Forostyak a spol. 2011, 2014). Tyto naše slibné výsledky publikované v renomovaných mezinárodních časopisech představují racionální zdůvodnění klinické studie u pacientů s ALS. Již starší publikované klinické studie využívající KB u těchto nemocných ověřily jejich bezpečnost (Mazzini a spol. 2010 a 2012). Další studie mimo bezpečnost prokazují i možný pozitivní efekt (Deda a spol. 2009, Karussis a spol. 2010, Blanquer a spol. 2012, Martínez a spol. 2012, Feldman a spol. 2014, Sharma 2015, Oh a spol. 2015).

Naše certifikovaná preklinická studie prokázala bezpečnost léčivého přípravku z lidských KB vyráběného firmou Bioinova. I díky tomu byla Státním ústavem pro kontrolu léčiv schválena v roce 2012 klinická studie AMSC-ALS-001, jejímž zadavatelem je právě Bioinova vlastněná ÚEM a 3 investory. Tato klinická studie je nyní ve fázi vyhodnocování a dosud zpracované výsledky potvrzují, že hypotéza o využití KB pro léčbu pacientů s ALS je opodstatněná. Přestože je studie zaměřena především na posouzení bezpečnosti, její výsledky vykazují pozitivní efekt jako některé výše uvedené zahraniční studie. U více než poloviny z 20 nemocných s ALS došlo k přechodnému zlepšení některých funkcí v ALS funkčních škálách a u 10 pacientů bylo zjištěno dočasné zastavení či významné zpomalení progresu neurologického deficitu v řádu 3–6 měsíců (8 v ALSFR škále, 2 v Norrisově spinální škále). 65 % (tj. 13 z 20) pacientů vykazovalo po podání KB několik měsíců stabilní hodnoty v testech svalové síly končetin. U většiny nemocných nedošlo po dobu 12 měsíců k významnému zhoršení ventiláčnických parametrů. Všechny výše uvedené skutečnosti ukazují, že existuje dostatek vědeckých poznatků pro předpoklad, že KB mohou alespoň krátkodobě zpomalit průběh ALS. Prof. Bojar říká, že „tato neurodegenerativní choroba nepochybně představuje heterogenní jednotku s individuálně variabilní, leč infaustní prognózou, takže i jen krátkodobé zlepšení kvality života, spolu se získáním naděje, že nejsou definitivně ztraceni a odsouzeni k pasivnímu čekání

na konec, představuje pro pacienty významnou alternativu k terapeutickému nihilismu.“

#### PLATIT, ČI NEPLATIT? POSKYTOVAT, ČI NEPOSKYTOVAT?

Otázka financování experimentální léčby byla též jedním z bodů, na které se paní reportérka zaměřila. V případě kauzy ALS a KB je nutné vysvětlit – platí to ale i obecně –, že z důvodů malého počtu léčených pacientů ve vztahu k náročnosti procesů podle správné výrobní praxe (SVP) jsou náklady značně vysoké. KB se podle přísných požadavků SVP vyrábí v prostorách vysoké třídy čistoty (A/B). Výroba jedné šarže léčivého přípravku trvá 21 až 28 dnů a náklady dosahují částky nejméně 250 tisíc korun na jednu dávku. To je mimochodem mnohem méně než v zahraničí. A tím se dostáváme k jednomu ze zásadních aspektů současné, nejen experimentální medicíny. A tím je problém etiky versus ekonomiky.

Terapie schválená příslušným státním orgánem je hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Horší je situace u nadějných experimentálních léčeb, která je financována převážně z komerčních zdrojů. Toto byl i náš případ léčby ALS, kdy paralelně probíhaly dva režimy. Terapie pacientů v klinické studii a léčba těch, kteří nesplňovali kritéria pro zařazení do klinické studie výjimkou podle ustanovení § 8 zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. Vlastní léčebné podání podle § 8 pacientovi záleží ovšem jen na nezávislém rozhodnutí jejich lékaře. Já ani nikdo z ÚEM nebo z firmy Bioinova nemůžeme nemocným nic slíbit, natož jim buňky podat. Pacientem oslovení lékaři se často roz-

hodují o podání KB až po konzultaci zamýšlené léčby s etickou komisí příslušného zdravotnického zařízení. Pokud je rozhodnutí lékaře i pacienta kladné (viz podepsaný informovaný souhlas), pak může pro aplikujícího lékaře Bioinova vyrobit léčivý přípravek z KB pacienta. Aby nemocní mimo klinickou studii nemuseli za výrobu platit, je pro ně nutné získat finanční prostředky a k tomu značnou měrou pomáhá spolek Buněčná terapie, kde se kumulují finance formou příspěvků od různých dárců. Tím může být i pacient samotný – viz stanovisko nezávislého odborníka JUDr. Ondřeje Dostála. V tomto případě však byl spolek Buněčné terapie často poukázán dar z veřejné sbírky organizované pro pacienta. Hospodaření spolku je transparentní a všechny získané prostředky dává na podporu buněčné terapie.

Neutěšený stav setrvalého podfinancování, kde se potkává finanční náročnost na straně jedné a snaha pomoci každému, kdo pomoc potřebuje, na straně druhé, ukazuje, na jak tenkém ledech se vědec lékař, který chce v dobré víře pomáhat těžce nemocným, pohybuje. Věřím, že se v nedaleké budoucnosti podaří docílit toho, abychom zavedli systém, kdy vzniknou legislativní a ekonomické podmínky, umožňující hradit experimentální léčbu chronicko-progredientních či nevléčitelných chorob, ze státních či veřejnoprávních zdrojů. Zbaví tak břímě ty, kteří je v tomto případě nesmí nést – pacienta a toho, kdo chce infaustně nemocného léčit.

Podepsána prof. MUDr. Eva Syková, DrSc., ředitelka Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v. v. i. **RED**

#### Stanovisko 2. LF UK k pořadu Reportéři ČT a k následnému stanovisku Rady ÚEM AV ČR, v. v. i.

„Členové kolegia děkana 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy se setkali dne 23. 11. 2015 s prof. MUDr. Evou Sykovou, DrSc., a vyslechli její argumenty podporující stanovisko Rady Ústavu experimentální medicíny AV ČR, v. v. i., jehož je ředitelkou, i další informace k podávání kmenových buněk pacientům mimo klinické hodnocení.

Kolegium děkana nepovažuje t. č. aplikaci kmenových buněk

u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou za metodu z hlediska účinnosti vědecky podloženou. Proto by tento léčebný postup měl být zkoušen výhradně v režimu řádného klinického hodnocení.“

Ve stanovisku 2. LF UK členové kolegia děkana dále upozorňují na to, že dosud publikované výsledky (Sharma et al., Am J Stem Cells, 2015), na které se mj. odkazuje

stanovisko Rady ÚEM AV ČR, v. v. i., nezakládají vědecké oprávnění k tvrzení, že metoda přináší zkvalitnění a prodloužení života pacientů s ALS v průměru o 2,5 roku.

Rada ÚEM AV ČR, v. v. i., však k tomuto bodu předložila v době uzavěrky tohoto vydání AM Review nová data, o kterých se bude jednat po Novém roce – i k nim se tedy ještě v budoucnu vrátíme. **RED**

#### ZAZNAMENALI JSME

## Revize referenční skupiny č. 70/2 dospěla k rozhodnutí – doplatí na to pacienti?

V MF DNES vyšel 1. prosince článek Lenky Petrášové s titulkem **Lék na Crohnovu nemoc možná zmizí. Autorka v něm připomíná rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) ve věci revize referenční skupiny č. 70/2 (imunosupresiva – biologická léčiva k terapii revmatických, kožních nebo střevních onemocnění) a dovozuje, že „nemocným s Crohnovou chorobou hrozí, že se budou jen těžce dostávat ke svému životně důležitému léku“.**

Ve zmíněném článku se mj. dále píše, že již dnes se lidé s Crohnovou chorobou jen těžce dostávají ke svému léku (*infliximab*, pozn. red.). „Ten díky své velmi nízké ceně rychle mizí z Česka exportem do Německa, kde se prodá až o třetinu draž. Teď to pacienti budou mít ještě těžší. Ústav provedl pravidelnou revizi cen a úhrad léků a navzdory skutečné potřebě pacientů a také navzdory odborným doporučením lékařů změnil dávkování léku. To má zásadní vliv na výpočet úhrady léku od pojišťoven. Výsledkem je, že ode dneška začnou pojišťovny za lék platit o dva a půl tisíce korun méně než dosud. Vzniklý doplatek tak dopadne na pacienty, což si však málokterý může dovolit. Výrobce léku si to nenechal líbit a jeho právníci napsali ministerstvu zdravotnictví,

že jde o nezákonný způsob rozhodnutí. Ačkoli se totiž nijak nezměnila běžná klinická praxe při léčbě pacientů v Česku, lékový úřad dospěl sám od sebe k jiné denní terapeutické dávce, než jakou lékaři skutečně ordinují. Namísto českých studií a dat vzal v potaz americké studie, nad jejichž objektivitou panují pochybnosti.

Firma obvykle pod takovým tlakem o něco couvne a sníží cenu léku tak, aby byl pro pacienty stále dostupný. Tady to však kvůli malému trhu a už dnes nejvyšší ceně léku v Evropě zřejmě nepřichází v úvahu,“ píše se v článku v MF DNES.

#### SÚKL nesouhlasí...

... a ve svém vyjádření se „důrazně ohrazuje“ proti zavádějícím informacím v uvedeném

článku. Citujeme: „Rozhodnutí SÚKL vydal na základě nových důkazů, které dokládají, že v současné době jsou úhrady ve skupině biologických přípravků v referenční skupině č. 70/2 nastaveny nesprávně. Aktuálně hradí pojišťovna stejnou částku za všechny biologické přípravky v referenční skupině, ačkoli některé z nich mají dle nových důkazů nižší účinnost. Rozhodnutím Ústav tuto situaci narovnal tak, aby z veřejného zdravotního pojištění byla vynakládána stejná částka za stejný efekt léčiv. Došlo tedy pouze ke změně výše úhrady přípravků referenční skupiny č. 70/2, nikoli k jejímu zrušení nebo omezení. Naopak, rozhodnutím Ústav ještě rozšířil stávající podmínky úhrady v řadě indikací. Přípravky refe-



renční skupiny č. 70/2 tak bude možné hradit u více skupin pacientů.

Dávkování přípravků zůstává změnou výše úhrady nedotčeno a lékaři mohou nadále používat přípravky v dávkách, které byly schváleny v rámci registrace. Nové rozhodnutí Ústavu se týká výhradně výše úhrady léčivých přípravků a nikoli jejich dávkování.

Informaci o tom, že účinnost přípravků referenční skupiny č. 70/2 v dávkách, které se používají v EU (i ČR), není srovnatelná, Ústav zjistil na základě dat z dánského registru. Dávkování v ČR a v průběhu správního řízení údaje z Dánska nikdo nezpochybňoval. Právě z dánského registru vyplynulo, že při použití nižší dávky má infliximab nižší účinnost než ostatní přípravky referenční skupiny. Zákon ale požaduje, aby úhrada zdravotní pojišťovny hradily stejnou výši úhrady za stejně účinné dávky. Bylo tedy nutné pro účely stanovení úhrady počítat s dávkami, při kterých je pozorována v klinické praxi stejná účinnost.

Je zcela na zvážení držitele rozhodnutí registrace, zda upraví svoji cenovou politiku tak, aby se změněné výši úhrady přizpůsobil. Rozhodnutí se týká výhradně úhrady léčivých přípravků a maximální cena tímto není nijak přímo dotčena. Kromě originálního výrobce přípravků s obsahem infliximabu jsou na trhu k dispozici ještě dva další přípravky s toutéž léčivou látkou. Léčba tak pacientům v ČR zůstane přístupná.

Proti rozhodnutí Ústavu bylo podáno odvolání, které bude postoupeno Ministerstvu zdravotnictví. Ústav je však přesvědčen, že ve správním řízení postupoval v souladu s platnou legislativou.

#### AM Review dodává

Problematické revize referenční skupiny č. 70/2 se na našich stránkách věnujeme již déle rok. Přinesli jsme i vyjádření odborných společností, které opakovaně upozorňovaly na fakt, že na jejich expertní argumenty není brán dostatečný zřetel.

„Použití práce Kristensena et al. z roku 2007 publikované v časopise Scandinavian Journal of

Rheumatology se nám zdá nevhodné,“ psalo se např. ve stanovisku České revmatologické společnosti ČLS JEP (ČRS) k 2. finální hodnotící zprávě. „Autoři porovnávali pouze tři vybraná klinická hodnocení, která se mezi sebou liší v řadě parametrů, např. v počtu pacientů, v předcházející léčbě metotrexátem či funkční schopnosti při vstupu do studie aj. Obtížnou porovnatelnost a slabiny připouštějí docela otevřeně autoři i v diskusi článku. Scandinavian Journal of Rheumatology je z hlediska 5letého impakt faktoru mezi revmatologickými časopisy až na 17. místě, citovanost daného článku je celkově 33 mezi roky 2007 až 2014, což dává 4 citace ročně – to je podprůměrné číslo, které vyjadřuje spíše nezájem o publikaci, resp. postoj k její kvalitě.“

Druhá populace pacientů užitá SÚKL k návrhu změny obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD) infliximabu jako referenční pochází z amerického registru CORRONA a podle ČRS je vzhledem ke zcela jiným podmínkám biologické léčby v USA a kritériím zařazování pacientů nesrovnatelná s pravidly platnými v Evropě a ČR, která jsou obsahem doporučení Evropské ligy proti revmatismu EULAR vycházejících z principů medicíny založené na důkazech. „Použití studie pro dávkové hodnocení infliximabu jsou absolutně nevhodné, vypočítané dávkování infliximabu výrazně odporuje běžné klinické praxi léčby revmatoidní artritidy v České republice.“

Zajedno byla s odbornou společností i VZP ČR: „Důvod, proč SÚKL zásadně mění své předchozí hodnocení na základě amerického registru CORRONA, jehož autoři Greenberg et al. v publikaci sami uvádějí, že ‚jejich‘ populace se zásadně liší od evropských populací, diagnózy pacientů se liší a dávkování se liší také, je naprosto neznámý. Závěrem tedy konstatujeme, že jednoznačně napaďáme změnu ODTD infliximabu oproti předchozí hloubkové revizi jako nedostatečně odůvodněnou a nesprávnou.“

Jestliže v revmatologii je na výběr z více přípravků působících na podobném principu proti TNF  $\alpha$ , složitější situace je v biologické léčbě idiopatických střevních zánětů. „Nejenže nebudeme mít možnost pokračovat v účinné terapii infliximabem u pacientů, kteří z ní profitují, ale při selhání léčby adalimumabem nebudeme mít ani možnost tzv. switchovat na jiný biologický přípravek. S našimi omezenými terapeutickými možnostmi si nedokážeme představit zúžení možnosti biologické léčby Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy na jedinou alternativu,“ citujeme stanovisko České gastroenterologické společnosti ČLS JEP podepsané doc. MUDr. Radanem Keilem, Ph.D. ke 2. finální hodnotící zprávě. Týž autor za odbornou společnost ke 3. finální hodnotící zprávě uvedl:

„Domnívám se, že návrh SÚKL změnit současně platné ODTD infliximabu, které má za následek zvýšení cen resp. úhrad léčivých přípravků, ohrožuje léčbu pacientů s IBD v ČR a nebylo předloženo žádné racionální zdůvodnění pro tuto změnu. Obávám se, že takto vysoké skokové navýšení úhrad nebudou zdravotní pojišťovny schopny v plné míře promítnout do poskytnutých záloh pro specializovaná centra a dojde k omezení dostupnosti péče pro léčené pacienty.“

Druhým problémem zůstává indikace středně těžké Crohnovy choroby pro přípravky infliximab a adalimumab. I přes fakt, že oba mají tuto indikaci v SPC, nedošlo k jejímu schválení.“

Z třetí finální hodnotící zprávy SÚKL podle doc. Keila plynou čtyři důležité fakta:

1. Dojde k navýšení nákladů na léčbu v centrech biologické terapie.
2. Léčba pacientů se středně těžkou formou Crohnovy nemoci nebude hrazena.
3. Pro pacienty, kteří jsou v současné době léčeni originálním infliximabem (Remicade), nebude léčba hrazena. Z odborného pohledu v oblasti gastroenterologie však nejde u pacienta se zavedenou terapií provést tzv. switch na biosimilar, tedy léčbu biologicky podobnou originálu.
4. Asi 60 % nemocných tak přijde o svou současnou terapii.

Na to, co může nastat, jsme tedy na stránkách AM Review upozorňovali soustavně a dlouhodobě – a situaci budeme sledovat v souvislosti s možným soudním sporem i nadále.

RED

## AMReview

Děkujeme všem našim čtenářům a přejeeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti.

# PF 2016

## American Heart Association Scientific Session 2015

7.–11. listopadu 2015 | Orlando, USA

**AHA našla nové způsoby, jak přenést vědu do praxe**

Na výročním zasedání Americké kardiologické společnosti (AHA) se projednávala nejen nová vědecká zjištění, ale i způsoby, jak z nich mohou pacienti co nejdříve profitovat. AHA v tomto směru vyvíjí iniciativu hned na několika frontách – vytváří nástroje pro efektivní přenesení guidelines do klinického užití, oslovuje zaangažované skupiny, aby se spojily ve snaze dostat pod kontrolu epidemii hypertenze a podílely se na výběru a podpoře prioritních výzkumných záměrů. Tím vším se AHA stává motorem nejen vědecké, ale i klinické a veřejné diskuse o léčbě a prevenci kardiiovaskulárních (KV) onemocnění.

Efektivnější implementaci doporučených postupů prosazuje AHA v projektu Guidelines Transformation and Optimization (GTO). První oblastí, na niž se zaměřila, je akutní koronární syndrom bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který se dotýká více než půl milionu Američanů. Účastníci zasedání měli možnost poprvé nahlédnout do nové příruční verze NSTEMI-ACS guidelines s užitečnými tabulkami a diagnostickými a léčebnými algoritmy a vyzkoušet si provoz centra zdrojů, které jim zprostředkuje přístup k případově i obecně didakticky orientovaným webinářům či interaktivním diskusím.

Mezery v důkazech o prevenci a diagnostice má pro změnu zaplnit iniciativa, na niž AHA spolupracuje s Patient-Centered Outcomes Research Institute. Jejich cílem je prostřednictvím netradičních metod – crowdsourcingu – identifikovat výzkumné priority pro zlepšení péče o pacienty s nemocemi srdce a cév. Poskytovatelé péče, klinici, výzkumníci i sami nemocní budou moci reflektovat vlastní potřeby při sestavování seznamu prioritních výzkumných záměrů, které díky ocenění získají možnost urychlit svůj vstup do praxe.

**Intenzivní terapie hypertenze vede k redukcí KV příhod i mortality**

Kampaň Target: BP, kterou AHA realizuje s American Medical Association (AMA), má zase upozornit na rostoucí hypertenzní zátěž ve Spojených státech. Jen u asi v polovině z 80 milionů Američanů s touto diagnózou se totiž daří udržet krevní tlak (TK) pod kontrolou, přitom léčba onemocnění s ním spojených stojí americký zdravotní systém okolo 46 miliard dolarů ročně. Mezi lety 2001 a 2011 navíc vzrostl v USA počet úmrtí v důsledku nemocí souvisejících s hypertenzí o 13 %. Organizátoři kampaně využívají ke snížení TK pod 140/90 mm Hg podle současných guidelines AHA.

Toto doporučení je možné rozšířit o aktuální výsledky studie SPRINT (n = 9361), jež byla na kongresu představeny. Studie hodnotila, zda intenzivní kontrola hypertenze skutečně více snižuje frekvenci KV příhod a mortality z jakékoli příčiny oproti standardní terapii. Pro výrazně pozitivní výsledky byla studie předčasně

ukončena. Kromě diagnózy hypertenze patřily mezi kritéria pro vstup do studie věk  $\geq 50$  let a  $\geq 1$  rizikový faktor KV onemocnění, naopak vyloučení byli pacienti s diabetem mellitem, prodělanou cévní mozkovou příhodou (CMP) a pokročilým onemocněním ledvin. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin, první podstoupila intenzivní terapii hypertenze, která vedla ke snížení systolického TK pod 120 mm Hg, v druhé probíhala standardní terapie hypertenze, která směřovala k hranici systolického TK pod 140 mm Hg.

Primární kompozitní endpoint byl složen z první příhody infarktu myokardu, ACS, CMP, srdečního selhání nebo úmrtí z KV příčin. V případě intenzivní léčby byla zaznamenána signifikantní redukce primárního cíle oproti léčbě standardní – konkrétně o 25 % (p < 0,001). Obdobně tomu bylo i v případě mortality z jakékoli příčiny, kdy došlo ke snížení o 27 % (p = 0,003).

**NOACs = snížení rizika CMP i závažného krvácení**

Na kongresu zazněla také recentní data z reálné klinické praxe o účinnosti a bezpečnosti dabigatranu (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), který patří mezi perorální antikoagulační nové generace (NOACs). Tento léčivý přípravek je indikován k prevenci CMP a systémové embolie u nemocných s nevalvulární fibrilací síní (FS) a  $\geq 1$  rizikovým faktorem mozkové příhody, primární prevenci žilních tromboembolických příhod u jedinců, kteří absolvovali elektivní totální náhradu kyčelního a kolenního kloubu, léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie a prevenci jejich rekurence u dospělých.

Výsledky interim analýzy představil v Orlando hlavní řešitel studie Dr. John Seeger z Brigham and Women's Hospital a Harvard Medical School v Bostonu, Massachusetts, USA. Metodou „propensity score matching“ byli srovnáváni noví pacienti s nevalvulární FS léčení dabigatranem a pacienti s toutéž diagnózou, jimž byl podáván warfarin, antagonistu vitamínu K. Na rozdíl od warfarinu, který působí nepřímo na různé antikoagulační faktory potlačením jejich syntézy v játrech, dabigatran přímo inaktivuje faktory přítomné v plazmě skrze

inhibici trombinu, hlavního enzymu podléjícího se na tvorbě trombů. Díky tomuto mechanismu nabízí předvídatelný účinek bez nutnosti rutinního monitoringu koagulace a úpravy dávek s nízkým rizikem lékových a potravinových interakcí.

V rámci studie byly použity údaje o 44 672 nemocných z období od října 2010 do června 2013, které byly shromážděny ve dvou databázích velkých amerických komerčních zdravotních pojišťoven – z Truven MarketScan bylo nakonec zařazeno 18 276 pojištěnců a z Optum Clinformatics 4060. Dr. Seeger připomněl, že databáze zdravotních pojišťoven sloužily v tomto směru jako cenný zdroj reálných zkušeností s léčivý.

Celkově se objevilo 65 CMP a 395 krvácivých příhod u nemocných léčených dabigatranem a 78 CMP a 459 krvácivých příhod u těch, kteří podstoupili léčbu warfarinem. V poolované analýze byla pozornost zaměřena na dva ukazatele – riziko CMP a závažného krvácení. V prvním případě došlo ke snížení rizika o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,52–1,0) a ve druhém o 26 % (HR 0,74; 95% CI 0,64–0,84) u skupiny léčené dabigatranem oproti pacientům na warfarinu.

**Antidotum k NOACs lze podat prakticky okamžitě**

Předchozí informaci doplnila další interim analýza, která se soustředila na idarucizumab (Praxbind, Boehringer Ingelheim) – humanizovaný fragment vázající antigen (Fab fragment) vytvořený pro specifickou reverzi účinku dabigatranu. Navázáním na jeho molekuly neutralizuje jejich antikoagulační účinek bez vlivu na koagulační kaskádu. Idarucizumab je určen k podání v případě akutní operace či chirurgického výkonu, život ohrožujícího či nekontrolovatelného krvácení. Aktuální data vypovídají o tom, kdy obnovit antitrombotickou léčbu poté, co bylo léčivo užito. Výsledky interim analýzy studie fáze III RE-VERSE AD prokázaly, že nic nebrání tomu, aby terapie pokračovala prakticky okamžitě, protože idarucizumab nekonvenuje s působením jiných antitrombotických přípravků. K ovlivnění nedochází ani v případě podání koncentrátů koagulačního faktoru.

Do studie RE-VERSE AD byli zahrnuti nemocní léčení dabigatranem (v interim analýze jich bylo 90), u nichž bylo odhaleno nekontrolovatelné či život ohrožující krvácení (např. intrakraniální krvácení či traumatické krvácení po autonehodě,  $n = 51$ ), nebo ti, kteří vyžadují urgentní operaci či chirurgický výkon (např. chirurgické řešení otevřené zlomeniny po pádu,  $n = 39$ ). Primárního endpointu – 100% zvrácení účinku dabigatranu – dosáhli všichni kromě jednoho pacienta během 4 hodin od podání první dávky přípravku.

Zjištěno také bylo, že alternativní antitrombotickou léčbu je možné znovuzavést v průběhu 0,2 až 77,2 dní u nemocných s nekontrolovatelným a život ohrožujícím krvácením a v průběhu 0 až 40,8 dní u pacientů po urgentní operaci či chirurgickém výkonu. Terapii dabigatranem lze opět zahájit během 1,3 až 90,6 dní u skupiny druhé. Hlavní řešitel studie Dr. Charles Pollack z Thomas Jefferson University Hospital, Filadelfie, USA, řekl: „Jakmile je to z medicínského hlediska možné, mělo by být u nemocných s nevalvulární fibrilací síní zváženo znovuzavedení antitrombotické léčby, aby se předešlo zvýšení rizika CMP.“

Účinek idarucizumabu byl demonstrován in vitro také za přítomnosti koncentráty koagu-

lačního faktoru – např. rekombinantního aktivovaného faktoru VII, třífaktorového či čtyřfaktorového koncentráty protrombinového komplexu a aktivovaného koncentráty protrombinového komplexu. Jeho vliv se ve studii ovšem neprokázal, stejně jako vliv idarucizumabu na účinek běžně dostupných antitrombotických prostředků (zejména přímých inhibitorů faktoru Xa či heparinu).

#### Naděje v prevenci poklesu srdeční funkce při léčbě Ca prsu

Jak uvedla na setkání v Orlandu Dr. Geeta Gulatiová z Akershus universitetssykehus v Norsku, kandesartan, blokátor receptoru AT1 pro angiotenzin II, může pomoci zachovat funkce srdce u pacientů, u nichž probíhá potenciálně kardiotoxická adjuvantní terapie karcinomu prsu obsahující antracykliny. Tato léčba způsobuje preventivní neurohormonální blokaci negativně ovlivňující srdeční funkce, což může progredovat až k srdečnímu selhání. V porovnání s konkomitantně užívaným metoprololem, blokátorem receptu  $\beta_1$  (podávaným v dávce 100 mg denně), nebo placebem působí kandesartan (32 mg denně) u těchto nízkorizikových nemocných profylakticky s ohledem na pokles ejekční frakce levé komory (LVEF). Porovnává-

no bylo vždy jedno z aktivních ramen s neaktivním.

Dvojitě zaslepená studie PRADA je v současnosti považována za nejrozsáhlejší randomizované klinické zhodnocení zaměřené na dané téma. Bylo do ní zahrnuto 126 žen ve věku 18–70 let z jednoho centra, které byly v období od září 2011 do září 2014 léčeny 10–61 týdnů epirubicinem a část z nich obdržela také trastuzumab a podstoupila radioterapii. Primární endpoint studie – změny v LVEF – byl hodnocen na základě magnetické rezonance srdce v okamžiku randomizace a po ukončení léčby. Důležité je, že žádná žena neměla v době studie rozvinuté KV onemocnění a obecně se celá kohorta vyznačovala nízkou zátěží KV rizikových faktorů (1,5 % nemocných mělo diabetes mellitus a 6,3 % hypertenzi).

Celková změna LVEF byla v „intent-to-treat“ analýze stanovena na 2,6 procentního bodu (95% CI 1,5–3,8) ve skupině s placebem a na 0,8 bodu ve skupině s kandesartanem (95% CI 0,4–1,9;  $p = 0,026$ ). V „per-protocol“ analýze vykazovala skupina s placebem obdobný zisk procentních bodů (2,6; 95% CI 1,4–3,8), ve skupině s kadesartanem byla zaznamenána lehce menší změna LVEF (0,6; 95% CI –0,6–1,8;  $p = 0,021$ ). U metoprololu nebyl pozorován žádný efekt na LVEF.

TEK

Inzerce

# HORIZONT UDÁLOSTÍ

## Odborná konference ZA HORIZONTY LÉČBY DIABETU

Výstupy z konference přinese speciální vydání  
AM Review – v distribuci v lednu 2016.

Záznamy přednášek najdete na  
[www.congress-live.eu](http://www.congress-live.eu)



Pořádá:

Interní klinika 2. LF UK  
a FN Motol

s podporou

VŠEOBECNÁ  
ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA  
ČESKÉ REPUBLIKY

Odborná záštita:

Diabetická  
asociace ČR

ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



Akademie postgraduálního  
vzdělávání v medicíně

Generální partner:



Hlavní partner:



Partneři:



axonia  
PHARMA

## 15<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference

28.–30. listopadu 2015 | Praha

# Screening rizikových osob snížil úmrtnost v důsledku Ca plic o pětinu

**U zrodu tradice Středoevropských konferencí o plicním karcinomu (Central Europe Lung Cancer Conference, CELCC) stála v r. 1992 společná iniciativa prof. Luboše Petruželky, prof. Petra Zatloukala, Dr. Anny Gregorové z Velké Británie a prof. Jeana Klusterskeho z Belgie (oba posledně jmenovaní jsou ovšem rodáky z bývalého Československa).**

Do týmu posléze přibyli mezinárodní spoluorganizátoři – prof. Heine H. Hansen (Dánsko), prof. Jacek Jassem (Polsko), prof. Robert Pirker (Rakousko) a prof. Gyula Ostoros (Maďarsko).

První ročník CELCC proběhl pod záštitou International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) v květnu 1992 v Praze, od té doby se uskutečnilo již 14 dalších ročníků, v jejichž pořádání se opakovaně střídaly Lublaň, Gdaňsk, Budapešť, Vídeň a samozřejmě Praha. Tým zakladatelů postihla bohužel i ztráta po smrti prof. Petra Zatloukala († 2012) – na jeho počest po něm nese jeho jméno úvodní slavnostní přednáška kongresu CELCC.

### Cíl: svět bez tabáku do roku 2040

Letos slavnostní Zatloukalovu přednášku v Praze přednesl prof. Robert Pirker z Medizinische Universität Wien, Rakousko. Jako téma si zvolil možné strategie, jak snížit globální zátěž, kterou představuje diagnóza karcinomu plic – celosvětově nejčastější příčina úmrtí v důsledku onkologických onemocnění s 1,6 mil. obětí ročně (v r. 2014).

Prof. Pirker se opřel o čtyři základní teze:

- Musí být zpřísněna celosvětová kontrola kouření tabáku.
- Je potřeba zavést programy screeningů/časné detekce Ca plic.
- Musí být zaručen přístup k přesné diagnostice a pokročilé moderní léčbě za dostupnou cenu.
- Tyto cíle mohou pomoci naplnit výzkum, spolupráce, vzdělávání a komunikace.

Prof. Pirker připomněl, že dostatečné základy primární prevence Ca plic nabízí již dnes dokumenty Světové zdravotnické organizace (WHO), především Rámcová úmluva WHO o kontrole tabáku a iniciativa MPOWER, jejíž akronym je složen z počátečních písmen hlavních cílů: Monitor (sledovat užívání tabáku), Protect (chránit populaci před před tabákovým kouřem), Offer (nabízet pomoc při odvykání kouření), Warn (varovat před nebezpečím kouření tabáku), Enforce (zprísnil zákaz jakékoli reklamy na tabákové výrobky) a Raise (zvýšit daně na tabákové produkty).

„Ze zanechání kouření profitují lidé bez ohledu na věk a svou tabákovou historii. Britská studie Million Women Study prokázala, že i při zanechání kouření v padesáti letech věku se rizi-

ko úmrtí na karcinom plic oproti zdravé populaci sníží z 20násobku na 5,9násobek,“ zdůraznil prof. Pirker.

### Vadou na kráse screeningu je zatím falešná pozitivita

Stále aktuální a podle prof. Pirker a perspektivní oblastí je včasné odhalování Ca plic ve screeningu rizikové populace. Připomněl data z americké National Lung Screening Trial (NLST). V ní se 53 454 těžkých kuřáků podrobilo třem vyšetřením v ročních odstupech – buď RTG snímkování hrudníku, nebo nízkodávkového CT. Výsledkem bylo 20% snížení relativního rizika úmrtí v důsledku Ca plic ve prospěch nízkodávkového CT a také 6,9% snížení rizika celkové mortality. Výsledky akceptuje i společný poziční dokument Evropské radiologické společnosti (ESR) a Evropské respirační společnosti (ERS) publikovaný letos v květnu. Doporučuje se v něm rozvoj screeningových programů – v rámci studií či klinické praxe – na pracovištích, která jsou k tomu vybavena technikou i erudovaným personálem, tedy na bázi komplexních onkologických center.

„V Rakousku se na základě konsensu odborných společností ustálilo screeningové vyšetřování osob ve vysokém riziku, tzn. starších 55 let, aktivních kuřáků nebo těch, kteří kouření zanechali v posledních 15 letech, s historií 30 balíčkových a více. Provádí se s využitím nízkodávkového CT třikrát po sobě vždy v ročních intervalech,“ konstatoval prof. Pirker.

### Poznání biologie nádoru zpřesňuje klasifikaci i léčbu

V posledním desetiletí došlo k významným pokrokům v porozumění biologii nádorů, které tvoří heterogenní skupinu plicních karcinomů. V důsledku toho se letos změnila i jejich klasifikace. Mj. z ní vyplývá, že se přežilo označení „nemalobuněčný karcinom plic“, které by podle prof. Pirker mělo být v budoucnu nahrazeno vždy přesným pojmenováním histologického subtypu. Standardem se stala i molekulárně genetická klasifikace nádorů. Molekulární analýzy v současnosti zahrnuje stanovení aktivační mutace EGFR (je přítomna u 30–60 % plicních adenokarcinomů v asijské populaci a u 10–15 % v kavkazské populaci) a přestavby ALK (3–5 %) u všech pacientů s pokroči-

lymi plicními adenokarcinomy. Očekává se, že do klinické praxe vstoupí v blízké budoucnosti analýzy dalších molekulárních abberací, byť v současné době nejsou řídicí mutace většiny pokročilých NSCLC u kavkazské populace známy.

Prof. Pirker shrnul i současné možnosti léčby NSCLC využívající v případě zjištění dosud známých řídicích mutací cílenou terapii a u neskvamózního karcinomu již také imunoterapii prvním registrovaným inhibítorem PD-1 nivolumabem.

- Skvamózní NSCLC
  - 1. linie léčby: platina + cytostatika 3. generace (kromě pemetrexedu) + necitumumab (ne v EU).
  - Udržovací léčba: erlotinib.
  - 2. linie léčby: docetaxel + ramucirumab (není schválen v EU), erlotinib, afatinib (ne v EU), nivolumab.
- Neskvamózní NSCLC
  - 1. linie léčby: platina + cytostatika 3. generace ± bevacizumab.
  - Udržovací léčba: pemetrexed, erlotinib, bevacizumab.
  - 2. linie léčby: docetaxel + nintedanib (ne v EU), docetaxel + ramucirumab (ne v EU), pemetrexed, erlotinib, nivolumab (ne v EU).
- NSCLC s vysokou expresí EGFR (imunohistochemicky nebo FISH)
  - 1. linie léčby: platina + cytostatika 3. generace + cetuximab.
  - Udržovací léčba: cetuximab.
  - 2. linie léčby: docetaxel, pemetrexed, erlotinib.
- NSCLC s aktivační mutací EGFR
  - 1. linie léčby: inhibitory tyrozinkinázy (TKIs) EGFR – afatinib (2. generace), erlotinib (1. generace), gefitinib (1. generace).
  - Udržovací léčba: stejně jako v 1. linii.
  - 2. linie léčby: chemoterapie, EGFR TKIs (pokud již nebyly podávány v nižší linii), TKIs 3. generace.
- NSCLC s přestavbou ALK
  - 1. linie léčby: platina + cytostatika 3. generace ± bevacizumab, krizotinib (ne v EU).
  - Udržovací léčba: pemetrexed, erlotinib, bevacizumab.
  - 2. linie léčby: krizotinib (pokud již nebyly podávány v nižší linii), pemetrexed, ceritinib.

15<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference

## Celkové přežití u NSCLC: co ze studií lze využít v praxi?

**V léčbě karcinomu plic je dnes kladen zřetel na stanovení terapeutického cíle – tím může u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) být např. aktivační mutace EGFR. Tkáň nádoru je podrobována vyšetřením od histopatologického po molekulárněgenetické sekvenování DNA. To vše v zájmu individuálního zacílení léčby, která u pacientů s karcinomem plic již dokáže prodloužit dobu celkového přežití. Které poznatky ze studií lze přenést do praxe? Na to odpovídalo satelitní sympozium podpořené společností Boehringer Ingelheim, které bylo na programu CELCC 2015 29. listopadu.**

Karcinomy plic a průdušek představují velmi heterogenní skupinu nádorů, které mohou vzniknout v oblasti průdušnice, ve velkých průduškách, průdušinkách, ale také v plicních sklípcích a vlastní plicní tkáni. Ještě v 90. letech minulého století představoval Ca plic jednu diagnózu, od té doby však v oblasti klasifikace plicních nádorů došlo k významnému vývoji. Po roce 2000 začal být rozlišován nemalobuněčný (NSCLC) a malobuněčný (SCLC) plicní karcinom, které se vzájemně odlišují svými biologickými vlastnostmi, a tudíž vyžadují odlišné léčebné přístupy. Plánování terapie, rozhodování o léčebné strategii a sledování pacientů, to vše se odvíjí od co nejpřesnějšího určení histologie nádoru, jeho velikosti a šíření. SCLC (20–25 % případů Ca plic) je charakterizován rychlým růstem a brzkým vytvářením vzdálených metastáz, možnost chirurgické léčby proto bývá u SCLC omezená, obvykle však dobře reaguje na cytostatickou léčbu a radioterapii. Pro NSCLC (75–80 %) je typický pomalejší růst, takže vyhlídky na chirurgické odstranění bývají příznivější (za předpokladu, že nádor již nevytvořil metastatická ložiska), na protinádorovou léčbu cytostatiky a radioterapii však reaguje o něco hůře než SCLC. Od roku 2008 jsou na základě histologických parametrů rozlišovány i další subtypy karcinomů plic, především adenokarcinom, velkobuněčný a dlaždicobuněčný (skvamózní) karcinom – toto dělení v posledních letech nabývá na významu, protože bylo zjištěno, že i jednotlivé histologické subtypy se vzájemně odlišují svou odpovědí na různé léčebné přípravky.

### Inhibice TKI účinná u adenokarcinomu...

Sympozium se zaměřilo na cílenou farmakoterapii pokročilého NSCLC, konkrétně adenokarcinomu, s přítomnou aktivační mutací genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) patřícího (společně s receptory pro lidský epidermální růstový faktor HER2 = ErbB2, HER3 = ErbB3 a HER4 = ErbB4, rovněž onkologicky významnými) do rodiny proteinů ErbB (EGFR = HER1 = ErbB1).

Membránové receptory obecně hrají u zhoubných nádorů významnou roli: nádorové buňky mohou růstový faktor přímo produkovat, a tím samy stimulovat svůj růst, může ale docházet i k nadměrné syntéze receptoru (zpravidla v souvislosti se zmnožením – amplifikací – genu pro daný receptor), a tím k jeho overexpresi na povrchu buňky. Cílená farmakoterapie se proto sna-

ží zabránit aktivaci receptorů a přenosu signálu v rámci příslušné signální kaskády. U karcinomu plic se v současné době za tímto účelem osvědčuje zabránění fosforylaci tyrozinových zbytků v tyrozin kinázové doméně nitro-buněčné části receptoru – toho dosahují inhibitory tyrozin kinázy (TKIs). A na ně se ve své prezentaci zaměřila prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., přednostka Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno. Zdůraznila, že doporučení Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientů s NSCLC v klinické praxi uvádějí, že „první linie léčby s některým TKIs (erlotinib, gefitinib nebo afatinib) je preferovanou léčbou pacientů s nádory s potvrzenou aktivační mutací EGFR“.

Ve svém vystoupení prof. Skříčková nejprve shrnula vývoj EGFR TKIs. Připomněla 1. generaci těchto molekul používaných v léčbě NSCLC – reverzibilní EGFR TKIs gefitinib a erlotinib –, která sice u pokročilého NSCLC s přítomnou mutací EGFR přinesla klinické benefity (podle závěrů studií IPASS a EURTAC oba zmíněné léky prokázaly v 1. linii léčby signifikantní prodloužení doby přežití bez progresse onemocnění oproti podávání chemoterapie), nicméně dlouho nebyla formálně demonstrována žádná výhoda z hlediska celkového přežití (OS).

Signifikantní zlepšení OS u tohoto onemocnění v porovnání s chemoterapií prokázal až afatinib (Giotrif, Boehringer Ingelheim) – perorální EGFR TKI 2. generace, který působí jako selektivní blokátor rodiny proteinů ErbB. Prof. Skříčková upozornila na odlišný mechanismus působení TKIs 1. a 2. generace. Velkou výhodou afatinibu je ireverzibilita jeho vazby, díky níž nevratně blokuje signalizaci všech proteinů rodiny ErbB (viz výše), zatímco TKIs 1. generace reverzibilně inhibují EGFR, tj. ErbB1.

In vitro afatinib projevuje aktivitu i u mutace zodpovědné za vznik získané rezistence vůči léčbě standardními TKIs první generace (mutace T790). Právě na ni, jak informovala prof. Skříčková, cílí 3. generace EGFR TKIs. Uvedla, že ve vývoji je několik slibných molekul – osimertinib (schválený 13. listopadu americkým Úřadem pro potraviny a léčiva – FDA), rociletinib či experimentální molekula BI1482694.

### ... ale také u skvamózního karcinomu

Afatinib znamená další přínos i u pacientů se skvamózním karcinomem plic (SCC), kde se osvědčil v 2. linii léčby lépe než erlotinib. Vyplývá to z je-

ch přímého porovnání „head-to-head“ v randomizované studii fáze III LUX-Lung 8 (n = 795), jejíž výsledky zaznely již na letošním kongresu American Society of Clinical Oncology (ASCO), který probíhal na přelomu května a června v Chicagu. Jedná se o největší studii fáze III designovanou pro 2. linii léčby pacientů se SCC plic. Účastnili se jí nemocní se SCC ve stadiu IIIb/IV, u nichž došlo k progresi po 1. linii léčby platinovým dubletem. Rameno uživatelů afatinibu vykazovalo v porovnání s ramenem uživatelů erlotinibu signifikantně nižší (o 19 %) riziko úmrtí a progresse nemoci – v rameni léčeném afatinibem přežilo 12. a 18. měsíc o 8 % více pacientů. Výhodu si afatinib udržel napříč většinou endpointů (PFS, OS, podíl pacientů, kteří odpověděli na léčbu, a délka trvání odpovědi) a podskupin. Při užívání afatinibu pacienti častěji udávali zlepšení některých symptomů, např. zmírnění kašle či dyspny, a zlepšení kvality života (35,7 vs. 28,3 %, p = 0,04). Nežádoucí účinky byly z obecného pohledu v obou ramenech vyrovnané a reflektovaly předchozí zkušenost s EGFR TKIs. Studie tedy přesvědčila o tom, že afatinib by měl být TKI volby u pacientů s pokročilým SCC progredujícím po 1. linii léčby, kterou představovala chemoterapie.

### Různé lokalizace mutace EGFR, stejný lék

Na prof. Skříčkovou navázal Dr. Maximilian J. Hochmair z Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum, Vídeň, Rakousko. Své vystoupení uvedl konstatováním, že nádorová onemocnění jsou v Rakousku druhou nejčastější příčinou úmrtí. Ca plic je zde v incidenci zhoubných novotvarů na 3. místě za Ca prsu a Ca kolorekta, je s ním však spojena nejvyšší mortalita v důsledku onkologických onemocnění.

Také Dr. Hochmair se obrátil k sérii studií LUX-Lung. Svou přednášku zaměřil na různé lokalizace mutace EGFR. Na výsledcích dvou randomizovaných studií fáze III LUX-Lung 3 a 6 demonstroval účinnost afatinibu, ať už byl podáván v 1. linii léčby pacientům s běžnými lokalizacemi mutace EGFR, tj. s delecí na exonu 19 (del19, 48 % mutací EGFR), resp. s mutací na exonu 21 (L858R, 31 % mutací EGFR), tak i s mutacemi vzácnými. V obou studiích byl komparátorem afatinibu chemoterapeutický dublet cisplatin/pemetrexed a v obou afatinib:

- bez ohledu na typ mutace EGFR dosáhl zlepšení v ukazateli doby přežití bez progresse onemocnění,
- u pacientů s del19 signifikantně zlepšil OS.

Tyto závěry vyplývají jak z výsledků oddělených studií, tak z jejich kombinované analýzy. Medián OS nemocných s přítomnou del19 v LUX-Lung 3 činil 33,3 vs. 21,1 měsíce (HR 0,54,  $p = 0,0015$ ), v LUX-Lung 6 pak 31,4 vs. 18,4 měsíce (HR 0,64,  $p = 0,023$ ). Post-hoc kombinovaná analýza studií LUX-Lung 3 a 6 prokázala, že afatinib při podání v 1. linii u pacientů s del19 signifikantně prodloužil OS oproti chemoterapii (27,3 vs. 24,3 měsíce, HR 0,81,  $p = 0,0374$ ) – podle závěrů této analýzy je afatinib prvním EGFR TKI, který dosáhl signifikantního benefitu u ukazatelů OS v 1. linii léčby adenokarcinomu plic s obvyklou mutací EGFR. Zároveň se zdá, že pacienti s del19 a L858R představují dvě odlišné populace, které by měly být v budoucnu studovány odděleně.

V LUX-Lung 3, tj. registrační studii afatinibu, byl medián PFS při podávání afatinibu 13,6 měsíce vs. 6,9 měsíce při podávání chemoterapie cisplatina/pemetrexed (HR 0,47,  $p < 0,0001$ ) v 1. linii léčby adenokarcinomu plic s obvyklými mutacemi EGFR (del19/L858R).

Kombinovaná analýza studií LUX-Lung 3 a 6 se zaměřila také na míru odpovědi nádoru na léčbu u pacientů s obvyklými mutacemi EGFR a zároveň s nebo bez metastáz v mozku – výsledky naznačují prodloužení PFS při podávání afatinibu v porovnání s chemoterapií i v případě přítomnosti metastáz v mozku (medián 8,2 vs. 5,4 měsíce, HR 0,50,  $p = 0,03$ ). Dr. Hochmair přiblížil i výsledky v jednotlivých studiích – v LUX-Lung 3 byla ORR při podávání afatinibu vs. chemoterapie cisplatina/pemetrexed 70 vs. 20 % u pacientů s metastázami v mozku a 60 vs. 22 % u nemocných bez nich, v LUX-Lung 6 u osob s metastázami v mozku 75 vs. 28 % a u osob bez metastáz v mozku 67 vs. 20 %.

Pokud se jedná o vzácné mutace EGFR, studie LUX-Lung 2, 3 a 6 poskytují nejširší perspektivní soubor dat pacientů, u nichž byly diagnostikovány ( $n = 75$ ). Mezi pacienty s neobvyklými mutacemi EGFR je vysoká heterogenita. Afatinib účinkoval i u mutaci T790 + L858R, G719X, L861Q a S768I, které vykazují nižší odpověď na reverzibilní EGFR TKIs, přičemž jeho aktivita se podobala účinnosti pozorované při podávání u obvyklých mutací EGFR. Klinický benefit byl nižší u pacientů s de novo mutací T790 a inzercí exonu 20.

Bezpečnostní profil afatinibu byl dobře definovaný a nežádoucí účinky dobře zvládnutelné. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly vyrážka a diareja. Zahajovací a udržovací dávka afatinibu je 40 mg denně. Při dobré snášenlivosti je možná titrace na dávky vyšší, naopak při výskytu nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  lze denní dávku snížit na 30 nebo 20 mg denně. Při užívání afatinibu nedochází k lékovým interakcím na úrovni cytochromu P450.

„Afatinib v 1. linii měl být standardem péče u pacientů s mutací EGFR del19 a je možností léčby u pacientů s mutací EGFR L858R,“ uvedl Dr. Hochmair. „Při mutaci L858R mají stejné významnou roli jako profil účinnosti léčby – tedy délka přežití bez progresu, kvalita života, kont-

rola symptomů, a toxicita různých TKIs – také další faktory, vyplývající z individuality pacienta, jako jsou přítomnost metastáz v mozku, kouření, komorbiditů.“ Dr. Hochmair doplnil, že rakouská doporučení z r. 2015 pro léčbu pacientů s NSCLC s mutací EGFR ve shodě s těmito závěry doporučují při del19 jako lék první volby nasadit afatinib, případně jiný EGFR TKI, a při mutaci L858R nebo jiné vybrat některý EGFR TKI. „I neobvyklé mutace by měly být léčeny afatinibem. Nežádoucí účinky, zejména diareja, jsou dobře zvladatelné. Velmi důležité je dobře edukovat pacienta,“ zdůraznil Dr. Hochmair.

Závěrem připomněl, že vždy dobrým krokem je ukončení kouření, a vyzdvihl informaci, že riziko s ním spojené se během života kumuluje. „Vznik asi 85–90 % karcinomů plic prokazatelně souvisí s kouřením. Nejlepší léčbou i profylaxií je nekouřit,“ dodal.

### Angiogeneze – zásadní hráč v procesu růstu nádoru

Dnes již není sporu o tom, že na růstu nádoru se významným způsobem podílí jeho angiogeneze. Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc., z Onkologického oddělení Špecializovanej nemocnice sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra, Slovensko, vyzdvihl tři přelomové okamžiky ve vývoji tohoto poznání: v roce 1971 Judah Folkman objevil faktor nádorové angiogeneze zodpovědný za formování nových kapilár. Průkaz mechanismu angiogeneze nádoru změnil dosavadní pohled na jeho cévní zásobení během růstu – stará teorie předpokládala dilataci cév. V roce 1989 přibyl další objev – Napoleone Ferrara izoloval vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Jako třetí zásadní zlom doc. Brežinec prezentoval rok 2001, kdy započal klinický vývoj nintedanibu (Vargatef, Boehringer Ingelheim), který v roce 2014 získal registraci Evropské lékové agentury (EMA). Zmínil se také o významu tzv. angiogenního switche – ten spočívá v overexpresi proangiogenních signálů, např. v overexpresi VEGF, která následně zabraňuje progresi nádoru. Angiogeneze má významnou úlohu hned v několika fázích vývoje nádoru: při přechodu z preinvasivního stadia do stadia růstu nádoru, během celé doby růstu, v průběhu vaskulární invaze a poté v době přerůstání mikrometastáz v metastázy.

Stěžejní význam v 1. linii léčby NSCLC si zachovává humanizovaná protilátka proti VEGFR bevacizumab. V 2. linii léčby dnes zaujímá nezastupitelnou pozici nintedanib, perorální inhibitor angiokinázy, který blokuje simultánně hned tři klíčové receptory růstového faktoru, které jsou zásadním způsobem zapojeny do angiogeneze nádoru, a jejichž blokáda tudíž může vést k inhibici jeho růstu a šíření – dokáže inhibovat jak receptory buněk endotelu (kromě VEGFR i receptoru pro fibroblastický růstový faktor – FGFR) a hladké svaloviny (FGFR a receptoru pro destičkový růstový faktor – PDGFR), tak i pericytů (PDGFR). Ani při užívání nintedanibu nebyly zjištěny žádné lékové interakce na úrovni cytochromu P450 a v kombinaci s obvykle používanými chemoterapeu-

tiky, jako jsou docetaxel, pemetrexed, platino-vý dublet nebo cisplatina/gemcitabin, má příznivý bezpečnostní profil.

### Zlomová studie LUME-Lung 1

Poslední přednášející doc. Dr. Marko Jakopović, pneumolog a internista z Polikliniky Apnea, Záhřeb, Chorvatsko, se zaměřil na výsledky randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III LUME-Lung 1 ( $n = 1314$ ), která byla poprvé prezentována na kongresu ASCO 2013. Její význam je nezpochybnitelný – zaměřila se totiž na nemocné s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem plic a špatnou prognózou, u nichž byla ukončena 1. linie léčby (chemoterapie). Pro 2. linii léčby této skupiny pacientů byl v roce 2000 schválen docetaxel, v roce 2004 pemetrexed a monoterapie erlotinibem, žádná z těchto možností ale v uplynulém více než desetiletí nepřinesla významný pokrok, medián celkového přežití nedosahoval ani 1 roku.

Studie LUME-Lung 1 prokázala, že pokud je těmto pacientům podávána kombinace nintedanibu s docetaxelem, může u nich dojít k signifikantnímu prodloužení přežití. V roce 2014 proto byla na základě závěrů klinické studie LUME-Lung 1 pro léčbu plicního adenokarcinomu v 2. linii (po chemoterapii) registrována kombinace nintedanib + docetaxel.

V LUME-Lung 1 bylo u pacientů se skvamózním a neskvamózním NSCLC po ukončení 1. linie léčby (chemoterapie) studováno podávání kombinace nintedanib 200 mg 2krát denně + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> jednou denně ( $n = 655$ ) oproti samotnému docetaxelu. Ve studii bylo dosaženo primárního cíle – kombinace statisticky významně prodloužila PFS (medián 3,4 vs. 2,7 měsíce, HR 0,79, 95% CI: 0,68–0,92,  $p = 0,0019$ ), a to bez ohledu na histologii nádoru. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily gastrointestinální potíže a reverzibilní zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Přidání nintedanibu k docetaxelu prodloužilo medián celkového přežití oproti samotné chemoterapii o 2,3 měsíce (12,6 vs. 10,3 měsíce, HR 0,83, 95% CI: 0,70–0,99,  $p = 0,0359$ ). Ještě přesvědčivější rozdíl v mediánu celkového přežití byl zjištěn ve skupině pacientů, u nichž došlo k progresi onemocnění za dobu kratší než 9 měsíců od zahájení 1. linie léčby (10,9 vs. 7,9 měsíce, HR 0,75, 95% CI: 0,60–0,92,  $p = 0,0073$ ).

Podle stanoviska EMA je proto kombinace nintedanib + docetaxel indikována pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, metastazujícím nebo lokálně recidivujícím NSCLC, histologicky adenokarcinomem, a to po 1. linii léčby, kterou představuje chemoterapie.

Studie LUME-Lung 1 je tak podle slov doc. Jakopoviće považována za milník v léčbě adenokarcinomu plic. Jednalo se totiž o první perspektivní studii, která prokázala, že kombinace nintedanib + docetaxel je cestou, která dokáže prodloužit medián celkového přežití pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím stadiem tohoto onemocnění a špatnou prognózou na více než 1 rok.

# Analýza celkového přežití

První cílená léčba 1. linie s prokázaným přínosem celkového přežití ve srovnání s chemoterapií u největší\* skupiny pacientů s EGFR M+ NSCLC (del19 / L858R)



\* Přibližně 90 % pacientů s EGFR M+ má běžné mutace (del19 nebo L858R)

EGFR M+ = pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor  
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Yang JC, Sequist LV, Schuler MH, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046.

## Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresse onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antiidiaroiik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroiika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroiika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 09/2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

ZZG10017\_092015

LET'S WORK  
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer  
Ingelheim

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz

 **GIOTRIF**<sup>®</sup>  
(afatinib) tablety  
ROSTOUcí OČEKÁVÁNÍ

15<sup>th</sup> Central European Lung Cancer Conference

# Paradigma léčby skvamózního NSCLC se změnilo – imunoterapie dostala v pneumoonkologii zelenou

„Pokud je nemalobuněčný karcinom plic zachycen ve stadiu I, je možno jej léčit chirurgicky nebo radioterapií – s adjuvantní chemoterapií, nebo bez ní – a 5 let pak přežívá až polovina pacientů. Bohužel, v tomto stadiu je detekován jen zlomek všech případů,“ konstatoval 28. listopadu úvodem své přednášky věnované současným možnostem i dosud nenaplněným potřebám léčby skvamózního (dlaždicobuněčného) nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) Dr. Giannis Mountzios, MSc, PhD, z University of Athens, School of Medicine, Řecko. Tato část programu konference CELCC byla podpořena společností Bristol-Myers Squibb.

„Ani diagnóza ve stadiu II či III není častá – a to se již v těchto fázích onemocnění prognóza navzdory léčbě, nejčastěji chemoradioterapií a chemoterapií, s operací či radioterapií, nebo bez nich, rapidně snižuje. U NSCLC stadia II činí 5leté přežívání max. 36 %, u stadia III pouhých 7 až 19 %,“ pokračoval Dr. Mountzios. „Nejčastější je záchyt až ve stadiu IV. Léčba spočívá v podávání platinových dubletů, chemoterapií, antiangiogenní terapií, cílené léčbě, zpravidla

ve více liniích pro selhání předchozí molekuly, a nakonec v nejlepší podpůrné a paliativní péči. Přesto 5 let s tímto onemocněním přežívají jen 2 % pacientů.“

Jak dále připomněl Dr. Mountzios, navzdory novým léčebným možnostem zůstává jejich aditivní přínos na dobu celkového přežití jen velmi malý. Zavedení cisplatin v 70. letech minulého století znamenalo prodloužení mediánu celkového přežití pacientů s pokro-

čilým NSCLC o 2–4 měsíce. Do počátku tohoto tisíciletí se tento medián díky dalším možnostem kombinací s karboplatinou, vinorelbinem, gemcitabinem, paklitaxelem či docetaxelem prodloužil oproti výchozímu stavu až na 12 měsíců. V posledním desetiletí však navzdory objevu inhibitorů tyrozin-kinázy a cílené léčby obecně k žádné další výraznější změně nedošlo – medián doby celkového přežití se za tu dobu prodloužil o pouhé tři další měsíce k dobru...

congress-live.eu

## Z CELCC živě – někteří pacienti s NSCLC mají dokonce šanci na vyléčení



Rozhovor s MUDr. Liborem Havlem jsme vysílali on-line 28. listopadu na [www.congress-live.eu](http://www.congress-live.eu).

**Po deseti letech čekání došlo i v pneumoonkologii k průlomům – k dispozici je léčba, která dokáže příznivě ovlivnit přežití nemocných. Je to začátek nové éry?**

Poslední léta v onkologii by se dala přirovnat ke koňským dostihům. Soupeřily mezi sebou přípravky, které jsou skutečně předzvěstí nové éry tzv. imunoonkologie. Šlo jen o to, který z nich dotáhne závod jako první do podoby přesvědčivých výsledků klinické studie fáze III.

Vítězem se na letošním kongresu Americké společnosti klinické onkologie ASCO stala anti-PD-1 protilátka nivolumab. Prezentována byla data ze dvou paralelně probíhajících studií – CheckMate-017 fáze III pro skvamózní a CheckMate-057 fáze II pro neskvamózní karcinom plic. V obou nivolumab prokázal superiornostu oproti komparátoru, jímž byl docetaxel, a výsledky byly vysoce statisticky významné.

**Překvapilo vás, že k průkazu superiority nivolumabu v ovlivnění doby celkového přežití stačilo ve studii CheckMate-017 pouhých 272 pacientů se skvamózním NSCLC?**

Kdybych měl design porovnat se studii probíhajícími synchronně s jinými obdobnými přípravky, které předpokládaly zařazení 5- či 6násobného množství pacientů potřebného k průkazu benefitu zkoumané molekuly, je zřejmé, že si výrobce nivolumabu velice věřil. Navíc si po pravdě řečeno v plicní onkologii nevzpomínám na jinou studii, která by ukazovala tak přesvědčivou časovou separaci křivek celkového přežití detekovatelnou, obrazně řečeno, „bez brýlí“ přes celý sál. Víte dobře, že řada studií dopadá spíše tak, že člověk zpravidla na plátně vidí křivku jedinou, tak malé bývají odlišnosti v jejich průběhu.

**Zůstaňte ještě u Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití. U části pacientů léčených nivolumabem se v čase zastavila a dále už neklesala. Je příliš troufalé spekulovat o úplném vyléčení těchto nemocných?**

V onkologii, zejména té plicní, jsme bohužel zvyklí na to, že křivky přežívání během jakékoli léčby padají nezadržitelně dolů a vyléčení pacientů je v podstatě záležitost zcela raritní.

Že by tomu mohlo být jinak, to nám jako první vlastovka ukázaly výsledky imunoonkologické léčby maligního melanomu protilátkou proti CTLA-4 ipilimumabem. Již od prvních fází klinického zkoušení bylo zřejmé, že se objevuje jisté procento pacientů, kteří se po určité době dostanou do fáze jakési stabilizace, jež u některých pacientů s melanomem – a to už je zdokumentováno – může trvat deset i více let. Je to nový fenomén, se kterým jsme se v minulosti absolutně nesetkali. Část pacientů – a tady můžeme diskutovat o tom, zda 15 % je u takovéto diagnózy část malá, nebo naopak velká – tedy můžeme skutečně pokládat za definitivně vyléčenou. Což je zásadní změna, kterou imunoterapie přináší oproti všem klasickým stávajícím terapiím. **JAK**

**Všechna on-line vysílání z CELCC i dalších kongresů můžete zhlédnout na [www.congress-live.eu](http://www.congress-live.eu).**

## Léčebných možností bylo až dosud poskrovnu, doporučení ještě méně

Dr. Mountzios zrekapituloval, že NSCLC je nejčastějším histologickým typem plicního karcinomu (85–90 %). Dále se dělí na skvamózní neboli dlaždicobuněčný (25–30 %) a neskvamózní – sem patří adenokarcinom (asi 40 %), velkobuněčný (10–15 %) a další. Kromě toho až 30 % všech NSCLC zůstává blíže nespecifikováno.

„Existuje spojitost mezi histologickým typem NSCLC, příčinou, která jej vyvolala, a také jeho lokalizací,“ připomněl dále Dr. Mountzios. „Skvamózní karcinom se obvykle vyskytuje v blízkosti centrálního bronchu, ovšem nezanedbatelná část případů bývá detekována i v periférii. Ze všech plicních karcinomů je tento typ nejvíce spojen s kouřením tabáku. Pokud jde o neskvamózní subtypy, adenokarcinom je přítomný nejčastěji v periferní tkáni plic a je mnohem častější u nekuřáků, u žen a v asijské populaci. U nekuřáků je navíc častěji asociován s aktivací mutací EGFR či přestavbou ALK, zatímco u aktivních či bývalých kuřáků je častěji přítomna mutace KRAS a BRAF. Konečně velkobuněčný karcinom se může vyskytnout prakticky v kterékoli části plic. Nepatří k nejčastějším plicním nádorům, zato je ze všech nejagresivnější.“

Skvamózní NSCLC má nižší míru celkového přežití než neskvamózní. Podle dostupných dat (Morgensztem, Journal of Thoracic Oncology 2009) činila v letech 2002–2005 u všech sledovaných karcinomů plic obecně míra dosažení ročního přežití 19,3 % a dvouletého 7,8 %, u neskvamózního NSCLC se jednalo o 23,3, resp. 9,9 %, zatímco u skvamózního NSCLC jen o 19,9, resp. 7,2 %.

„Ačkoli podíl skvamózních karcinomů mezi nově diagnostikovanými NSCLC mírně kle-



# Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

# OPDIVO<sup>®</sup>

(nivolumab)

## Opdivo prodlužuje život

- předlčeným pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC<sup>3</sup>
- pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF<sup>1,2</sup>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:**\* **Melanom:** jako monoterapie k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých. **Dávkování:** dávka 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je k jeho léčení použita imunosuprese kortikosteroidy, musí se po zlepšení dávka snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucího účinku musí být nivolumab trvale vysazen. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u pacientů se skóre základního onemocnění  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, případně u pacientů, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti CTLA 4 terapií, jen s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního rizika a prospěchu. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucího účinků nivolumabu. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:**\* **Velmi časté:** únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, kreatininu, lymfopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperkalemie; hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; **časté:** infekce horních cest dýchacích, reakce související s infuzí, hypertyreóza, hypothyreóza, hyperglykémie, hyponatremie, periferní neuropatie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, muskuloskeletální bolest, artralgie, horečka, otok, zvýšení hladiny lipázy, amylázy, neutropenie, snížený absolutní počet neutrofilů, hypermagnezemie, hypernatremie. Podrobnosti k imunitně podmíněným nežádoucího účinkům, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucího účinku a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EELG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** říjen 2015.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

\*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-84.  
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.  
3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35.  
4. Opdivo R Souhrn údajů o přípravku, 2015

sá, pravděpodobně v důsledku populačních opatření k omezení kouření, stále představují 30 % všech případů,“ připomněl Dr. Mountzios a zdůraznil, že možnosti léčby byly až dosud velmi omezené.

V 1. linii léčby skvamózního NSCLC podle slov Dr. Mountziose prokázala účinnost jen chemoterapie na bázi platiny, nejlepší výsledky nabízí cisplatina s gemcitabinem (PFS 4,3 měsíce a OS 9,4 měsíce). Pemetrexed se ukázal být ve studiích inferiorní, bevacizumab je z důvodů bezpečnosti kontraindikován. Oproti kombinaci paklitaxelu s karboplatinou se jeví být u skvamózního NSCLC superiorní nab-paklitaxel s karboplatinou (míra dosažení celkové léčebné odpovědi ORR 41 % a nižší výskyt závažných nežádoucích účinků, zejména neuropatie a artralgie stupně 3 a 4).

Pokud jde o druhou linii léčby a linie vyšší, guidelines Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) z r. 2012 neobsahují žádná doporučení. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve svých doporučených postupech z r. 2014 podmiňuje léčbu skvamózního NSCLC ve vyšších liniích výkonnostním stavem (PS) pacienta. Ve 2. linii při PS 0–2 doporučují chemoterapii (docetaxel, erlotinib nebo gemcitabin, pokud již nebyly podávány dříve), při PS 3–4 nejlepší podpůrnou léčbu. Ve 3. linii je volba stejná jako ve druhé, ve 4. linii zbývá pro všechny nemocné již jen nejlepší podpůrná léčba, při PS 0–2 je možné zařazení do studie s novými léky, pokud taková probíhá.

### Průlom přináší zacílení na kontrolní body imunitní reakce

Prof. Joanna Chorostowska-Wynimko z Instytutu gruźlicy i chorób płuc, Varšava, Polsko, připomněla, že nádorové buňky si vyvinuly celou řadu mechanismů, jak odolávat efektorovému působení imunitního systému a uniknout tak jeho pozornosti. Mj. dokážou indukovat nadměrnou expresi inhibičních molekul CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) či PD-1 (membránový protein programované buněčné smrti, programmed cell death 1). Ty se

**„Nádorové buňky si vyvinuly mechanismy, jak odolávat efektorovému působení imunitního systému a uniknout tak jeho pozornosti. Mj. dokážou indukovat nadměrnou expresi inhibičních molekul CTLA-4 či PD-1.“**



**Prof. Joanna Chorostowska-Wynimko,**  
Instytut gruźlicy i chorób płuc, Varšava, Polsko

za normálních okolností exprimují na aktivovaných T lymfocytech, aby regulovaly imunitní reakci a zabránily autoimunitnímu poškození organismu. Nadměrná exprese inhibičních molekul vede k tomu, že se aktivace T lymfocytů zastaví a je tak zabráněno jejich cytotoxickému působení na nádorovou buňku.

Na tomto poznatku je postaven i koncept nové éry imunoterapie v onkologii, která nemíří ani přímo na nádorové buňky, ani na jejich extra- a intracelulární signalizaci, ale zaměřuje se zcela mimo ně – a to na kontrolní body, tzv. check-pointy, imunitní reakce.

### První a dosud jediný inhibitor PD-1, který prodloužil OS u skvamózního NSCLC

Studie s novými imuno-onkologickými léky se logicky zaměřily na nádory, které jsou z imunitního hlediska mimořádně aktivní. Po úspěchu inhibitoru CTLA-4 ipilimumabu u maligního melanomu ve stejné indikaci uspěl i nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb), monoklonální protilátka proti receptoru PD-1. Tím se mu otevřela cesta i k ověření klinické účinnosti v indikaci skvamózního a také neskvamózního NSCLC.

MUDr. Libor Havel z Pneumologické kliniky 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha, referoval o klinické studii fáze III CheckMate-017 s nivolumabem oproti docetaxelu u předléčených pacientů s pokročilým nebo metastatickým skvamózním NSCLC. Její výsledky znamenají po dlouhých deseti letech průlom v léčbě skvamózního NSCLC – nivolumab jako první a dosud jediný inhibitor PD-1 dokázal příznivě ovlivnit dobu celkového přežití (OS), která byla primárním studovaným cílem.

Studie CheckMate-017 zahrnuje 272 pacientů s pokročilým či metastatickým skvamózním NSCLC (stadia IIIb/IV) po léčbě platinovým dubletem ve výkonnostním stavu PS 0–1. Byli randomizováni k podávání buď nivolumabu 3 mg/kg intravenózně každé 2 týdny, nebo docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, a to až do progresu onemocnění nebo nadměrné toxicity.

Nivolumab ve studii statisticky významně snížil relativní riziko úmrtí o 41 % (medián OS 9,2 měsíce vs. 6 měsíců). Míra ročního přežití činila 42 % s nivolumabem vs. 24 % s docetaxelem.

Superioritu oproti docetaxelu prokázal nivolumab i v sekundárních cílech, kterými byla míra celkových léčebných odpovědí (ORR 20 vs. 9 %) a doba přežití bez progresu onemocnění (medián PFS 3,5 vs. 2,8 měsíce, míra ročního PFS 21 vs. 6,4 %). Nivolumab byl ve studii CheckMate-017 účinný bez ohledu na míru exprese ligandu PD-L1, která je kandidátem na možný prediktivní biomarker účinnosti anti-PD-1 terapie.

Bezpečnostní profil nivolumabu byl konzistentní s předchozími studiemi a lepší v porovnání s docetaxelem. Nežádoucí účinky související s léčbou a zahrnující hematologickou i nehematologickou toxicitu zaznamenalo 58 % (z toho 6,9 % stupně 3–4 a 0 % stupně 5) pacientů s nivolumabem vs. 86 % (z toho 55 % stupně 3–4 a 2,3 % stupně 5) s docetaxelem.

Na základě uvedených výsledků studie CheckMate-017 schválila letos Evropská komise nivolumab v indikaci pokročilého skvamózního NSCLC a dá se s jistotou očekávat, že dojde ke změně celého paradigmatu léčby tohoto onemocnění.

JAK

Inzerce



**Záštitu nad kolokviem převzaly:**  
Magistrát hlavního města Prahy  
Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR  
Ministerstvo zdravotnictví ČR  
Univerzita Karlova v Praze  
Česká onkologická společnost ČLS JEP

## 7. pražské mezioborové onkologické kolokvium

27. – 29. leden 2016 | Clarion Congress Hotel Prague \*\*\*\*

**Předběžný program kolokvia PragueONCO 2016:**

**Středa 27. 1. 2016** | slavnostní zahájení, karcinom pankreatu, Post ASCO GI  
**Čtvrtek 28. 1. 2016** | onkogynekologie, karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom plic  
**Pátek 29. 1. 2016** | melanom, imunoterapie, karcinom prostaty, slavnostní ukončení

Registrujte se včas na [www.PragueONCO.cz](http://www.PragueONCO.cz), zvýhodněná cena je platná pouze při registraci do 31. 12. 2015.

we **make** media

Organizátor:  
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475  
e-mail: [info@wemakemedia.cz](mailto:info@wemakemedia.cz) / [www.PragueONCO.cz](http://www.PragueONCO.cz)

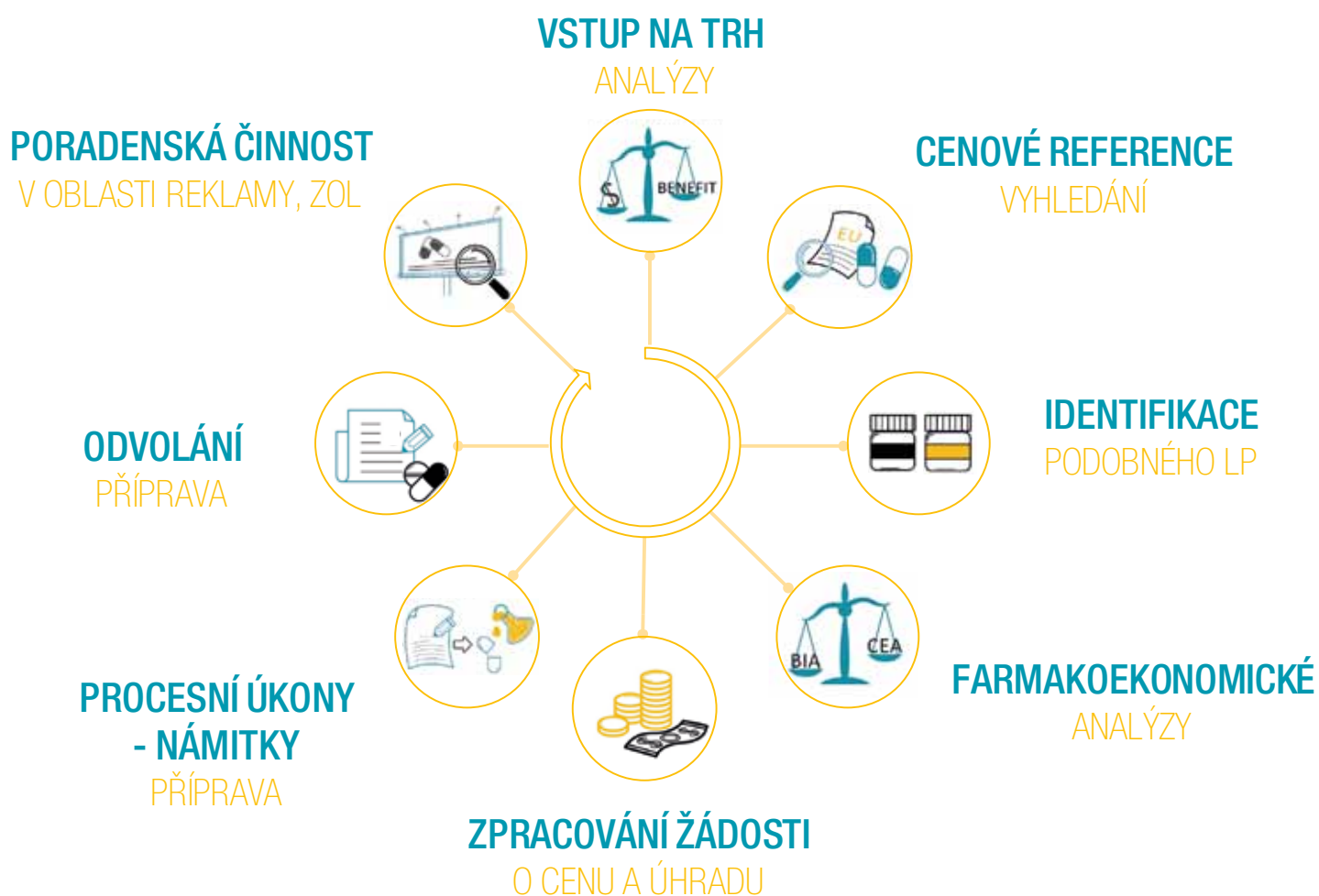


Diamantový partner:



Generální partner:

# PHARMECA



[WWW.PHARMECA.CZ](http://WWW.PHARMECA.CZ)

PHARMECA, A. S., HRADEŠÍNSKÁ 47, 101 00 PRAHA 10

## Jáchymovské revmatologické dny 2015

25.–27. listopadu 2015 Jáchymov

# Česká doporučení pro terapii RA čeká update

**Na jaře příštího roku by měla Česká revmatologická společnost (ČRS) ČLS JEP vydat aktualizaci doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy (RA). Jak uvedl její předseda prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., na tradičním setkání v Léčebných lázních Jáchymov, za 5 let od poslední revize doporučení se v revmatologii událo mnoho věcí: „Víme např., že strategie léčby RA je v některých případech důležitější než použitá léčiva. Musíme reflektovat situaci časné a etablované formy nemoci. Musíme se mj. vyjádřit k novým biologickým lékům, biosimilars, ke konkomitantní i kombinované terapii nebo k pravidlům bezpečnosti.“**

Přinášíme vám informace o některých oblastech, kterých by se měly dotknout chystané změny a jimž se v samostatném bloku věnovali odborníci z Revmatologického ústavu, Praha.

### Autoprotilátky a diagnostika časné formy RA

MUDr. Heřman Mann úvodem zdůraznil, že diagnóza RA v časných fázích je obtížná, protože onemocnění může přecházet do spontánní remise. Pro diagnostiku jsou k dispozici klasifikační kritéria z roku 2010 – pacienti dostávají body za klinické parametry nemoci, přítomnost reaktantů akutní fáze a autoprotilátek. Pokud výsledné skóre dosáhne hodnoty minimálně 6, pak lze onemocnění klasifikovat jako RA. „Víme, že je nesmíme bezhlavě aplikovat na každého pacienta, který má artritidu, ale že se musíme důkladně zamyslet nad tím, zda není tento stav vysvětlitelný jinou nemocí,“ dodal MUDr. Mann s tím, že klasifikační kritéria pro RA jsou velmi užitečná, ale sama o sobě pro stanovení diagnózy patrně nestačí.

Důležitou roli hraje průkaz autoprotilátek, které se vyskytují ještě před manifestací choroby. Jedná se nejen o revmatoidní faktor či protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA), ale také proti karbamylovaným proteinům, jež mohou být přítomny u nemocných s negativitou ACPA a jsou spojeny s horší prognózou. V posledních asi dvou letech získávají na důležitosti také protilátky proti proteinu 14-3-3 $\eta$ , jejichž koncentrace je významně vyšší u pacientů s časnou RA než s tou etablovanou nebo u zdravé populace.

### Hodnocení aktivity, účinnosti a progresu RA

V dalším vystoupení MUDr. Jakub Závada připomněl, že léčba RA musí být založena na sdíleném rozhodnutí mezi lékařem a pacientem. Primárním cílem je kvalita života, prevence strukturálního poškození, normalizace funkce, udržení přeslechopnosti a sociálního fungování. Nejdůležitější cestou k jejich naplnění je potlačení zánětlivé aktivity.

Pro koncept „treat-to-target“ (T2T) – tedy léčby k cíli – je stěžejní dosažení remise, alternativou může být nízká aktivita RA. Remise může být definována jako DAS28 < 2,6, podle přísnějšího hodnocení pak jako SDAI ≤ 3,3 ne-

bo podle booleovské definice počet oteklých kloubů ≤ 1, počet citlivých kloubů ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl a PGA ≤ 1 cm. „Pro hodnocení aktivity RA mají být použity validované kompozitní indexy, které zahrnují kloubní index – např. CDAI, DAS28 či SDAI. Jejich volba má být ale přizpůsobena komorbiditám, pacientovi a rizikům terapie,“ dodal MUDr. Závada s tím, že aktivita RA by podle doporučení ACR 2015 měla být hodnocena na většině kontrol, podle doporučení T2T 2014 jednou za 1–6 měsíců. Intenzivní monitorace aktivity má největší význam u vysoce aktivního onemocnění a časných forem RA.

Pokud jde o hodnocení účinnosti léčby, které by mělo být rutinní součástí revmatologické praxe, dobrá odpověď je evidována při DAS28 < 3,2 (pokles o více než 1,2), střední pak při DAS28 mezi 3,2–5,1 (pokles o 0,6–1,2). Při použití indexů SDAI a CDAI značí ≥ 85% změny velkou odpověď a ≥ 70% střední. Funkční stav by měl být podle doporučení ACR 2015 hodnocen pomocí validovaného nástroje alespoň jednou ročně – např. pomocí modifikovaného dotazníku mHAQ. Co se týká progresu RA, rentgenové vyšetření je vhodné pro iniciační zhodnocení přítomnosti erozí a strukturálního poškození v čase. Role ultrasonografie zatím není definována, ale může být využitelná pro monitoraci synovitydy, identifikaci erozí či poškození šlach.

### Zůstane pro indikaci biologik prahová hodnota DAS28 3,9?

Strategii léčby RA syntetickými a biologickými léky modifikujícími chorobu (DMARDs) představil prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. Glukokortikoidy jsou v klinické praxi zavedeny již dlouho a využívají se u většiny nemocných v časné fázi RA, a to v co nejkratší době. Jsou součástí úvodní léčebné strategie (do 6 měsíců), dále jsou indikovány (do 3 měsíců) při relapsu RA nebo pokud pacient setrvává ve střední nebo vysoké aktivitě nemoci navzdory intenzivní terapii. Vysazen by měly být tak rychle, jak to klinický stav umožní. Uvažovat lze i o intraartikulární aplikaci jako součásti intenzivní léčby.

Syntetické DMARDs by měly být nasazeny okamžitě při určení diagnózy RA. „Ve většině případů lze v první linii podat monoterapii me-

totrexátem (MTX) – zahajovací dávka je 10–15 mg týdně, optimalizována by měla být každé 2–4 týdny,“ upřesnil prof. Šenolt s tím, že dávku MTX lze zvyšovat do 3 měsíců a při dobré toleranci udržet 25–30 mg týdně po dobu alespoň 2 dalších měsíců k dosažení maximálního účinku. Při intoleranci nebo nedostatečném účinku je možné zvážit subkutánní podání, při kontraindikaci nebo časné intoleranci nasazení leflunomidu nebo sulfasalazinu. Kombinovaná terapie konvenčními DMARDs je indikována tehdy, pokud setrvává vysoká aktivita RA po 1–3měsíčním podávání MTX nebo při nedosažení léčebného cíle po 3–6měsíčním podávání MTX, pokud u nemocných nejsou přítomny negativní prognostické faktory (autoprotilátky, reaktanty zánětu, eroze).

Jak dále uvedl prof. Šenolt, biologické DMARDs by měly být nasazeny u nemocných, kteří neodpovídají na léčbu MTX nebo jinými konvenčními DMARDs. Z biologik jsou pro terapii RA dostupné inhibitory TNF $\alpha$ , abatacept, tocilizumab a za určitých okolností i rituximab – pokud možno, měla by být všechna podávána v kombinaci s MTX (event. jiným DMARD), při nutnosti monoterapie je preferován tocilizumab. Podle SÚKL je hrazena léčba inhibitory TNF $\alpha$  u pacientů s velmi vysokou aktivitou RA (DAS28 ≥ 5,1), kteří nedostatečně reagují na MTX, leflunomid nebo sulfasalazin podávaný po dobu nejméně 6 měsíců. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění (DAS28 ≥ 1,2) během 12 týdnů, přičemž zlepšení musí být udržováno během následující léčby s kontrolami v intervalu 8 týdnů. Pokud pacient nesplní kritérium zlepšení ve 2 po sobě následujících návštěvách, podávání anti-TNF $\alpha$  je ukončeno. „Pro indikaci biologických DMARDs byla v roce 2010 navržena prahová hodnota DAS28 3,9. Otázkou je, zda je správná a zda ji mírně neposunout výš či nezměnit index, kterým budeme hodnotit pacienty před biologickou léčbou,“ komentoval prof. Šenolt.

Prvním opatřením při nedostatečné účinnosti biologik je optimalizace dávky MTX, při relapsu nebo nedostatečné účinnosti stávající léčby pak krátkodobá terapie glukokortikoidy. Pokud je třeba přistoupit ke změně biologické léčby, měl by být další přípravek vybírán s ohledem na důvod selhání. A jak postupovat při dosažení terapeutického cíle? V případě nízké ak-

tivity RA není doporučeno léčbu zcela ukončit, při perzistentní remisi by měly být nejprve vysazeny glukokortikoidy, následně redukovány biologické DMARDs.

### Pozor (nejen) na tuberkulózu

Bezpečnosti léčby RA, zejména biologické, se věnoval prof. Vencovský. Uvedl mj., že ČRS navrhuje před indikací biologik vyšetření tuberkulózy (TBC) – tedy osobní i rodinné anamnézy, symptomů, kontaktu s TBC, rentgen srdce + plic a test IGRA pro latentní TBC, pokud není k dispozici, pak test Mantoux II. „Pokud jsou všechny výsledky negativní, můžeme zahájit podávání biologik. Při každé návštěvě bychom ale měli provádět kontroly týkající se kontaktů a příznaků TBC,“ vysvětlil prof. Vencovský.

Má-li pacient TBC v osobní nebo rodinné anamnéze či byl v kontaktu s touto infekcí, lze u něj biologickou léčbu zahájit, případně konzultovat pneumologa. Kontrola pomocí testu IGRA by měla proběhnout po 3 měsících nebo podle stavu, symptomy TBC by měly být revidovány při každé návštěvě. V případě, že je test IGRA pozitivní, nemocný je bez příznaků a má normální rentgenový nálezn, ideálně ve spolupráci s pneumologem by měla být in-

dikována profylaktická terapie latentní TBC (isoniazid v dávce 5 mg/kg po dobu 6–9 měsíců). Po měsíci lze začít podávat biologika. Kontroly symptomů TBC by měly opět probíhat při každé návštěvě. Při výskytu rizikových faktorů či pozitivitu testu IGRA je nutné po roce provést rentgenové vyšetření srdce + plic. Pokud má pacient nálezn na rentgenovém snímku a příznaky TBC, měl by být léčen ve spolupráci s pneumologem. „Uvedená opatření se týkají všech dosud užívaných i potenciálních biologik včetně inhibitorů JAK, s výjimkou léčiv cílících na B lymfocyty,“ dodal prof. Vencovský.

Zmínil se rovněž o hepatitidě B a potřebě vyšetření HBsAg, anti-HBc, anti-HBs a jaterních testů. Podávání biologik je možné v závislosti na aktivitě infekce a použité imunosupresi, za případného současného užívání antivirové terapie a monitorování HBV DNA. Spolupráce s hepatologem je nutná také u hepatitidy C, kdy je biologická léčba v podstatě stejná jako u HCV negativních, kteří mají antivirovou terapii. Pokud ji nemají, pak je doporučen individuální přístup.

Další specifickou situací, při níž je třeba zohlednit bezpečnost terapie RA, je těhotenství.

Gravidním ženám lze podávat hydroxychlorochin, sulfasalazin, azatioprin, cyklosporin, takrolimus, kolchicin, prednison a v 1. i 2. trimestru také neselektivní COX-2 inhibitory. Kontraindikována je naopak léčba MTX, mykofenolátem mofetilem a cyklofosfamidem. Nejasná je situace ohledně leflunomidu, me-pakrinu, tofacitinibu a selektivních COX-2 inhibitorů. Pokud jde o biologické léky v těhotenství, záleží na závažnosti RA a zvážení rizika/prospěchu. Během první části těhotenství lze pokračovat v anti-TNFa terapii. Léčba etanerceptem a certolizumabem, které mají malý transplacentární přenos, může být zvažována po celou dobu gravidity. Z hlediska bezpečnosti mají limitované údaje rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab a ustekinumab, proto by jejich podávání mělo být ukončeno nebo by měly být zaměněny před koncepcí.

Co se týká vakcinace, vhodné je očkovat nemocné s RA ještě před zahájením imunosupresivní léčby, především v případě rituximabu. Doporučeno je očkování inaktivovanými vakcínami (chřipka, pneumokoky), aplikace živých vakcín je kontraindikována a je nutný odstup po ukončení terapie.

JAT

Jáchymovské revmatologické dny 2015

## Axiální SpA – dvě formy, jedna léčba

**Jak hodnotit sakroiliitidu pomocí magnetické rezonance? Které biomarkery se uplatňují při diagnostice, predikci progresu i odpovědi na léčbu axiálních spondyloartritid (SpA)? Mají rozdíly mezi radiografickou a neradiografickou formou této nemoci vliv na klinickou praxi? A je terapie pomocí inhibitorů TNFa efektivní u obou typů? Nejen na dané otázky bylo v Jáchymově zaměřeno satelitní sympozium podpořené společností MSD.**

Úvodem se MUDr. Kristýna Grobelná z Revmatologického ústavu, Praha, věnovala použití magnetické rezonance (MR) při diagnostice, monitoringu strukturálních změn a predikci odpovědi na léčbu u axiálních SpA, tedy neradiografické formy (nr-axSpA) a ankylozující spondylitidy (AS). Připomněla, že toto vyšetření se mj. využívá v klasifikačních kritériích ASAS pro průkaz sakroiliitidy, tedy aktivního zánětu na MR. V rámci diagnostiky je MR indikována standardně jako metoda 2. volby. Mezi typické nálezy u pacientů se sakroiliitidou patří zánětlivé léze aktivní – kostní edém, kapsulitida, synovitida či entezitida – a chronické, kam se řadí skleróza, eroze, tuková depozita a kostní můstky nebo ankylóza. „Vždy je důležité, aby byly při MR provedeny dvě sekvence – T1w a STIR nebo post-gadolinium T1w. Vyšetření by mělo probíhat v semi-koronární orientaci podél dlouhé osy sakrální kosti, dohromady 10 až 12 řezů vzdálených od sebe 4 mm,“ vysvětlila MUDr. Grobelná.

Kostní edém se u axiální SpA hodnotí, pokud je přítomen periartikulárně. Vyskytovat se musí minimálně ve dvou ložiscích na jednom řezu nebo v jednom ložisku ve dvou po sobě ná-

sledujících řezech. Obvykle jej provází kapsulitida nebo synovitida, které se na MR mnohem lépe hodnotí postkontrastně. Entezitida pak představuje hyperintenzní signál na STIR sekvenci, v oblastech, kde se enteze upínají ke kostem. Pokud se týká chronických změn, tuková

depozita charakterizuje hyperintenzní signál na T1w sekvenci, ostře ohraničený a v přímé souvislosti s kloubem. Skleróza znamená ztrátu signálu na T1w i STIR sekvenci. Nejhůře se hodnotí eroze, které mohou být přítomny na sakrální i iliacké kosti.



Vyšetření MR může být rovněž využito k monitoraci strukturálních změn axiálních SpA, v současnosti však neexistuje doporučení, zda vůbec a jak často ho opakovat. K dispozici je několik skórovacích systémů – nejčastěji je používán kanadský SPARCC nebo modifikované Berlin MRI SIJ skóre. „Pro oba platí, že každé SI skloubení se rozdělí do čtyř kvadrantů a každá léze se hodnotí zvlášť,“ dodala MUDr. Grobelná. Osteitida pokrývající méně než třetinu plochy kvadrantu je hodnocena 1 bodem a minimálně dvě třetiny 3 body, obdobně je to v případě tukové degenerace. Jedna až dvě eroze v kvadrantu znamenají 1 bod, tři až pět 2 body a více než pět 3 body. Přítomnost sklerózy znamená další bod navíc, stejně jako ankylóza celého kloubu.

„Rozsáhlá zánětlivá aktivita – kostní edém –, ať už na MR páteře nebo SI skloubení, může být prediktorem dobré odpovědi na terapii inhibitory TNFa,“ dodala MUDr. Grobelná. Podle recentních guidelines EULAR není MR páteře obecně doporučena pro diagnostiku axiálních SpA, toto vyšetření lze ale indikovat pro monitoraci aktivity onemocnění

ni, predikci vývoje nových syndesmofytů a dobré klinické odpovědi.

#### HLA-B27 a CRP – tradiční, ale stále dobré ukazatele

Na problematiku biomarkerů, které hrají určitou roli v patogenezi axiálních SpA, usnadňují diagnostiku, pomáhají v hodnocení aktivity, léčebné odpovědi i při predikci vývoje onemocnění se následně zaměřil prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D., rovněž z Revmatologického ústavu. Uvedl, že v praxi je většina pacientů diagnostikována na podkladě klinického obrazu, tedy kombinace symptomů, fyzikálního vyšetření, zobrazovacích metod a laboratorních testů. „Z celogenomových asociačních studií u AS pak vyplývá, že zatím neexistuje lepší genetický marker pro diagnostiku, než je antigen HLA-B27,“ konstatoval prof. Šenolt. Jako nadějný potenciální ukazatel časně diagnózy SpA se v poslední době jeví anti-CD74 protilátka (proti invariantnímu peptidu třídy II, CLIP). Jak připomněl, CD74 je důležitý chaperon regulující prezentaci antigenu při imunitní reakci. Z práce

Baerlekena et al. publikované loni v *Annals of the Rheumatic Diseases*, mj. vyplynulo, že pacienti s axiální SpA – zejména s časnou formou onemocnění – mají mnohem vyšší koncentrace uvedené protilátky než jedinci s revmatoidní artritidou nebo zdravé kontroly.

Prof. Šenolt dále uvedl, že CRP představuje tradiční biomarker aktivity nemoci, strukturální progresi i léčebné odpovědi. Pokud se týká hodnocení aktivity SpA, zlatým standardem je stále průkaz zánětu na magnetické rezonanci. Nález na MR koreluje lépe s CRP než s ostatními ukazateli aktivity, skóre ASDAS pak lépe reflektuje zánětlivé změny na páteři než BASDAI.

Je také známo, že CRP předurčuje progresi rozvoje sakroiliitidy a vzniku syndesmofytů. Jak vyplynulo z německé kohorty GESPIC (Poddubnyy et al., *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013), během dvou let progreduje z neradiografické axiální SpA do AS asi 12 % nemocných. Mezi faktory, které predikují toto strukturální zhoršení, patří přítomnost syndesmofytů na počátku, vysoké CRP a kouření. Dvanáctiletá data studie Ramira et al. (*Annals of the Rheumatic Diseases* 2014) u pacientů s AS zase ukázala, že rozvoj radiografických změn je variabilní (průměrně přibližně o 1 jednotku mSASS za rok) a že vyšší ASDAS předurčuje horší poškození páteře. „Vztah k progresi strukturálního postižení páteře u AS mají také některé biomarkery zánětu, angiogeneze a metabolického obratu – například matrix metaloproteináza 3, sklerostin, VEGF či kalprotektin,“ poznamenal prof. Šenolt.

Závěrem se zmínil o tom, že nejlépe dostupným ukazatelem léčebné odpovědi u pacientů s AS je rovněž vysoké CRP. Maticový model Vastesagera et al., uveřejněný v roce 2011 v *Annals of the Rheumatic Diseases*, ukazuje, že nejlepší odpověď na terapii mají nemocní nejen s vysokým CRP, ale i s dobrou funkcí, pozitivitou HLA-B27 a bez entezitid. Optimalizaci dávkování biologické léčby pak umožňuje monitorování sérových koncentrací léku.

#### Podobnosti a rozdíly nr-axSpA a AS

„Víme, že AS a neradiografická axiální SpA představují dvě formy jednoho onemocnění – nicméně v praxi nemusí být jejich rozlišení vždy tou primární klinickou otázkou, protože mezi oběma typy existuje řada přechodů,“ uvedl své vystoupení prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., ředitel Revmatologického ústavu, a upozornil na nejnovější data již zmiňované kohorty GESPIC (Poddubnyy et al., *Arthritis & Rheumatology* 2015), do níž bylo zařazeno 303 nemocných s axiální SpA. Ukázalo se, že všechny podobnosti a rozdíly mezi nr-axSpA a AS přetrvávaly i v průběhu 2 let, oba typy nemoci měly podobný klinický průběh a u jedinců neléčených inhibitory TNFa byl zaznamenán procentuálně nízký výskyt remise. Z výsledků také vyplynulo, že vyšší CRP může být indikátorem větší intenzity zánětu u této podskupiny pacientů.

Práce Boonena et al., publikované letos v *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, která ana-

## Co říká registr ATTRA o terapii revmatoidní artritidy?

**Mění se zastoupení některých inhibitorů TNFa. Klesá potřeba glukokortikoidů. Výrazně se zvyšuje pravděpodobnost „switche“ v prvních 12 měsících léčby. Od roku 2009 jsou hlášeny stabilní počty nežádoucích účinků. Procento pacientů, kteří dosáhnou kýženého cíle terapie, stále není daleka optimální.**

I to jsou údaje z národního klinického registru ATTRA týkající se biologické léčby revmatoidní artritidy (RA), které na sympoziu společnosti MSD představil prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., předseda České revmatologické společnosti ČLS JEP. Ve svém vystoupení se zaměřil na srovnání bazálních charakteristik, efektivity a bezpečnosti inhibitorů TNFa u 2676 dospělých nemocných s RA, kteří zahájili první podávání těchto přípravků v jednom ze tří následujících období – v letech 2001–2008 to bylo 1110 osob, 2009–2011 pak 763 osob a 2012–2015, kdy došlo k výrazné změně parametrů v registru, 803 osob.

#### Aktivita choroby klesá

„Pokud jde o vstupní charakteristiky pacientů, především došlo k statisticky významnému zkrácení délky trvání RA z průměrných 9,4 roku v prvním sledovaném období na 8,2 v posledním. Naopak se zvýšil věk nemocných z 49,8 na 51,8 roku,“ uvedl prof. Vencovský s tím, že především na úkor golimumabu (Simponi, MSD) či certolizumabu, ale i biosimilárního infliximabu,

pokleslo zastoupení originálního infliximabu (Remicade, MSD), etanerceptu i adalimumabu. Zaznamenáno bylo rovněž významné snížení komedikace glukokortikoidy při porovnání dvou posledních období, konkrétně z 83,4 na 78,3 %. Při posuzování aktivity výsledky registru ukázaly statisticky významnou redukci CRP (29,3 versus 26 versus 23,1 mg/l), počtu oteklých (14,8 vs. 13 vs. 13,2) i citlivých kloubů (12 vs. 10,4 vs. 9,7) a skóre DAS28 (6 vs. 5,7 vs. 5,7). „K mému překvapení se tento ukazatel aktivity nezměnil v posledním období. Obecně bych čekal, že DAS28 bude klesat více,“ komentoval prof. Vencovský a dodal, že z údajů ATTRA se nezdá jako výhodnější použití indexů aktivity CDAI a SDAI ve srovnání s DAS28.

#### Koncept léčby k cíli se postupně prosazuje...

Poznamenal dále, že pacienti, kteří museli změnit léčbu na jiný inhibitor TNFa, měli především výrazně vyšší CRP a DAS28 oproti těm, kteří setrvali na prvním biologiku. Také u nich došlo po „switchování“ k významnému snížení aktivity RA – tedy např. CRP (27,1 vs. 20,9 vs. 19,5), počtu oteklých (12,1 vs. 10,7 vs. 9,7) i citlivých kloubů (9,4 vs. 7,6 vs. 6,8), DAS28 (5,5 vs. 5,2 vs. 4,9) nebo indexu SDAI (33,6 vs. 30,3 vs. 27,1). „Co se týká změny přípravků, je patrné, že jsme si do jisté míry vzali k srdci koncept ‚treat-to-target‘ – tedy léčby k cíli,“ zdůraznil prof. Vencovský a upřesnil, že pravděpodobnost „switche“

do 1 roku se zvýšila z 12,9 % v prvním období na 21,8 % v posledním a do 2 let z 23,5 na 29,6 %. V letech 2001–2008 nemocní nejčastěji přecházeli na etanercept, adalimumab a rituximab, v 2009–2011 na etanercept, abatacept, tocilizumab a golimumab, v 2012–2015 pak na tocilizumab, etanercept a golimumab. „Možná je poněkud překvapivé spektrum non-anti-TNFA přípravků užitých pro změnu terapie,“ konstatoval prof. Vencovský.

#### ... efektivity však není optimální

Zmínil se také o účinnosti biologické léčby RA v registru ATTRA. Po roce terapie dosáhlo v jednotlivých obdobích remise 37, 39,9 a 40,2 % nemocných, alespoň nízké aktivity onemocnění pak 62,9, 60 a 59,7 %. „Stále nám tedy zůstává 40 % pacientů, kteří neodpovídají na podávání biologik, ať děláme, co děláme,“ dodal prof. Vencovský. Výsledky přitom nejsou výrazně lepší ani po dvou letech, kdy bylo v remisi 37,3, 41,2 a 38,8 % osob a v nízké aktivitě RA 62,6, 58,7 a 61,1 %.

Závěrem upozornil, že od roku 2009 jsou zaznamenávány stabilní počty nežádoucích účinků biologické terapie. „Očekával jsem, že v posledním období, kdy jsme změnili systém hlášení a několikrát apelovali na potřebu evidence komplikací, se údaje změní,“ konstatoval prof. Vencovský s tím, že došlo k výraznějším nárůstu počtu infekcí, tumorů a obecně závažných komplikací a naopak ke snížení výskytu tuberkulózy. **JAT**

lyzovala data ze tří kohort (GESPIC, Herne, DESIR), zase poukázala na fakt, že nr-axSpA mají častěji ženy a že i když tato forma trvá kratší dobu a nejsou při ní přítomny strukturální změny, pacienti reportují aktivitu choroby a funkční postižení srovnatelné s AS.

#### GO-AHEAD:

##### golimumab u neradiografické formy

Prof. Pavelka připomněl, že v posledních třech letech bylo provedeno několik randomizovaných klinických zhodnocení fáze III s inhibitory TNF $\alpha$  u časně nr-axSpA. Jedním z nich je i GO-AHEAD (Sieper et al., *Arthritis & Rheumatology* 2015), jehož cílem bylo stanovit superioritu golimumabu (Simponi, MSD) vůči placebo. Do této multicentrické studie bylo zařazeno 197 pacientů ve věku 18–45 let s aktivní nr-axSpA, kteří byli randomizováni k podávání golimumabu v dávce 50 mg, nebo placebo každé 4 týdny až do 16. týdne. Poté následovala otevřená extenze až do 48. týdne, kdy byl všem podáván golimumab opět každé 4 týdny. Primárním cílem byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi ASAS20 v 16. týdnu, ke klíčovému sekundárním parametrům patřily odpověď ASAS40, částečná remise podle ASAS, skóre BASDAI50 a změna celkového skóre SPARCC MRI SI oproti výchozím hodnotám.

Pokud se týká vstupních kritérií, pacienti museli splňovat diagnózu aktivní axiální SpA podle klasifikace ASAS, jejich onemocnění mohlo trvat maximálně 5 let od počátku symptomů a chronická bolest zad minimálně 3 měsíce. Aktivní onemocnění při screeningu a na počátku studie bylo definováno jako kompletní evaluace bolesti zad  $\geq 40$  mm na VAS a skóre BASDAI  $\geq 4$  cm na VAS. Pro zařazení byla dále nutná nedostatečná reakce na nepřetržitou 30denní léčbu maximální doporučenou denní dávkou alespoň jednoho nesteroidního antirevmatika nebo neschopnost dostávat tuto maximální dávku. „Vyloučení byli jedinci s bilaterální sakroiliitidou II. stupně nebo unilaterální sakroiliitidou III., popřípadě IV. stupně na rentgenovém snímku a také ti, kteří již byli léčeni biologiky,“ doplnil prof. Pavelka.

Jak dále uvedl, z celého studijního souboru mělo 80 % jedinců objektivní známky zánětu – tedy průkaz zánětlivých změn na MR nebo zvýšené hodnoty CRP na počátku (tedy kritéria podle EMA) –, a tvořili tzv. OSI populaci. V rame- ni s golimumabem i placebem převažovali

**„Víme, že ankylozující spondylitida a neradiografická axiální SpA představují dvě formy jednoho onemocnění – nicméně v praxi nemusí být jejich rozlišení vždy tou primární klinickou otázkou, protože mezi oběma typy existuje řada přechodů. Z německé kohorty GESPIC např. vyplynulo, že všechny podobnosti a rozdíly mezi nr-axSpA a AS přetrvávaly i v průběhu 2 let a že oba typy nemoci měly podobný klinický průběh.“**



**Prof. Karel Pavelka,**  
ředitel Revmatologického  
ústavu, Praha

muži, trvání choroby bylo relativně krátké, většinou do dvou let, průměrné skóre BASDAI 6,5, průměrná hodnota CRP 15 mg/l a většina nemocných (více než 80 %) byla HLA-B27 pozitivních.

„Ze studie GO-AHEAD vyplynulo, že golimumab přinesl v 16. týdnu statisticky významné zlepšení aktivity onemocnění, zánětu na MR i kvality života pacientů s aktivní nr-axSpA ve srovnání s placebem. Výsledky byly trvalé v celé škále výchozích charakteristik včetně objektivních známek zánětu,“ komentoval prof. Pavelka. Upřesnil, že primárního cíle dosáhl v celém souboru 71,1 % pacientů léčených golimumabem a 40 % placebem ( $p < 0,0001$ ), v OSI populaci pak dokonce 76,9 versus 37,5 % ( $p < 0,0001$ ). „Je tedy zřejmé, že je užitečné vybírat nemocné podle aktivity,“ dodal. Odpověď ASAS40 byla opět ve prospěch golimumabu (56,7 versus 23 %;  $p < 0,0001$ ), stejně jako částečná remise podle ASAS (33 versus 18 %;  $p < 0,005$ ). Léčba inhibitory TNF $\alpha$  vedla v 16. týdnu také k významnému snížení aktivity hodnocené podle BASDAI50 (57,7 versus

30 %;  $p < 0,0001$ ) a zmírnění zánětu hodnoceného podle skórovacího systému SPARCC MRI SI, kdy došlo k průměrnému zlepšení oproti výchozím hodnotám o  $-5,3$  versus  $-0,9$  v celém souboru a o  $-6,4$  versus  $-1,2$  v OSI populaci ( $p < 0,0001$  pro obě srovnání).

„Podávání golimumabu mělo pozitivní vliv i na mnoho ukazatelů kvality života a na schopnost pacientů s nr-axSpA pracovat,“ konstatoval prof. Pavelka s tím, že nežádoucí účinky se objevily u 41 % osob léčených golimumabem a 47 % placebem. Zaznamenaný nebyl žádný výskyt závažných infekcí, závažných oportunních infekcí, případy aktivní tuberkulózy, malignit, závažných systémových hypersenzitivních reakcí ani úmrtí.

#### GO-RAISE:

##### golimumab u radiografické formy

Závěrem se prof. Pavelka krátce zmínil také o účinnosti golimumabu u AS, kterou potvrdila randomizovaná, dvojité zaslepená studie GO-RAISE. Celkem 356 pacientů bylo randomizováno k podávání placebo, golimumabu v dávce 50 mg, nebo v dávce 100 mg každé 4 týdny. Primárního cíle, tedy ASAS20 ve 14. týdnu, dosáhlo 60 nemocných léčených vyšší dávkou golimumabu, 59,4 % nižší a 21,8 % placebem ( $p < 0,001$  pro obě srovnání). Údaje pro ASAS40 pak byly 54,3, 43,5 a 15,4 % ( $p < 0,001$  pro obě srovnání) a pro částečnou remisi podle ASAS 23,2, 20,7 a 5,1 % ( $p < 0,001$ , respektive  $p < 0,01$ ).

U jedinců, kteří neměli v 16. týdnu dostatečnou odpověď, mohl být proveden „early escape“ – z placebo byli převedeni na 50 mg golimumabu nebo z 50 na 100 mg. Ve 24. týdnu byli všichni nemocní z placebové skupiny převedeni na 50 mg golimumabu. Zaslepená fáze studie s aktivní léčbou pokračovala až do 104. týdne. Poté šlo již o otevřenou fázi, ve které bylo možné adjustovat dávku golimumabu, a to až do ukončení studie v 252. týdnu.

Porovnaní pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu odpovědi ASAS20/40 nebo částečné remise podle ASAS byly podobné jako ve 14. týdnu. Více než 70 % nemocných byl golimumab podáván po dobu 5 let a vedl u nich k udržení odpovědi ASAS20. „I ve studii GO-RAISE byl golimumab obecně velmi dobře tolerován a vykázal bezpečnostní profil srovnatelný s výsledky předchozích klinických zhodnocení,“ shrnul prof. Pavelka.

JAT

Jáchymovské revmatologické dny 2015

## Inhibitory TNF $\alpha$ jako komplexní řešení spondyloartritid

**„Spondyloartritidy představují soubor onemocnění se společnými klinickými projevy, které jsou dány zánětem v oblasti axiální i periferní. Jsou charakteristické relativně velmi častou přítomností extraartikulárních manifestací, zejména uveitidy, psoriázy a idiopatických střevních zánětů IBD. Typické je také strukturální postižení – radiografická i neradiografická forma. Díky heterogenním klinickým fenotypům jsou přirovnávány k chameleonovi.“**

Tak charakterizovala spondyloartritidy (SpA) v úvodu satelitního sympozia podpořeného společností AbbVie MUDr. Leona Procházková, Ph.D., z II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně. Různorodý klinický obraz tohoto onemocnění dokumentovala nejprve třemi kazuistikami z vlastní praxe. V první představila 43letého muže s pozitivitou antigenu HLA-B27, u něhož se zánětlivá bolest zad objevila v roce 2002. O šest let později prodělal tendinitidu Achillovy šlachy, poté u něj byla diagnostikována kolitida, poté se objevila oligoartritida s postižením dolních končetin (vyšší CRP i FW) a v roce 2013 byla na magnetické rezonanci potvrzena sakroiliitida. Při letošním kontrolním rentgenovém vyšetření již nemocný splňoval kritéria pro ankylozující spondylitidu (AS). Ve druhém klinickém případě upozornila na 38letého muže, rovněž HLA-B27 pozitivního, který byl v roce 2008 léčen s uveitidou. Po dvou letech se objevila typická zánětlivá bolest zad a už tehdy bylo možno stanovit diagnózu AS (sakroiliitida potvrzená rentgenovým vyšetřením, přítomnost syndesmofytů). Za další tři roky byla diagnostikována psoriáza v typických lokalizacích a znovu uveitida. Třetí kazuistika se týkala 42leté

ženy s pozitivitou HLA-B27 a s AS v rodinné anamnéze. Její obtíže začaly před sedmi lety zánětlivou bolestí zad, později se přidružily entezitida sternokostálního skloubení, artritida a oligoentezitida. V roce 2011 byla na magnetické rezonanci detekována sakroiliitida, při všech dalších vyšetřeních však byl nálezní již negativní, a to i na rentgeny.

### Volba terapie na základě axiálního či periferního postižení...

„Je zjevné, že se jedná o tři odlišné případy jedné nemoci. Máme pro ně tedy jednoduché řešení? Jeden terapeutický přístup?“ komentovala MUDr. Procházková a dodala, že při volbě farmakoterapie je nutno vždy zohlednit, zda má pacient axiální či periferní – tedy v podobě artritidy, daktylitidy a entezitidy – typ postižení. Nesteroidní antirevmatika (NSA), která ovlivňují bolestivost a ztuhlost, jsou doporučena u obou typů SpA. Konvenční léky modifikující chorobu (cDMARDs), jako jsou sulfasalazin nebo metotrexát, mají evidenci účinnosti zejména u periferní artritidy, ale nikoli u axiálního onemocnění. „Existují sice práce, které byly publikovány u nemocných s tímto postižením a u nichž docházelo k mírnému zlepšení

ranní ztuhlosti či ovlivnění sedimentace. Nicméně výsledky byly lepší pouze u osob v počáteční fázi nemoci,“ dodala MUDr. Procházková. Pokud se týká glukokortikoidů, doporučena je lokální aplikace zejména u periferní formy SpA, pro systémovou aplikaci evidence chybí. Inhibitory TNF $\alpha$  jsou pak schopny ovlivnit všechny muskuloskeletální projevy SpA.

### ... ale i výskytu extraartikulárních projevů

Pro volbu léčby a do jisté míry i predikci průběhu choroby mají význam mimokloubní manifestace, jež se mohou vyskytnout kdykoli během SpA, ale mohou jim i předcházet. Recentní metaanalýza Stolwijkové et al. (Annals of Rheumatic Diseases, 2015) ukazuje statisticky významně vyšší výskyt akutní přední uveitidy u pacientů s AS oproti zdravým kontrolám (11,4 versus 0,5 %), psoriázy (4,4 versus 2,6 %) i IBD (3,7 versus 0,6 %). V době stanovení diagnózy SpA má asi 12 % pacientů v anamnéze prodělanou uveitidu, tedy ještě před výskytem muskuloskeletálních příznaků. Nejčastější formou je právě akutní přední uveitida, objevuje se více u HLA-B27 pozitivních pacientů, zadní uveitida bývá vzácná. Prevalence klinicky manifestního IBD u SpA se pohybuje v rozmezí 5–10 %. Již v době stanovení diagnózy SpA je Crohnova choroba či ulcerózní kolitida prokazatelná u 4 % nemocných, častý je však subklinický průběh onemocnění (Rudwaleit et al., Annals of Rheumatic Diseases 2009). Podle kolonoskopie má 30–40 % pacientů subklinickou ileitidu či kolitidu, mikroskopické známky zánětu podle histologického vyšetření pak dokonce až 60 %. „To je samozřejmě důležité z pohledu rozhodování o léčbě, protože ne všechny přípravky jsou schopny ovlivnit IBD,“ dodala MUDr. Procházková s tím, že u pacientů s axiální SpA a chronickým střevním zánětem byl pozorován vyšší stupeň postižení SI skloubení podle magnetické rezonance. Subklinický střevní zánět u axiální SpA byl dále nezávisle asociován s mužským pohlavím, vyšším CRP, omezením spinální mobility a kratším trváním symptomů (Van Praet et al., Annals of Rheumatic Diseases 2013).

Pokud se týká radiografické versus neradiografické formy axiální SpA, nebyly zaznamenány rozdíly v klinických proměnných – pacienti mají obdobné hodnoty BASDAI i hodnocení bolesti –, ve frekvenci periferních klinických projevů ani extraartikulárních manifestací. Pozitivita HLA-B27 je méně častá u neradiografické axiální SpA, rozdíl však není



Lázeňské město Jáchymov, které hostilo setkání revmatologů, už koncem listopadu pokrýl sněh.

Foto: AM Review



# Jiná cesta je možná

## Snížení aktivity onemocnění<sup>1,2,3,4</sup>

## Snížení příznaků a projevů<sup>1,2,3,4</sup>

### HUMIRA® je indikována k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou.<sup>5</sup>



**HUMIRA®**  
adalimumab  
destination you™

#### Humira Adalimumab, Zkrácená informace o léčivém přípravku.

**Složení:** O 8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Revmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let. **Entezopatická artritida:** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována. **Axiální spondylartritida:** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/ nebo známky na MRI). **Psořiatká artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psořáze:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii je neúčinná nebo pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Crohnova choroba:** 1) **dospělí pacienti:** středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. 2) **pediatrickí pacienti:** léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování:** **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** Doporučená dávka Humiry u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let je 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg) podávaná jednou týdně u prvních dvou dávek a následně každé dva týdny subkutánní injekcí. Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají. Je-li léčba přípravkem Humira indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby. Použití přípravku Humira u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní. Dávky Humiry v ml podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s psoriázou viz SPC. **Hidradenitis suppurativa:** Doporučená počáteční dávka u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podaná jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Humira pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Humira doporučuje provádět denní lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí. Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení. Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Humira 40 mg jednou týdně (viz bod 5.1). Přínos a rizika nepřetržitě dlouhodobé léčby mají být pravidelně rehodnocovány (viz bod 5.1). Bezpečnost a účinnost přípravku Humira u dětí ve věku 12 – 17 let nebyla v indikaci hidradenitis suppurativa hodnocena. Žádné údaje nejsou k dispozici. Použití přípravku Humira v této indikaci u dětí mladších než 12 let není relevantní. **Crohnova choroba:** **Děti do 40 kg hmotnosti:** počáteční dávka 40 mg, dále pak 20 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 80 mg v týdně 0 a 40 mg v týdně 2, dále 20 mg každý druhý týden. **Děti nad 40 kg hmotnosti a dospělí pacienti:** počáteční dávka 80 mg, dále pak 40 mg subkutánně každý druhý týden. Při nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno podat 160 mg v týdně 0 a 80 mg v týdně 2, dále 40 mg každý druhý týden. **Ulcerózní kolitida:** počáteční dávka 160 mg v týdně 0, poté 80 mg v týdně 2 a dále se pokračuje dávkou 40 mg každý druhý týden. Pacienti, u nichž není odpověď na léčbu adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávek na 40 mg každý týden. V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů. **Psořáze:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. U pacientů, u kterých nedošlo při léčbě déle než 16 týdnů k adekvátní odpovědi, může být prospěšné zvýšení frekvence dávkování na 40 mg jednou týdně. Přínos a rizika pokračování léčby přípravkem Humira jednou týdně by měly být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení frekvence dávkování k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při zvýšené frekvenci dávkování může být dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden. **Ústní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu u těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek. V případě diagnostiky latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, včetně TNF- $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytlý případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. Sporadicky byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunní hepatitidy. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Hidradenitis suppurativa:** Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených přípravkem Humira jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku Humira. **Uchovávání:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačka a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25°C po dobu až 14 dní. Chráněte před mrazem. **Balení, pero:** 2 předplněná pera, 2 tampony napuštěné alkoholem, v blistru, **stříkačka:** 2 předplněné injekční stříkačky, 2 tampony napuštěné alkoholem, v blistru, **injekční lahvička:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 tampony napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/256/008, **stříkačka:** EU/1/03/256/003, **injekční lahvička:** EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 11/2015. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida.

\* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.* AbbVie, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Reference: 1. Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):815-822. 2. Sieper J et al. Poster presented at: EULAR Congress: June 6-9, 2012; Berlin, Germany. 3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-2146. 4. van der Heijde D et al. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):1-8. 5. SPC Humira, 11/2015.

AbbVie s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6, Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZHR150241

abbvie

statisticky významný. Mezi prediktory radiografické progresy patří vyšší vstupní hodnoty CRP (korelace s ASDAS), kouření, mužské pohlaví a přítomnost syndesmofytů na počátku onemocnění.

### Jednoduché skórování = lepší výběr léku

Aby revmatologové dokázali zachytit kombinované postižení SpA, je potřeba zvážit všechny výše uvedené aspekty a dominantní lokality (axiální, periferní, oční, střevní, kožní) zánětu, tkáňové destrukce a proliferace. Díky tomu pak lze vybrat lék podle toho, na které z uvedených projevů cílí nejlépe. MUDr. Procházková se zmínila o cDMARDs, konkrétně sulfasalazinu, který má dobrou účinnost na střevní zánět a destrukci tkáně i na kožní zánět a proliferaci, určitý vliv má i na periferní postižení. Naproti tomu má omezenou nebo žádnou efektivitu na axiální zánět a proliferaci (viz tabulku 1). Odlišná je situace v případě monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$ , které zmírňují periferní i axiální (radiografické i neradiografické) muskuloskeletální obtíže a navíc mají dobrou efektivitu i u všech uvedených extraartikulárních manifestací (viz tabulku 2). „Otázkou je v případě axiální formy SpA zlepšení tkáňové proliferace. Nejnovější data z menších prací ukazují pozitivnější výsledky pro zpomalení rentgenové progresy, bude je ovšem potřeba ještě dále prověřit,“ dodala MUDr. Procházková. Upozornila dále, že solubilní receptor pro TNF $\alpha$  etanercept nemá na rozdíl od monoklonálních protilátek data o účinnosti u IBD a že jeho efekt na akutní přední uveitidu je slabší (viz tabulku 4).

„Jako kliniky nás pochopitelně zajímá možnost vysazení či ukončení podávání inhibitorů TNF $\alpha$  v případě dosažení remise. Víme, že u nemocných s AS dochází během 12 měsíců od přerušení léčby ke vzplanutí v 73–100 % případů (Baraliakos et al., Arthritis Research & Therapy 2005). Trvání předchozí biologické terapie přitom nemá vliv na pravděpodobnost relapsu,“ konstatovala MUDr. Procházková. Pro časnou axiální SpA jsou limitovaná data, z dosud publikovaných prací vyplývá větší procento udržení „drug-free“ remise. U periferní SpA je rovněž limitovaná evidence, po ukončení léčby je vzplanutí zaznamenáno u 70 % nemocných.

### PSPARC – nové kritérium účinnosti?

Právě na periferní SpA se v dalším vystoupení soustředil prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., ředitel revmatologického ústavu, Praha. Úvodem připomněl klasifikační kritéria ASAS pro periferní SpA – vstupní podmínkou je přítomnost artritidy, nebo enteazitidy, nebo daktylitidy plus  $\geq 1$  příznak SpA (uveitida, psoriáza, IBD, předcházející infekce, pozitivita HLA-B27, sakroiliitida na zobrazovacích metodách), nebo  $\geq 2$  jiné příznaky SpA (artritida, enteazitida, daktylitida, zánětlivá bolest zad kdykoli, rodinná anamnéza SpA). „Zdá se, že ve srovnání s předchozími kritérii Amorovyými a ESSG mají ASAS nejlepší specifitu a senzitivitu,“ dodal prof. Pavelka.

Poté již představil první randomizovanou, kontrolovanou, dvojitě zaslepenou multicent-

TABULKA 1

Zdroj: prezentace L. Procházkové

### Terapie kombinovaného postižení SpA pomocí sulfasalazinu

	Lokalita				
	axiální	periferní*	oční	střevní	kožní
Zánět	■	■	?	■	■
Destrukce tkáně	■	■	?	■	■
Proliferace tkáně	■	■	■	■	■

Upraveno podle: Fagerli KM et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1087–94. Munoz-Fernandez S et al. *J Rheumatol*. 2003; 30: 1277–1279., van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed NT. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec; 4(6): 413–422.

TABULKA 2

### Terapie kombinovaného postižení SpA pomocí metotrexátu

	Lokalita				
	axiální	periferní*	oční	střevní	kožní
Zánět	■	■	■	■	■
Destrukce tkáně	■	■	■	■	■
Proliferace tkáně	■	■	■	■	■

Upraveno podle: Mease P. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25:287–296. Landewe RB. *Ann Rheum Dis* 2015;74:951–3.

TABULKA 3

### Terapie kombinovaného postižení SpA pomocí monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$

	Lokalita				
	axiální	periferní*	oční	střevní	kožní
Zánět	■	■	■	■	■
Destrukce tkáně	■	■	■	■	■
Proliferace tkáně	■	■	■	■	■

Upraveno podle: Coates LC et al. *J Rheumatol* 2014;41:2273–6., Finzel S, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1176–81., Baraliakos X et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710–5, Haroon N et al. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645–54.

TABULKA 4

### Terapie kombinovaného postižení SpA pomocí etanerceptu

	Lokalita				
	axiální	periferní*	oční	střevní	kožní
Zánět	■	■	■	■	■
Destrukce tkáně	■	■	■	■	■
Proliferace tkáně	■	■	■	■	■

Upraveno podle: Coates LC et al. *J Rheumatol* 2014;41:2273–6.

■ dobrá klinická účinnost

■ střední klinická účinnost

■ žádná nebo limitovaná klinická účinnost

■ žádná nebo limitovaná data

Pozn.: \*artritida/entezitida/daktylitida

rickou studii fáze III ABILITY-2, která sledovala účinnost a bezpečnost inhibitoru TNF $\alpha$  adalimumabu (Humira, AbbVie) u nemocných s periferní SpA definovanou podle kritérií ASAS (Mease et al., Arthritis & Rheumatology 2015). Zařazeno bylo 165 pacientů bez předchozí diagnózy psoriázy, psoriatické artritidy nebo AS, kteří nedostatečně odpověděli na léčbu NSA nebo je netolerovali. Randomizováni byli k podávání placeba, nebo adalimumabu v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 12 týdnů (konkomitantní léčba DMARDs byla povolena), poté následovala 144 týdnů otevřená extenze.

„Primárním cílem bylo snížení aktivity choroby podle nového kritéria PSPARC40 – peripheral SpA response criteria – ve 12. týdnů,“ komentoval prof. Pavelka s tím, že bylo defino-

váno jako  $\geq 40$  % zlepšení oproti výchozím hodnotám ( $\geq 20$  mm na VAS) v pacientově globálním hodnocení aktivity onemocnění a bolesti plus navíc  $\geq 40$  % zlepšení alespoň jednoho z následujících ukazatelů – počtu oteklých či citlivých kloubů, enteazitid nebo daktylitid.

### Adalimumab účinný a bezpečný i „na periferii“

Pokud se týká základních charakteristik souboru, v obou ramenech byly srovnatelné. Průměrný věk pacientů byl okolo 40 let, délka trvání choroby 7 let, počet oteklých kloubů 7, téměř polovina užívala DMARDs (obvykle sulfasalazin, ale i metotrexát), index aktivity BASDAI byl vysoký – okolo hodnoty 5,6. V placebové skupině bylo 56 % HLA-B27 pozitivních, 14 % mělo

uveitidu a průměrná hodnota skóre ASDAS byla 3,7, ve skupině s adalimumabem byly údaje o něco vyšší, konkrétně 67 %, 17 % a 6,7.

„Z výsledků vyplynulo, že primárního cíle dosáhlo statisticky signifikantně více pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem – 39 versus 20 % při  $p = 0,006$ “, zdůraznil prof. Pavelka a dodal, že adalimumab byl lepší i ve všech ostatních sledovaných parametrech, tedy PSpARC20/50/70, remise podle PSpARC i ASDAS  $< 1,3$ . U nemocných, kteří zaznamenali odpověď PSpARC40, mělo na splnění tohoto kritéria největší dopad zlepšení globálního hodnocení aktivity (54 versus 29 % ve prospěch adalimumabu,  $p < 0,001$ ) a bolesti (54 versus 31 %,  $p = 0,004$ ) na VAS a dále snížení počtu oteklých a citlivých kloubů (57 versus 30 %,  $p < 0,001$ ). Co se týká hodnocení entezitid, adalimumab ve srovnání s placebem prokázal podle různých systémů – indexu Leeds, SPARCC či celkového počtu entezitid – opět statisticky významné zlepšení.

Pokud jde o bezpečnost, adalimumab byl dobře tolerován a jeho bezpečnostní profil byl v souladu s výsledky předchozích klinických zhodnocení. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 55 % osob léčených tímto biologickým přípravkem, závažné pak pouze v 1 % případů. Nejčastěji se vyskytovaly nazofaryngitida, in-

fekce horních cest dýchacích a bolest hlavy. Nedošlo k žádnému úmrtí.

„Určitou limitací studie ABILITY-2 bylo její krátké trvání a také fakt, že pro primární cíl byl zvolen nevalidovaný ukazatel. Na tuto kritiku reagovala skupina Turinaové, která publikovala letos v *Annals of the Rheumatic Diseases* psychometrickou analýzu ukazatelů účinnosti u pacientů se SpA,“ vysvětlil prof. Pavelka. Cílem bylo posoudit diskriminační schopnost různých kontinuálních (PGA, PhGA, CRP, TJC/SWJC, BASDAI, ASDAS) i dichotomních (PSpARC, ACR, BASDAI, ASDAS) parametrů použitých v klinických zhodnoceních ABILITY-2 a TIPES. „Výsledky získané poměrně složitou metodologií překvapivě ukázaly, že jako téměř nejvýhodnější se jeví ACR, ale také nově navržené skóre PSpARC. Tento ukazatel tedy opravdu hodnotí to, co by hodnotit měl,“ upřesnil prof. Pavelka. Závěrem dodal, že koncept periferních SpA podle kritérií ASAS bude nutné ověřit v praxi v dlouhodobých studiích.

#### Přes 40 % návštěvníků Revmadne doporučeno k revmatologovi

V závěru symposia doc. PhDr. Dr. phil. Laura Janáčková, CSC., ze Sexuologického ústavu 1. LF UK a VFN v Praze upozornila na osvě-

ťový projekt společnosti AbbVie Revmaden. Jeho cílem je zlepšit informovanost o zánětlivých revmatických onemocněních, zejména AS, a včasnou diagnostiku. Letošní třetí ročník, který se uskutečnil 10. října v Praze a Ostravě, se zaměřil na všechny, které již delší dobu trápí bolesti zad a jsou mladšího věku. Zdarma otestovat a zkontrolovat svůj zdravotní stav s revmatologem přišlo dohromady 216 lidí, z toho 102 v hlavním městě. Bolest v bedrech jako důvod návštěvy udalo 47 % návštěvníků v Praze a 29 % v Ostravě. Doporučení k dalšímu vyšetření revmatologem dostalo 42 % návštěvníků (loni to byla pětina) – mladších 40 let přitom bylo 23 %, ve věku 40–55 let 33 %, 55–65 let 27 % a starších 65 let bylo 17 %. Dobu trvání obtíží kratší než 4 roky udávalo 63 % osob doporučených k návštěvě revmatologa, 4–9 let 13 % a déle než 9 let 15 %.

„Chronická bolest, která provází AS, často narušuje spánek, přináší obavy, strach, protože člověk řeší, co se s ním děje. S tím jsou spojeny i změny nálad. Častá psychická rozlada bezesporu ovlivňuje vztahy nejen s nejbližšími, ale i s okolím,“ dodala doc. Janáčková.

Závěrem symposia možno konstatovat, že SpA představuje v moderní revmatologii komplexní problém, který vyžaduje léčbu se zvěšením všech aspektů choroby. JAT

Inzerce

## PŘEDSTAVTE SI, ŽE BY VŠE BYLO TAK JEDNODUCHÉ, JAKO ZACHRÁNIT ŽIVOT DÍTĚTE.



Darujte pod stromeček nejlepší dárek letošních Vánoc! Zakoupením moskytiéry, tablet na čištění vody nebo terapeutické výživy pomůžete dětem v nejchudších oblastech světa. Pro Vaše blízké získáte darovací certifikát.

[www.darkyprozivot.cz](http://www.darkyprozivot.cz)

unicef 

## 33. české a slovenské gastroenterologické dny

12.–14. listopadu 2015 | Praha

# Funkční poruchy trávení zasluhují větší zájem

V polovině listopadu se zvýšená pozornost upínala k hotelu Clarion v pražských Vysočanech. Právě tam se totiž konala letošní největší a nejvýznamnější odborná gastroenterologická akce. Do jisté míry měl 33. český a slovenský gastroenterologický kongres punc výjimečnosti – Česká gastroenterologická společnost (ČGS) ČLS JEP si totiž připomínala 70. výročí svého založení.

ČGS ČLS JEP avizovala už dopředu, že se po několika letech vrací k osvědčenému kongresovému konceptu z počátku milénia a důraz bude kladen na prezentaci původních prací a diskusi. Záměrem bylo obsahově se odlišit od Vzdělávacích a diskusních dnů pořádaných v Karlových Varech. Zajímavé informace zazněly například v bloku věnovaném funkčním poruchám trávení, z něž přinášíme krátké zpravodajství.

### Dyspepsie – názory a pochybnosti

Obecně o dyspepsii pohovořil MUDr. Karel Lukáš, CSc., primář IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Přednesl, že první použití termínu dyspepsie je připisováno Adolfu Kussmaulovi a datováno do roku 1868. Kussmaul jej použil v souvislosti s domnělým přebytkem nebo nedostatkem HCl. Do historie se MUDr. Lukáš obrátil v průběhu celé přednášky, a to nikoli bezdůvodně.

„Pozornější sledování případů v životě klinickém ukázalo, že při nejtěžších příznacích žaludečních, jako je dávení, nevole, nechut k jídlu, může být nálezh v žaludku, makro- i mikroskopický, úplně negativní,“ citoval výrok prof. Josefa Thomayera z roku 1900. „Dyspepsie původu nervového jest dítkem naší doby,“ byl přesvědčen prof. Thomayer již v roce 1886. V současnosti platí Římská kritéria III z roku 2006, podle nichž dyspepsie představuje heterogenní skupinu symptomů lokalizovaných v horní polovině břicha. „Funkční dyspepsie zahrnuje je-

den a více příznaků, kam patří postprandiální plnost, časná sytost, bolest nebo pálení v epigastriu, přičemž horní endoskopii není prokázána strukturální nemoc,“ uvedl MUDr. Lukáš a demonstroval tím, že i o více než století později je definice dyspepsie takřka tatáž.

V jistém ohledu však k určitému posunu přece jenom došlo. „V poslední době se stala dalším předmětem výzkumu tzv. nevyšetřená dyspepsie. Jde o stížnosti osob, které pro své popisované obtíže nebyly odborně vyšetřeny,“ upozornil MUDr. Lukáš na skutečnost, kterou, jak připomněl, zdůrazňoval již prof. Zdeněk Mařatka v roce 2010. V této souvislosti doplnil, že Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP již několik let klasifikuje kromě dyspepsie organické, druhotné a funkční, při níž je organický původ vyloučen vyšetřením, i dyspepsii nevyšetřenou – tedy takovou, u níž nebylo provedeno vyšetření k vyloučení organického původu.

MUDr. Lukáš shrnul etiopatogenezi funkční dyspepsie, do níž se řadí mj. alterovaná motilita, abnormální viscerální senzitivita, dysregulace osy CNS-trávicí trakt, nerovnováha neurotransmiterů, infekce vedoucí k zánětu, přemnožení *H. pylori*, bakteriální přerůstání, duodenální eozinofilie, vlivy psychosociální, sociokulturní, obezita, viscerální abdominální obezita i genetika.

Není vždy zřetelně rozlišen pojem dyspepsie ve smyslu příznaku od nemoci. „Zpochybňuje se význam tohoto pojmu jako odborného termí-

nu. Dyspepsie se v současné době stává jen povšechným označením obtíží, které se přisuzují trávicímu ústrojí. Má tedy podobný význam jako revmatismus, mrtvice či chřipka,“ uvedl MUDr. Lukáš souhlasně s výrokem Zdeňka Mařatky (2003). Rovněž upozornil, že definice dyspepsie směšuje příznaky poruchy trávení s bolestí, zakládá se na lokalizaci obtíží v nadbříšku, což je významné jen u bolesti, a opomíjí hlavní charakteristiku, tj. vztah k trávení.

V závěru vznesl řečnickou otázku: „Je možné použít termín dyspepsie jako diagnózu?“ V mezinárodní klasifikaci nemocí je diagnóza dyspepsie uvedena, a to jako K30. Své vystoupení MUDr. Lukáš uzavřel obdobně, jak je zahájil – upozorněním na skutečnosti, které se nezměnily za celé století. „Příznaky dyspepsie nervové jsou hlavně subjektivní. Léčení je obdobné jako při neurastenii, a tudíž dosti nevděčné,“ uvedl s připomínkou, že tuto stále platnou pravdu konstatoval již prof. Thomayer ve své publikaci *Pathologie a terapie nemocí vnitřních z roku 1921*.

### Osa mozek-střevo – od mikrobiomu do CNS

MUDr. Pavel Hrabák ze IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze vystoupil s přednáškou na téma souvislosti funkčních poruch trávení s mikrobiomem. Shrnuje, že funkční poruchy mohou mít řadu příčin – od psychosociálních a genetických faktorů přes faktory prostředí až po orgánovou hypersenzitivitu,



Foto: Guarant International

střevní dysmotilitu, dysbiózu osy mozek-střevo („brain-gut axis“), dysbalanci endokrinního systému, dysregulaci imunitního systému či zvýšenou intestinální permeabilitu.

Podrobněji se věnoval dysbióze osy mozek-střevo. V souvislosti s ní se zmínil o porovnání osob se syndromem dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome, IBS) oproti zdravým kontrolám, z nějž vyplynuly rozdíly ve střevní mikroflóře. Při IBS bylo potvrzeno:

- méně laktobacilů, bifidobakterií a aktinobakterií;
- více fakultativních anaerobů (zejména streptokoků, *E. coli*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Firmicutes spp.*, *Bacteroidetes*, *Clostridium*).

Rozdíly se dále vyskytují i mezi jednotlivými podskupinami IBS (IBS-D, -C, -M).

Alterace metabolické aktivity mikrobiomu má několik důsledků. Vede k:

- zvýšené fermentaci FODMAPs (fermentovatelné oligo-, di- a monosacharidy a alkoholy), která vyvolává produkci SCFAs (mastných kyselin s krátkými řetězci), a ty pak působí na enterický nervový systém (ENS) – stimulují sympatikus a sekreci serotoninu, čímž následně ovlivňují paměť a učení, zvýšená amplituda kontrakcí a zrychlená pasáž (*Vellonella* a *Lactobacillus spp.*);
- přímé produkci lokálních neurotransmiterů (GABA, melatonin, histamin, acetylcholin), která ovlivňuje viscerální senzitivitu;
- tvorbě metabolicky aktivních katecholaminů.

Aktivace slizniční imunity a zánětu zvyšuje expresi Toll-like receptorů (tj. receptorů podobných genu Toll, TLR) na střevních imunitních buňkách i koncentraci cirkulujících protilátek. Vzniká chronický slizniční zánět nízkého stupně (low grade). S ním jsou spojeny elevace mastocytů v blízkosti neuronálních zakončení u IBS-D, elevace CD4 a CD8 lymfocytů, alterace B lymfocytů produkujících IgA, ve sliznici je prokazatel-

ný zvýšený výskyt tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ), interleukinů 10 a 6 a interferonu  $\gamma$ , v krvi pak různé koncentrace (liší se podle typu IBS) interleukinů 1 $\beta$  a 6 a TNF $\alpha$ . Zánět vede ke zvýšení propustnosti střevní sliznice, což pozitivně koreluje například s tíží symptomů či jednonukleotidovým polymorfismem pro membránový protein E-kadherin, jenž zvyšuje riziko postinfekčního IBS.

Serotonin, tj. 5-hydroxytryptamin (5-HT), je klíčovým mediátorem osy mozek-střevo. Jeho působení se projevuje v ENS i CNS, přičemž v gastrointestinálním traktu se nachází 90 % jeho celkového množství, 8 % v krvi a 1 až 2 % v CNS. Fyziologicky ovlivňuje pochody v CNS a stimuluje motilitu střeva. Důležitým hlediskem je dobře známý fakt, že jeho prekursorem je tryptofan – jak zdůraznil MUDr. Hrabák, periferní dostupnost tryptofanu je ovlivnitelná mikrobiotou. Jak se potvrdilo v animálních studiích (u myší), periferní koncentrace tryptofanu lze navýšit např. podáním *B. infantis*. Mikrobiota ovlivňuje degradaci tryptofanu – iniciálním enzymem je indolamin 2,3-dioxygenáza, jejíž zvýšená koncentrace je pozorována u pacientů s IBS. Některé součásti mikrobioty dokážou tryptofan či rovnou serotonin přímo syntetizovat.

MUDr. Hrabák upozornil i na další zajímavost z animálních studií – myší model prokázal možnost „přenosu úzkostného chování“ mikrobiotou. Pro tuto spojitost existují i nepřímé klinické důkazy: antidepresivní účinky ATB (minocyklin, doxycyklin, ceftriaxon), výskyt depresivních symptomů ve výčtu nežádoucích účinků podávání norfloxacinu a fluorochinolonů a rovněž skutečnost, že iproniazid, první antidepresivum, byl původně používán jako antibiotikum pro léčbu tuberkulózy.

Vliv CNS na mikrobiom je zcela zřejmý. „Již 2 hodiny po stresové situaci se mění jeho složení. U pacientů s IBS jsou popisované deprese, úzkostné poruchy – a to jsou mimo jiné také rizikové fak-

tory vzniku postinfekčního IBS,“ upozornil MUDr. Hrabák. Vliv CNS na mikrobiom může být přímý i nepřímý: neuroendokrinní sekrece je pod přímým vlivem CNS, což je podmíněno bakteriálními receptory (*Pseudomonas fl.* – afinita ke GABA, *E. coli* – receptor pro noradrenalin a adrenalin), nepřímý vliv CNS se projevuje změnou střevní funkce a regulací imunitní odpovědi.

### Léčba: prosadí se fekální mikrobiální terapie?

Terapeutické možnosti IBS dnes nejsou příliš rozsáhlé. Patří mezi ně jednak dietní opatření, přičemž je nutné počítat s faktem, že různé dietní přístupy mají u různých pacientů různý vliv, redukce vlákniny a užívání FODMAPs, dále podávání antibiotik, zejména riflaximinu, u kterého ovšem hrozí nebezpečí vzniku rezistence. Eventualitou je i používání probiotik, mezi jejichž devizy patří:

- ochrana slizniční epitelální bariéry,
- především v případě laktobacilů schopnost inhibovat zvýšenou intestinální permeabilitu způsobenou stresem,
- acidifikace tračníku (kolonizace bifidobakteriemi a laktobacily, pokles klostridií),
- redukce viscerální hypersenzitivity a ATB indukovaných dysbióz,
- *Bifidobact. bifidum* inhibuje *H. pylori*, má protektivní vliv na sliznici žaludku a snižuje stres.

Eventualitou, o které se v současnosti diskutuje, je fekální mikrobiální terapie označovaná i jako „transplantace stolice“. Pro ni sice zatím platí jen velmi omezená data, zato se jedná o údaje velmi příznivé. Již v roce 1995 publikovali Andrews et al. práci, v níž bylo u 45 pacientů s IBS typu C fekální mikrobiální terapií dosaženo 89% zmírnění symptomů a 9- až 19měsíční follow-up prokázal 60% perzistenci zlepšení. V roce 2013 pak Pinn et al. pozorovali u 13 pacientů s IBS typu D 70% zlepšení symptomů nebo jejich odeznění. ESR

### 33. český a slovenský gastroenterologický kongres

## Biologická léčba IBD: kdy, jak a proč?

**Určujícím faktorem pro dlouhodobý vývoj idiopatických střevních zánětů (IBD) jsou včasná indikace a vhodná volba léku. Stejně důležitá je ale podle odborníků kontinuita léčby a vyčerpání léčebných možností dostupných přípravků – jediné tak se při omezeném počtu biologických léků schválených pro léčbu IBD daří pacienty udržet v dlouhodobé remisi, která je u těchto nemocných hlavním cílem terapie. Ujasnění léčebných postupů bylo 13. listopadu předmětem sympozia podpořeného společností AbbVie.**

Crohnovu nemoc (Crohn's disease, CD) a ulcerózní kolitidu (ulcerative colitis, UC) leccos spojuje – u obou se manifestuje chronický zánět trávicího traktu, obě jsou diagnostikovány endoskopicky a histologicky, většinou v mladém věku, a u obou dosud není jasná příčina vzniku. Proto se souhrnně označují jako idiopatické (nespecifické) střevní záněty. Obdobně je i jejich výskyt v populaci – incidence CD,

resp. UC je odhadována na 4–6/100 000, resp. 6–12/100 000 obyvatel, prevalence obou nemocí dosahuje kolem 300/100 000 obyvatel. Odlišují se lokalizací v gastrointestinálním traktu (GIT) – při UC je zánět vázán na sliznici a submukózu a bývá omezen na rektum a kolon, při CD může zasáhnout celý GIT, byť nejčastěji postihuje tenké a tlusté střevo. V některých případech se nepodaří s jistotou roz-

hodnout, o který typ IBD se jedná – potom se hovoří o kolitidě tzv. neurčitě, indeterminované.

Léčba je zahajována podáváním imunosupresiv (aminosalicylátů), a pokud neprokazují potřebný efekt, je nutné nasazení kortikosteroidů. V okamžiku selhání obou těchto přístupů je dnes u pacientů s IBD v zemích Evropské unie, tedy i v ČR, indikována biologická léčba

monoklonálními protilátkami proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) – prozánětlivému cytokinu, který je při IBD produkován ve zvýšené míře v důsledku hyperaktivity slizničních CD4+ T lymfocytů. V současné době jsou v EU pro biologickou léčbu IBD schváleny tři přípravky – pro terapii CD infliximab a adalimumab (Humira, AbbVie) a pro léčbu UC kromě nich i golimumab. Léčba je plně hrazena ze zdravotního pojištění.

### Kterou anti-TNF $\alpha$ léčbu indikovat jako první?

Existuje mezi zmíněnými biologiky lék první volby? Odborná literatura pro zodpovězení této otázky podle doc. MUDr. Radana Keila, Ph.D., z Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol v Praze nabízí chudé podklady. Existuje několik prací, které prokazují efekt adalimumabu nasazeného až po selhání infliximabu, tato posloupnost léčiv ale vyplývá logicky z toho, jak přípravky přicházely na trh – kvůli tomu práce, které by zkoumaly opačnou cestu, téměř neexistují. Pro všechna tři anti-TNF $\alpha$  léčiva indikovaná při IBD platí, že randomizované studie potvrzují jejich efektivitu ve srovnání s placebem, nebyly však nikdy provedeny přímé srovnávací studie head-to-head a jejich účinnost je považována za rovnocennou. „Rovnocenné jsou i ve vztahu k pojišťovně a v současnosti jsou všechny řazeny do první linie anti-TNF $\alpha$  léčby,“ zdůraznil doc. Keil.

Při finálním rozhodnutí, kterým lékem zahájit terapii, by měly hrát hlavní roli medicínské parametry (ztráta účinnosti, nežádoucí účinky či projevy intolerance). Doporučené postupy žádný přípravek neupřednostňují, forma podání žádný nevýhodňuje, ekonomická náročnost léčby s jejich použitím je skoro identická. Velmi důležitou roli v efektu léčby hraje compliance pacienta, pouhé přání pacienta by však podle názoru doc. Keila v tomto případě nemělo hrát roli. „Pacient má právo léčbu odmítnout, o druhu terapie však musí rozhodnout ošetřující lékař. Pacient může rozhodnout pouze v případě, že jsou v případě jeho nemoci všechna pro i proti u dvou rovnocenných přípravků v poměru 50 : 50,“ prohlásil doc. Keil. Jako vodítko pro volbu léku uvedl stav cévních vstupů. „Pokud má pacient dobré cévní vstupy s vidinou jejich dlouhodobé funkčnosti, preferujeme na našem pracovišti jako lék první volby infliximab, který se podává intravenózně v infuzi. Pokud je problém se zajištěním cévního vstupu, preferujeme adalimumab, protože ten je podáván subkutánně. Tento postup nevede k jasné numerické převaze infliximabu v celkovém počtu léčených – tato molekula je užívána tak dlouho, že převážná část dlouhodobých pacientů je převáděna na terapii adalimumabem, nejčastěji v důsledku alergické reakce. Oba přípravky nastoupily na trh v dostatečném časovém odstupu, takže se velmi vhodně doplňují,“ upřesnil doc. Keil. Shrnutí také, čeho by se ošetřující lékař měl vyvarovat: neměl by vysazovat a nasazovat léčbu v důsledku ekonomických tlaků managementu, prodlužovat intervaly či snižovat dávku, převádět

pacienty z účinné léčby do studií a po jejich ukončení jim opět nasadit původní léčbu a měnit originální produkt za biosimilární.

### Kdy, jak a proč změnit přípravek?

Změnu anti-TNF $\alpha$  léčby u nemocných s IBD na přání pacienta nedoporučil ani prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., předseda České gastroenterologické společnosti ČLS JEP. Opřel se přitom o závěry otevřené randomizované studie SWITCH, z níž vyplynulo, že změna anti-TNF $\alpha$  přípravku, k níž dojde u pacientů s kontrolovanou CD, tedy nikoli z medicínských důvodů, ale pouze na přání pacienta, vede k významně horším dlouhodobým výsledkům. Autoři studie doporučili pokračovat v léčbě CD vždy tím lékem, kterým byla navozena a posléze udržována remise.

Přání pacienta, jakým přípravkem chce být léčen, zda mu lépe vyhovuje aplikace intravenózní (infiximab), nebo subkutánní (adalimumab), by se mělo zohlednit před zahájením biologické terapie, neboť změna úspěšně zavedené biologické léčby v jejím průběhu je spojena s vyšším rizikem ztráty odpovědi a nutnosti intenzifikace. Dlouhodobé studie podporují výhodnost terapie jedním léčivem, jak vyplývá z analýzy studií CHARM a ADHERE publikované v časopise Gut. Dlouhodobý efekt biologické léčby prokázala randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie fáze III CHARM, která posuzovala schopnost adalimumabu dosáhnout remise (byly porovnávány dvě dávky adalimumabu vs. placebo). Tato studie také upozornila na fakt, že trvání nemoci je důležitým prognostickým faktorem pro klinický efekt.

Změna anti-TNF $\alpha$  přípravku je nutná v případě primárního (výskyt v 10–15 % případů), resp. sekundárního selhání (v 1. roce u 20–25 %, každý další rok terapie u 10–15 % pacientů) léčby. Mechanismus ztráty odpovědi může být různý – od komplikací nemoci (stenózy) až po zrychlení eliminace léku v organismu (tj. snížení biologické dostupnosti léčiva). Efektivitu změny na jiný anti-TNF $\alpha$  přípravek z důvodu selhání léčby potvrdila metaanalýza 41 studií provedených u pacientů s CD. V 34 z nich se jednalo o nasazení adalimumabu po selhání infliximabu a tato změna se osvědčila: při primárním selhání na infliximabu dosáhl adalimumab remise u 30 % a odpovědi u 53 % nemocných, pokud byl adalimumab nasazen při sekundárním selhání infliximabu nebo jeho intoleranci, podílly pacientů, u nichž dosáhl odpovědi, případně remise, byly ještě vyšší. K přerušení léčby došlo v méně než 20 % případů.

Podle publikované pilotní studie (Am J Gastro 2004) se osvědčilo rovněž převedení pacientů na adalimumab při alergii na infliximab.

Změna přípravku by měla být zvažována časně především u nemocných s vícečetnými faktory nepříznivého průběhu.

### Kdy, jak a proč biologickou léčbu IBD ukončit?

Hlavní důvody pro ukončení anti-TNF $\alpha$  léčby představují její selhání či nežádoucí účinky

(mj. závažné a recidivující infekce, nádorová onemocnění). Kromě těchto situací se k němu přistupuje také plánovaně – u pacienta v remisi, po chirurgické léčbě, během gravidity, při non-adherenci nemocného, ale i z ekonomických, případně kapacitních důvodů. Jaké je riziko relapsu po vysazení anti-TNF $\alpha$  léčby, jaké jsou jeho rizikové faktory, jak pacienty po vysazení dále léčit a sledovat a také jaká je účinnost a bezpečnost znovunasazené anti-TNF $\alpha$  léčby? Na to se snažil odpovědět MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., z LF OU a Vítkovické nemocnice, Ostrava.

Ve výčtu rizikových faktorů relapsu uvedl mužské pohlaví, absenci chirurgické resekce, počet leukocytů (WBC) > 6,0 × 10<sup>9</sup>/l, Hb < 145 g/l, CRP > 5,0 mg/l, fekální kalprotektin > 300 µg/g. Souběžný výskyt minimálně dvou rizikových faktorů predikuje 15% riziko relapsu každý rok.

Za marker nízkého rizika relapsu je podle sdělení MUDr. Falta považována hluboká remise, tedy dosažení klinické remise i slizničního hojení. Dosažení hluboké remise je proto v současné době cílem léčby IBD s použitím inhibitorů TNF $\alpha$ , přičemž oprávněnost tohoto přístupu potvrdila i rozsáhlá metaanalýza řady studií provedených se soubory pacientů s UC nebo CD: ukázala, že po dosažení klinické remise došlo k relapsu u 42 % pacientů s CD a 50 % osob s UC a relaps po dosažení slizničního hojení byl zjištěn u 26 % jedinců s CD a 33 % nemocných s UC. Stupeň, kterého musí slizniční hojení dosáhnout, aby byla remise udržena, však není jasný. Zároveň ale existují studie, v níž ani dosažení hluboké remise nebylo možné z hlediska rizika relapsu identifikovat jako protektivní faktor.

Publikovaná práce Papamichaela a Vermeira (World J Gastroenterol 2015) nastínila koncept intermitentní anti-TNF $\alpha$  terapie IBD. Jedná se o rozvrh periodické, nikoli epizodické, jak zdůraznil MUDr. Falt, léčby zahrnující tzv. drug holiday periods, tedy období, kdy není podávána anti-TNF $\alpha$  terapie: po dosažení úplné a hluboké remise je podávání anti-TNF $\alpha$  zastaveno a pacienti jsou intenzivně monitorováni – každých 8–12 týdnů probíhá měření fekálního kalprotektinu a C-reaktivního proteinu (CRP), přičemž při zvýšení jejich hodnot vypovídajícím o vzniku zánětlivého procesu je opět zahájeno podávání anti-TNF $\alpha$ . Popsaný postup může rezultovat v klinický benefit ve smyslu prevence nových vzplanutí onemocnění.

Koncept periodické léčby podporují i mezinárodní doporučení:

- podle pokynů Danish Society of GE and Hepatology má každých 6–12 měsíců probíhat vyhodnocení (pokud možno včetně endoskopie a MR), přičemž v případě inaktivity lze léčbu vysadit a po 8 týdnech znovu zhodnotit aktivitu onemocnění;
- pokyny NICE (Velká Británie) uvádějí aplikaci biologické léčby do selhání nebo po dobu 12 měsíců, a pokud je poté pacient v hluboké remisi, lze anti-TNF $\alpha$  léčbu vysadit



**HUMIRA**<sup>®</sup>  
adalimumab  
destination you™

...když konvenční  
terapie nestačí<sup>1,2</sup>

## Indikace

- ✓ středně těžká až těžká Crohnova choroba
- ✓ středně těžká až těžká ulcerózní kolitida

**Humira Adalimumab Zkrácená informace o léčivém přípravku. • Složení:** 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 40 mg adalimumabu. **Indikace:** Autoimunní onemocnění u pacientů, u nichž odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná, kteří ji netolerují, nebo je u nich z jiných příčin kontraindikována. **Revmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu není dostatečná a u těch, kteří nebyli v minulosti methotrexátem léčeni. Přípravek je možné podávat v monoterapii. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida:** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let. **Entezopatická artritida:** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu, nebo u nichž léčba nebyla tolerována. **Axiální spondylartritida:** léčba dospělých s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida:** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. U přípravku Humira bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů a zlepšení fyzických funkcí. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **Hidradenitis suppurativa (HS):** Přípravek Humira je indikován k léčbě těžké aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS.\* **Crohnova choroba: 1) dospělí pacienti:** středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba. **2) pediatrickí pacienti:** léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce na konvenční léčbu, včetně nutriční léčby, kortikosteroidů nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo ji netolerují či je u nich tato léčba kontraindikována. **Ulcerózní kolitida:** středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů. **Dávkování:** Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida: U dětí od 2 do 12 let se doporučuje dávka 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maxima 20 mg (u dětí ve věku 2 až < 4 roky) a 40 mg (u dětí od 4 do 12 let věku), podávaná každé dva týdny subkutánní injekcí. Dávka se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. Děti od 13 let užívají dávku 40 mg každý druhý týden bez ohledu na tělesný povrch. **Entezopatická artritida:** Doporučená dávka Humiry u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let je 24 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu až do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí. Objem injekce se stanoví na základě výšky a hmotnosti pacienta. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** Doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí). **Ulcerózní kolitida:** Doporučená dávka Humiry je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti (do maximální jednotlivé dávky 40 mg adalimumabu podávané každé dva týdny subkutánní injekcí). **Psoriáza:** Úvodní dávka 80 mg, následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po dávkě úvodní. **Ostatní indikace:** 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** podávání adalimumabu v těhotenství se nedoporučuje. Během léčby a 5 měsíců po jejím ukončení nesmí ženy kojit. **Zvláštní upozornění:** Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy, u pacientů v minulosti léčených na tuberkulózu může dojít k její reaktivaci. **Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunních protilátek.** V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. **TNF antagonista,** včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Byly také hlášeny závažné hematologické (pancytopenie), neurologické a autoimunní reakce (lupus erythematosus). U pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a polyartikulární JIA byl pozorován prudký pokles hladin CRP a snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, včetně TNF $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice prokázalo hojení sliznice u pacientů léčených adalimumabem. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace symptomů demyelinizačního onemocnění, včetně roztroušené sklerózy, optické neuritidy a Guillain-Barré syndromu. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšené lipidy, kožní vyrážka a bolesti svalů. **Sporadicky byla hlášena neuropatie a závažné jaterní reakce, včetně autoimunní hepatitidy.** U dospělých pacientů léčených současně s azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Hidradenitis suppurativa:** Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených přípravkem Humira jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku Humira.\* **Uchovávaní:** v chladničce (2 – 8 °C), injekční stříkačka a předplněná pera lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. **Chraňte před mrazem.** **Balení:** pero: 2 předplněná pera, 2 ampóny napuštěné alkoholem, v blistru, **stříkačka:** 2 předplněné injekční stříkačky, 2 ampóny napuštěné alkoholem, v blistru, **injekční lahvička:** 1 balení obsahuje 2 krabičky, každá obsahuje 1 inj. lahvičku, 1 inj. stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 adaptér k lahvičce, 2 ampóny napuštěné alkoholem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Ltd., Maidenhead, Velká Británie. **Registrační čísla:** pero: EU/1/03/256/008, **stříkačka:** EU/1/03/256/003, **injekční lahvička:** EU/1/03/256/001. **Poslední revize textu:** 07/2015. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba u pediatrických pacientů a juvenilní idiopatická artritida. \*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

CZHUG150121

**Reference:** 1. Hanauer SB, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333. 2. Reinisch W, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780–787.

**AbbVie s.r.o.,** Hadovka Office Park,  
Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6,  
Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

**abbvie**

a dále podávat imunosupresiva (ASA nebo i metotrexát);

- podle doporučení WCGE + ECCO je vysazení anti-TNFa léčby možné při hluboké remisi včetně kompletního slizničního hojení.

Doporučení vysazení anti-TNFa léčby mají podle MUDr. Falta ovšem i své limity. Mezi nimi uvedl strach pacientů, kteří se nacházejí ve stavu remise, z relapsu, dále skutečnost, že ve většině prací jsou používána retrospektivní data, existenci různých kritérií vysazení a znovunasazení léčby i fakt, že prozatím chybí přímé srovnání tohoto postupu se standardní udržovací terapií.

Závěrem MUDr. Falt shrnul poselství pro klinickou praxi: „Ve vybraných případech může být ukončena i efektivní anti-TNFa léčba. Musí se jednat o stav klinické remise trvající více než 2 roky, s absencí zánětlivé aktivity potvrzenou hodnotami CRP a kalprotektinu. Rizikový profil je ale individuální. Riziko klinického relapsu po vysazení u pacienta v klinické remisi po léčbě delší než 1 rok je menší než 50 % během jednoho roku.“

### Jak postupovat při rekurenci Crohnovy nemoci?

Jako nejzazší možnost léčby IBD se nabízí operační zákrok. Ovšem zatímco kolektomie v případě UC, která zasahuje jen tračník, představuje kurativní postup, CD po resekci části trávicí trubice často vzplane ve zbývajících partiích GIT. Tuto skutečnost připomněl také MUDr. Karel Lukáš, CSc., primář IV. interní kliniky – kliniky gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze, jenž se ve svém vystoupení věnoval právě problematice pooperační rekurence CD. „80 % pacientů s Crohnovou nemocí potřebuje v průběhu života střevní resekci. Ale... Resekční chirurgický zákrok není u Crohnovy nemoci definitivně kurativní a nemoc často rekuruje, a to zejména v oblasti anastomózy nebo proximálně,“ upřesnil s poznámkou, že k rekurenci dochází u 70–90 % operovaných pacientů, ale jen 10–20 % z nich má její příznaky.

Vliv na rekurenci má zejména kouření.

Indikováni k operačnímu zákroku mohou být pacienti:

- v remisi (při komplikacích vedoucích k chronické striktuře, a ta pak k obstrukci, případně při „nefunkčním střevu“);
- s relapsem (tj. obnoveným výskytem symptomů) – krvácení, nevládnutelná aktivita, absces, píštěl, zánět vzdorující léčbě, toxické megakolon, perforace;
- s pooperační rekurencí;
- nebo nemocí, u nichž je nutná reparace předchozího výkonu.

### ETIOLOGIE REKURENCE – STÁLE NEZNÁMÁ ...

Endoskopicky prokázaná pooperační rekurence, definovaná jako přítomnost nové objektivně zjištěné střevní léze CD po radikální nebo kurativní resekci, se podle sdělení MUDr. K. Lu-

káše do 6 měsíců vyskytne u 33,3 %, do 12 měsíců u 42,9 % a do 24 měsíců u 66,1 % pacientů s CD. U 39 % pacientů s CD, kteří podstoupili chirurgické řešení, je nutné provést více než jednu střevní resekci.

Pooperační rekurence může být morfolo- gická (nové léze prokázané endoskopicky spíše než radiodiagnosticky), endoskopická (nové léze v neotermálním ileu časné po resekci – nejdůležitější a nejčasnější prediktor rekurence klinické), klinická (zjišťovaná podle indexů aktivity, do 10 let u 32–76 %), chirurgická (pacient potřebuje reoperaci, do 10 let u 20–44 %).

Patofyziologie pooperační rekurence je neznámá a nepředvídatelná (!), pravděpodobně stejná jako patofyziologie CD před operací. Roli spouštěčů tedy mohou mít bakteriální flóra, faktory zevního prostředí (kouření, hygiena, léky, potraviny), imunitní odpověď (abnormálně aktivní imunitní odpověď na faktory dietní a mikrobiální) i genetika.

Míra rizika pooperační rekurence je:

- nízká, jedná-li se o první operaci a je-li přítomna krátká striktura,
- střední, trvá-li onemocnění více než 10 let a je-li přítomna dlouhá striktura v kombinaci se zánětem (kdekoli), a
- vysoká při penetrujícím onemocnění, opakovaných (více než 2) střevních resekcích a v případě, že pacient je kuřák.

### ... PREDIKTORY REKURENCE NAOPAK SPOLEHLIVÉ

Předpověď rizika rekurence je nicméně možná. MUDr. K. Lukáš přehledně shrnul využitelné prediktory:

- podle fenotypu nemoci – nejdůležitějším prediktorem je postižení horní části GIT; s rekurencí (a to rychlou a agresivní) je spojena perforující nemoc: časněji dochází k reoperaci u pacientů, kteří byli poprvé operováni pro perforující nemoc, než u těch, kdo byli poprvé operováni pro nemoc neperforující;
- z histologie resekátu: rekurenci predikují aktivní zánět v okraji resekátu, myenterická plexitida, vysoká hustota lymfatických cév a změny Panethových buněk; naopak chronický zánět v okraji resekátu ani přítomnost granulomů rekurenci nepredikují;
- podle chirurgického zákroku – rozhodující je makroskopické postižení v okamžiku operace, výskyt pooperační rekurence nezávisí na zvolené metodě (laparoskopie, klasická operace) ani mezi typem anastomózy (end-to-end, side-to-side), predisponujícím faktorem pooperační rekurence není ani délka resekovaného úseku;
- z předchodů – mezi prediktory rizika rekurence se řadí: přítomnost revmatoidní artritidy, předchozí chirurgická intervence, předchozí ileokolektomie u kuřáků, perinatální onemocnění, mužské pohlaví, selhání konzervativní léčby, striktury, kloubní manifestace, u žen kouření více než 15 cigaret denně;

- podle nutričního stavu – špatný nutriční stav je spojen se špatnými chirurgickými výsledky.

### PREVENCE REKURENCE PO STŘEVNÍ RESEKCI = ZÁSADNÍ CÍL V POOPERAČNÍ LÉČBĚ

Za neúčinnější prevenci rekurence je považována anti-TNFa terapie. Různí se ale názory, zda je lépe podávat ji v monoterapii nebo v kombinaci s imunosupresí (IS): proti přesvědčení, že kombinovaná léčba anti-TNFa + IS je účinnější než monoterapie (příčemž zatím není jasné, zda při ní není zvýšené riziko vzniku malignit), stojí přesvědčení, že anti-TNFa monoterapie je neúčinnější farmakologickou intervencí pro pooperační profylaxi. Oba tyto názory vycházejí z dat publikovaných prací.

Naopak nebyl prokázán preventivní vliv před pooperační rekurencí při užívání budesonidu, kortikosteroidů, interleukinu 10, probiotik, kombinace probiotik + prebiotik a omega-3 mastných kyselin.

U všech pacientů s rizikem rekurence (bez ohledu na jeho výši) a u všech pacientů v remisi jsou doporučovány rutinní kontroly. Současné diskuse se zabývají i otázkou, zda hodnota fekálního kalprotektinu nahradí endoskopii.

Některé faktory pooperační rekurence jsou ovlivnitelné: kouření, hygiena (má vliv na změnu střevní mikroflóry), užívání léků (nesteroidní antirevmatika, kontraceptiva), strava (dieta), výživa, ale i případná změna geografické lokality.

### Kdy začít s pooperační anti-TNF terapií?

„Pooperační anti-TNFa léčba musí být především včasná a trvalá, nikoli epizodická,“ zdůraznil MUDr. K. Lukáš. Doplnil, že podle American College of Rheumatology by biologické léky neměly být používány jeden týden před a jeden týden po operaci a měl by být brán ohled na chirurgické infekční riziko. Podle ECCO není konsensus o optimální době mezi léčbou anti-TNF alfa a operací, je „zvažován jeden měsíc“.

Jak tedy pokračovat po operaci pro CD? Přístup by se měl odvíjet od míry rizika rekurence:

- při velmi nízkém riziku – bez léčby nebo aminosalicyláty;
- při středním riziku – imunosuprese, eventuálně + metronidazol;
- při vysokém riziku a u osob, které ji užívaly před operací – anti-TNFa.

K identifikaci rekurence by měla být prováděna kolonoskopie za 6–12 měsíců od operace.

„Remise je zachována jen dlouhodobou léčbou,“ konstatoval MUDr. K. Lukáš. „Již při počínajících příznacích zánětu je třeba reagovat její úpravou. Neukončovat léčbu anti-TNFa je nutné u pacientů, kteří jsou po četných operacích, při mnohočetné lékové interakci a při špatně kontrolovatelné nemoci. Léčba má pokračovat i tehdy, je-li pacient asymptomatický,“ apeloval nakonec.



## XXII. kongres České internistické společnosti ČLS JEP

22.–25. listopadu 2015 | Praha

# Nová fixní trojkombinace antihypertenziv brání kardiovaskulárním katastrofám

**V rámci letošního výročního kongresu ČLS JEP proběhlo odborné sympozium s názvem Kardiovaskulární paměť antihypertenzní léčby. Přednášející řešili otázku, zda má lidský kardiovaskulární systém schopnost dlouhodobě si udržet odpověď na léčbu, a pokud ano, zda ji lze úspěšně ovlivňovat s cílem zabránit srdečně cévním příhodám.**

Začneme-li od začátku, je důležité odpovědět na otázku, co je to paměť. Stručně definováno, paměť je schopnost centrálního nervového systému uchovávat a používat informace o předchozích životních zkušenostech. Celý proces se skládá ze vštěpování informací, uchovávání informací a jejich vybavování. Je to energeticky náročný proces: mozek, ačkoli zaujímá jen dvě procenta z hmotnosti těla, vyžaduje až 20 % z celkového množství glukózy jako palivo pro svou práci. Pro dobrou funkci paměti ale není zapotřebí jen dostatek energie, je známo, že pro efektivní zapamatování je důležitá i smyslnost zapamatovaných informací a způsob, jakým jsou informace přijímány (např. čtením, poslechem, činností).

„A proč se bavíme o paměti v kardiologii? Můžeme si totiž položit otázku, jak je to s pamětí našich cév. Mají nějakou paměť? Lze ji nějak využít ke zpomalení jejich stárnutí? A jakou úlohu mohou hrát antihypertenziva a jejich kombinace?“ zeptal se moderátor sympozia prof. MUDr. Miroslav Souček, CSC., přednosta II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny, Brno.

### Ve dvou dobrých...

Odpověď nabídla prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň, která se zaměřila na potenciální paměť mikrocirkulačního systému. Jak je známo, mikrocirkulace tvoří arterioly (rezistenční cévy), kapiláry a venuly (kapacitní řečiště). Ví se také, že mikro- a makrovaskulární cirkulace se navzájem ovlivňují, což znamená, že změny na jednom z řečišť se projeví i na druhém. Typické změny na mikrocirkulačním řečišti zahrnují cévní rezistenci, ztluštění cév, zmenšení jejich průsvitu a redukci počtu arteriol, perivaskulární fibrózu, endotelovou dysfunkci a dysfunkci hladké svaloviny, celkově tedy zhoršení průtoku krve. Následkem těchto změn je řídnutí sítě arteriol a kapilár s neblahými důsledky na orgány, jako jsou srdce, ledviny (záněty glomerulu, albuminurie), mozek (lakunární infarkty, demence) nebo svaly (zhoršení inzulínové rezistence). Koronární rezistenci, která udává průtok krve myokardem, přičemž tzv. průtoková koronární rezerva je při koronární rezistenci snížena, určuje z celých 75 % právě mikrovaskulární systém. To má vliv na prognózu nemocného a délku jeho přežívání. Mikrocirkulaci lze na-



Prof. Miroslav Souček.

Foto: AM Review

šťěstí ovlivnit změnou životního stylu a farmakoterapií. Zanechání kouření významně snižuje albuminurii a redukce stresu dokáže zlepšit mikrocirkulaci, nejvíce důkazů ale samozřejmě existuje ze studií hodnotících farmakoterapii.

„Máme k dispozici data jasně ukazující, že mikrocirkulaci lze léky ovlivnit. Například kombinace perindoprilu s indapamidem u pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory po šesti měsících léčby významně zvyšuje průtok krve myokardem, a to jak v klidu, tak i při zátěži,“ uvedla prof. Rosolová. Funguje i léčba některými hypolipidemiky: především fibráty snižují progresi mikroalbuminurie u diabetiků a mikrocirkulaci zlepšuje i anti-diabetická léčba. Proč tomu tak je? Inhibitory ACE podobně jako sartany ovlivňují renin-angiotenzinový systém, který se v naprosté většině nachází v endotelu cév. Jeho složka, angiotenzin 2, je nejsilnější vazokonstriktor, který má negativní vliv na hypertrofii levé komory, vznik intraglomerulární hypertenze, vývoj renálního selhávání a také na remodelaci velkých i malých tepen. Snížení jeho koncentrací tudíž oddaluje tyto patologické změny.

Diuretikum indapamid také dobře ovlivňuje mikrocirkulaci. Má diuretické účinky, ale dokáže se rovněž vázat do stěny arterií, včetně těch malých, a tam stimuluje syntézu vazodilatačních prostaglandinů. „Nepůsobí totiž jen diuretický, ale i vazodilatačně,“ vysvětlila přednášející a dodala, že názorně to dokázala studie ADVANCE s diabetiky 2. typu. Tato studie srovnávala placebo s fixní kombinací perindo-

prilu a indapamidu. Po dvou letech léčby došlo k významnému snížení makro- i mikrovaskulárních příhod i kardiovaskulární mortality při kombinaci antihypertenzní léčbě. Z renálních příhod byla o celých 21 procent snížena albuminurie a došlo k regresi již přítomné albuminurie a zpomalení progresu nefropatie. „Těchto výsledků bylo dosaženo právě působením obou léků na mikrocirkulaci. Inhibitory ACE jsou navíc nefroprotektivní nezávisle na snížení systémového krevního tlaku. Také celková mortalita ve studii ADVANCE významně klesla,“ zdůraznila prof. Rosolová.

Úspěšná studie ADVANCE měla svou extenzi, v níž byli pacienti sledováni dalších pět let od ukončení studijní terapie. Právě toto prodloužené sledování potvrdilo existenci takzvané kardiovaskulární paměti: dříve léčení pacienti měli po pěti letech bez léčby stále nižší celkovou mortalitu a stále nižší KV mortalitu než osoby léčené placebem. Zdá se tedy, že cévy skutečně mají také paměť na léčbu.

### ... ve třech ještě lepší

Další zajímavé poznání přinesla analýza podskupiny diabetiků, kteří ve studii ADVANCE užívali kromě perindoprilu a indapamidu také kalciový blokátor (většinou amlodipin). Účinek na celkovou mortalitu byl u těchto pacientů dvojnásobný ve srovnání s osobami léčenými jen dvojkombinací v prvních pěti letech. Výsledky prodloužené studie ADVANCE-CCB byly podnětem pro vznik fixní kombinace tří antihypertenziv: perindopril argininu, indapamidu a amlodipinu.

Ze studií je dobře známo, že trojkombinaci antihypertenziv potřebuje pro kontrolu krevního tlaku až 30 % nemocných. Nejužívanější a nejvíce doporučovanou je kombinace inhibitoru ACE, event. sartanu, s kalciovým blokátorem, protože účinky těchto léků se navzájem potencují. Inhibitory ACE mají navíc schopnost snižovat otoky kotníků vznikající jako nežádoucí účinky po léčbě kalciovými blokátory a naopak, kalciové blokátory tlumí kašel po inhibitech ACE.

Třetím lékem do kombinace má vždy být diuretikum. Indapamid má tu výhodu, že je metabolicky neutrální. Velké prospektivní studie KV účinnosti trojkombinace sice nejsou k dispozici, nicméně menší studie PIANIST, prove-

dená u téměř 5000 hypertoniků s vysokým a velmi vysokým KV rizikem, u nichž dvojkombinační léčba nevedla ke kontrole krevního tlaku, ukázala, že trojkombinace perindoprilu, argininu, indapamidinu a amlodipinu je u těchto osob velmi účinná. Potvrdila se i mnohem lepší compliance při léčbě fixní kombinací a redukce nežádoucích účinků (jen dvě desetiny procenta pacientů měly otoky kolem kotníků).

### Cílem je posunout léčbu do stadií preklinických změn

„Léčebné intervence jsou tím účinnější, čím vyšší riziko pacientů mají. Lékaři ale rozhodně nemohou čekat na těžkou hypertrofiu komory, na srdeční selhání, na kalcifikaci koronárních tepen, infarkt myokardu a cévní mozkovou přírodu. Cílem je terapii posunout do preklinických stadií, tedy do doby před vznikem funkčních orgánových změn,“ vysvětlil prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., přednosta II. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze. To znamená, že léčba by měla být zahájena časně a měla by být podávána dlouhodobě. „Proto potřebujeme léky metabolicky neutrální, jejichž užívání nenavodí kupříkladu vyšší riziko diabetu nebo dyslipidémie. Moderní léky pro dlouhodobou terapii by měly být také dobře snášené, bezpečné a měly by se dát jednoduše dávkovat,“ pokračoval prof. Linhart v definování klinicky ideálních antihypertenziv.

Jasně se ukazuje, že pacienti preferují jednoduchost podávání a jednu tabletu. Studie potvrzují, že fixní kombinace dlouhodobě udržuje compliance pacientů o 20–30 % vyšší ve srovnání s volnou kombinací léků. Podle přednášejícího se vyplácí rovnou začít dvojkombinací léků a relativně agresivní léčbou k cílovým hodnotám. Relativně nedávná metaanalýza (Gradman et al., 2013) ukázala, že kombinací terapie podaná hned od začátku byla spojena s redukcí KV morbidity a mortality o 50 % ve srovnání s postupným titrováním.

### PŘED PROGRESÍ ATEROSKLERÓZY

Největším problémem je ale progresse aterosklerózy, její destabilizace a manifestace v podobě infarktů myokardu a iktů. Velká Verdecchia metaanalýza (2005) srovnávala účinnost inhibitorů ACE a kalciových blokátorů v různých studiích. Kalciové blokátory byly překvapivě účinnější na snížení rizika iktů než inhibitory ACE. Příčiny jsou zatím nejasné. V případě infarktů myokardu byly výsledky opačné, lepší efektivitu na riziko infarktů myokardu prokázaly inhibitory ACE. „Kombinace antihypertenziv je bezpochyby výhodná. A platí, že kombinace podaná i v polovičních dávkách má větší antihypertenzní účinky než zvyšování dávky jednoho léku k jeho maximu. Efekt kombinace je troj- až čtyřnásobný,“ konstatoval prof. Linhart. Přesvědčivé výsledky kombinací léčby hypertenze se pochopitelně odrazily také v doporučených postupech: praví se v nich, že pacient s výrazným zvýšením krevního tlaku a s vysokým KV rizikem má už od začátku dostat dvojkombinační léčbu. Česká společnost pro hypertenzi doporučuje kombinaci inhibitorů ACE, popřípadě sartanů, s kalciovými blokátory. Tyto léky jsou účinné a jsou spojeny s větší redukcí morbidity a mortality než jiné kombinace antihypertenziv.

### PŘED ZVÝŠENÍ TUHOSTI CÉV

Další mechanismus, který je nutné v prevenci KV katastrof ovlivnit, je tuhost cév. Na tuhost velkých tepen a aorty má vliv i hypertenze, nejen ateroskleróza. Metodou hodnocení tuhosti cév je například rychlost propagace pulsové vlny. Zjednodušeně řečeno platí, že čím jsou tepny tužší, tím rychleji se pulsová vlna propaguje směrem do periferie. Pulsová křivka se při vyšetření zaznamenává na dvou místech např. pomocí aplanačního tonometru. Vzdálenost mezi místy lomená časem dává ve výsledku rychlost propagace pulsové vlny. Ta se nejen šíří do periferie, ale také se v ní odrazí a vrací se zpět k srdci. U pa-

cientů s tuhými tepnami se odražená vlna vrací rychle a sčítá se s dopředu se propagující pulsní vlnou v systole. U osob se zdravými pružnými tepnami se vlny sčítají v diastolické fázi. Dnes se ale dají pomocí počítačových algoritmů vypočítat i centrální tlaky v aortě, které jsou důležitým prediktorem KV rizika. Studie ASCOT ve své podstudii CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint Study) hodnotila přes 2000 pacientů, kteří podstoupili vyšetření pomocí aplanační tonometrie a počítačovými algoritmy jim byly vypočítány centrální tlaky v aortě. „Výsledky byly ohromující: zjistily se rozdíly o 4 mm Hg systolického tlaku mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na atenololu. Léčba amlodipinem signifikantně více snižovala centrální aortální tlak,“ uvedl prof. Linhart. Studie ASCOT byla nakonec předčasně ukončena, neboť kombinace inhibitoru ACE a kalciového blokátoru byla významně účinnější v redukcii celé řady KV příhod než kombinace beta-blokátoru s thiazidovým diuretikem.

### PŘED VZNIK REMODELACE LEVÉ KOMORY

Důležité je zaměřit se ovšem i na remodelaci levé komory srdeční, jež může být u pacientů s hypertenzí předzvěstí rozvoje srdečního selhání. Jak zdůraznil přednášející, existují důkazy o tom, že léčba inhibitoru ACE vede k regresi hmotnosti levé komory. Nejde však jen o redukci tloušťky myocytů: studie, která srovnávala u pacientů biopsii myokardu pravé komory před léčbou a rok po léčbě ukázala, že perindopril v dávce 4–8 mg denně vedl k regresi fibrózy pravé komory. K dispozici jsou i data pro diuretika ukazující, že všechna diuretika nejsou stejná. Léčba indapamidem prokázala snížení tloušťky myokardu ve srovnání s enalapilem, což má bezprostřední vliv na prognózu nemocných. Podobně studie HYVET, která zahrnovala starší pacienty s vysokým KV rizikem, prokázala benefit indapamidu v podobě snížení rizika srdečního selhání.

Shrnuto a podtrženo, kombinace inhibitoru ACE s dihydropiridinovým kalciovým blokátorem se na různých úrovních vzájemně potence. Má nejlepší důkazy o ovlivnění morbidity a mortality a disponuje velmi silnými důkazy o schopnosti bránit rozvoji srdečního selhání, které je epidemií tohoto století. A v neposlední řadě, kombinace perindoprilu s indapamidem ovlivňuje preklinické orgánové změny a má též silné důkazy o snížení KV rizika.

„Mějme na paměti, že fixní kombinace nejsou vyjádřením neschopnosti lékaře nastavit léčbu titrováním, nýbrž efektivním způsobem léčby, který zlepšuje compliance nemocných. A všichni dobře víme, že compliance je jediný faktor, jenž dokáže dlouhodobě udržet účinnost antihypertenzní léčby,“ uzavřel své sdělení prof. Linhart.

Vrátíme-li se k úvodní paralele s pamětí, lze shrnout, že nejen mozek, ale i cévy mají schopnost pamatovat si. S dobře nastavenou antihypertenzní léčbou je proto třeba začít včas, aby bylo dosaženo prevence subklinických orgánových postižení.

ČIL

Inzerce

26.–27. 2. 2016

TOP HOTEL Praha  
Congress Hall  
Blažimská 1781/4  
149 00 Praha 4

X.  
Kongres  
primární péče



Sdružení praktických lékařů ČR, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR  
a Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP  
si vás dovolují pozvat na X. Kongres primární péče

Z odborného programu kongresu  
**KAZUISTIKY ANEB  
PRAKTIČI SOBĚ**  
Pátek 26. února 9.30–11.00 hod.

Registrační formulář, informace, program i abstrakta  
najdete na internetových stránkách  
[www.splcr.cz](http://www.splcr.cz), [www.detskylekar.cz](http://www.detskylekar.cz) a [www.ahou.cz](http://www.ahou.cz)

Akce je určena pro lékaře a sestry v primární péči a je zařazena do kreditovaného systému celoživotního vzdělávání.

Astma – různé projevy v ordinaci praktického lékaře	MUDr. Martin Dudek
Překvapivý iktus	MUDr. Irena Moravíková
Diagnóza a priori – ošemetná věc	MUDr. Jiří Zdražil
Bílá moč vidět?	MUDr. Leonora Gregorová
Spíčka ledovce	MUDr. Petr Prokůš
Tmítá cesta k diagnóze	MUDr. Eva Svobodová

# TRIPLIXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin

3v1

## VÍTĚZNÁ TROJKOMBINACE V LÉČBĚ HYPERTENZE



1x denně

### Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®:

**SLOŽENÍ:** Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg obsahuje 2,5 mg perindoprilu argininu/0,625 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace:** přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE:** Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Clcr 30–60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE. Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalémie. Závažná hypotenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body Interakce a Farmakodynamické vlastnosti). **UPOZORNĚNÍ:** Zvláštní upozornění: **Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** zvýšení rizika hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátorů receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **\*\* Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie:** postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:** přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. **Analytoidní reakce během desenzibilizace:** postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedním blokádířlých. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vsadte inhibitor ACE. **Analytoidní reakce během LDL-aférez:** před každou aférezou dočasně vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzovaní pacienti:** zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. **Těhotenství:** nezačínat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavit léčbu a zahájit vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie:** ukončit léčbu. **Fotosenzitivita:** ukončit léčbu. **Opatření pro použití: Renální funkce:** u některých hypertoniců s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální artérie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální artérie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem); zahajte léčbu dávkami nižší dávkou a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku:** riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální artérie); sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižšími dávkami nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku:** kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. **Hladina draslíku:** hyperkalémie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetiřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. Hypokalémie: riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. **Hladina vápníku:** hyperkalémie: před vyšetřením funkce příštích tlásek ukončete léčbu. **Renovaskulární hypertenze:** v případě stenózy renální artérie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchoý kašel. Ateroskleróza:** u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience:** v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofní kardiomyopatie:** v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici:** V případě inzulín-dependenčního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální nízkou dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalémie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Cemoši:** vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie:** přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater:** nemá až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínající cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová:** zvýšená tendence k záchvatům dnů. **Starší pacienti:** před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladinu draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **INTERAKCE:** **Kontraindikováno:** Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. **Nedoporučuje se:** lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorům receptoru pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetiřící léky (např. triamteren, amilorid,...), soli draslíku, dantronel (nížší), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Výžadující zvláštní opatnost:** baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), Kalium-nešetiřící diuretika a kalium-šetiřící diuretika (eplerenon, spironolaktón), léky vyvolávající „torsades de pointes“, amfetoricin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, allopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivní na allopurinol)\*\*; induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4. **Výžadující určitou opatnost:** antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, allopurinol (současně podávání s inhibitory ACE), cytotatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestezika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin, warfarin nebo cyklosporin, simvastatin. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. **FERTILITA:** Reverzibilní biochemické změny na hlavní části spermatozoi u některých pacientů léčených kombinací kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: závratě, bolest hlavy, paréstezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zčervenání, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové bolesti, otok kotníku, asténie, únava, edém. **Méně časté:** hypersenzitivita, eozinofilie, hypoglykémie, hyperkalémie vrátá po přerušení léčby, hyponatrémie, insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostézie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, rinítida, sucho v ústech, změny ve vyprazdňování střeva, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, močení během noci, časté nucení na močení, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné:** zmatenost, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, snížení hemoglobinu a hematokritu, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykémie, hyperkalémie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů; cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplázie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání. **Frekvence neznámá:** Deplece draslíku s hypokalémií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, možnost zhoršení stávajícího generalizovaného lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom)\*\*; myopie\*\*, rozmazané vidění\*\*. **PŘEDÁVKOVÁNÍ. VLASTNOSTI:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ:** 30 a 90 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 2 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: **Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie.** Registrační čísla: 58/099/14-C, 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 23. 9. 2015. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, [www.servier.cz](http://www.servier.cz)

\*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

\*\* všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam

SERVIER s.r.o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1



## Začíná nová éra v léčbě dyslipidemií?

**Letos byly v Evropské unii schváleny dva nové léčivé přípravky pro léčbu hypercholesterolemie, které posunuly možnosti preventivní kardiologie zásadně kupředu a dostaly problematiku vysokého LDL cholesterolu zaslouženě do centra zájmu odborné i laické veřejnosti. Dosavadní výsledky studií ukazují, že účinky nových léků, tzv. inhibitorů PCSK9, opravdu znamenají terapeutický průlom a významně zlepšení prognózy vážně nemocných pacientů.**

Na letošním kongresu ČLS JEP v Praze proto nemohlo být téma inhibitorů PCSK9 opomenuto. Během satelitního sympozia společnosti Amgen byly podrobněji probrány nežádoucí účinky statinů, které bývají v klinické praxi přeceňovány i podceňovány současně, možná řešení přetrvávajícího kardiovaskulárního (KV) rizika a byl představen lékový profil evolokumabu, prvního inhibitoru PCSK9 schváleného v EU.

### Nežádoucí účinky statinů – diskutované, přeceňované i podceňované

Statiny, hypolipidemika uvedená do praxe v 80. letech minulého století, dramaticky změnila osudy pacientů s hypercholesteremií a znamenaly první velký milník v léčbě těchto metabolických onemocnění. Jsou dodnes zlatým standardem léčby a patří mezi nejprozkoumanější léky vůbec. Bylo nashromážděno skutečně mnoho dat dokládajících, že intenzivní terapie statiny přináší pacientům benefit v podobě snížení rizika KV příhod a KV mortality.

Čím je ale tento profit vykoupen? Statiny velice intimně zasahují do metabolismu cholesterolu a dotýkají se i mitochondriálních funkcí, což může u některých pacientů vyústit v poměrně komplexní mitochondriální alteraci. Nemocní léčení statiny se nejčastěji setkávají s muskulárními bolestmi, které bývají nejčastějším důvodem non-compliance. Proto Evropská společnost pro aterosklerózu (EAS) vydala konsensus týkající se svalových symptomů indukovaných statiny (statin-associated muscle symptoms, SAMS), v němž se pokusila doporučit vhodné terapeutické postupy.

„SAMS jsou poměrně raritní nežádoucí účinek, přesto je důležité říci, že data z randomizovaných studií a metaanalýz příliš neodpovídají klinické praxi. Ve skutečnosti může být výskyt obtíží významně častější, některá data hovoří o tom, že svalovými bolestmi může trpět až třetina pacientů léčených statiny,“ řekl v průběhu sympozia prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., přednosta II. interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze, a dodal, že na druhou stranu není jisté, kolik z těchto obtíží je skutečně spojeno s léčbou statiny. Uvádí se však, že až 70 % osob, které vysadily statiny, si stěžovalo právě na svalové obtíže.

Klinickými manifestacemi SAMS bývají nejčastěji bolestivost, ztuhlost, citlivost svalů, někdy křeče nebo svalová slabost. Většina těchto symptomů přitom není doprovázena elevací kreatininkinázy. Svalové obtíže bývají většinou symetrické a proximální, týkají se velkých svalových skupin a obvykle se manifestují čtyři až šest týdnů od zahájení terapie. Jak při-

pomněl prof. Linhart, SAMS bývají provokovány např. interakcí s jiným lékem, zvýšením dávky statinu či interkurentní virovou infekcí. Většina pacientů je nicméně poté schopna pokračovat v léčbě jiným statinem. Pokud ale dojde ke stejným nežádoucím účinkům i při léčbě dalším statinem, potíže nastupují už mnohem dříve než v prvním případě.

Jak uvádí již zmíněný konsensus EAS, dalším stupněm SAMS je myozitida (myopatie), při níž už dochází k elevaci kreatininkinázy, a to až na desetinásobné hodnoty normy. Její výskyt je naštěstí velmi vzácný a bývá indukován např. tyreopatiemi, vyšším věkem pacienta, probíhající infekcí nebo diabetem (ten zvyšuje výskyt myozitidy při užívání statinů až 1,5násobně), ale třeba i nízkými koncentracemi vitamínu D.

Ještě vzácnější je výskyt obávané rhabdomyolýzy. „Existuje ovšem i část pacientů, kteří nemají svalové symptomy, ale u nichž při náhodném vyšetření odhalíme zvýšené koncentrace kreatininkinázy. V takovém případě je nutné pátrat po možných jiných příčinách, třeba hereditárních myopatiích, tyreopatiích, interakcích s jinými léky,“ zdůraznil prof. Linhart. Dodal, že dobrat se toho, jak časté SAMS skutečně jsou a jak jsou závažné, není vůbec jednoduché. Důležitým vodítkem pro praxi je sledovat pokles svalové síly. Zkušenosti také ukazují, že pacienti, kteří jsou vystaveni dlouhodobé a převážně aerobní fyzické aktivitě, mají častěji svalové obtíže a dá se u nich zaznamenat elevace kreatininkinázy s hodnotami vyššími než v případě fyzické aktivity u jedinců neužívajících statiny.

Prof. Linhart připustil, že na problematiku SAMS má vliv také medializace nežádoucích účinků statinů, již jsme svědky v poslední době: „Vede to k určité skepsi u uživatelů statinů a k poklesu jejich compliance, aniž by důvodem byl skutečný výskyt nežádoucích účinků.“ Přesto by bylo chybou SAMS bagatelizovat – mezi osobami s myopatiemi a zvýšenými hodnotami kreatininkinázy existuje poměrně značné procento osob s metabolickými myopatiemi, které jsou demaskovány léčbou statiny a vedou k potížím i po vysazení léky. Příčinou jsou vzácná, např. glykozomální strádavá onemocnění.

Aby byla situace ještě složitější, je třeba uvést, že statiny na druhé straně mohou svalové schopnosti pacientů i zlepšovat, a to zmírněním endotelové dysfunkce, redukcí oxidativního stresu, či protizánětlivými účinky.

Myotoxická může mít genetické determinanty, zatím nejsou ale natolik verifikované,

aby vedly k opatřením v podobě rutinního genetického screeningu před zahájením terapie statiny. „Mysleme v praxi spíše na precipitující a agravující faktory, které mají vliv na nežádoucí účinky statinů. Jde o již zmíněný diabetes, vyšší věk, tyreopatie, ale třeba i renální insuficienci,“ doporučuje prof. Linhart.

Dalším často skloňovaným nežádoucím účinkem statinů je vliv na kognitivní funkce. K dispozici jsou kazuistická sdělení o reverzibilních i ireverzibilních dysfunkcích kognice po léčbě statiny, stejně tak ale i doklady o příznivém vlivu na nižší incidenci Alzheimerovy choroby. „Je otázka, nakolik jsou tyto vztahy kauzální,“ podotkl prof. Linhart.

Lze shrnout, že nežádoucí účinky statinů mohou být často polymorfni a nespecifické, myalgie a zvýšené hodnoty kreatininkinázy tvoří pomyslný vrcholek ledovce subklinického postižení, které se elevací kreatininkinázy naopak neprojevuje. Je potřeba vždy zvážit, nakolik je pacient rizikový a nakolik potřebuje intervenci statiny. Pokud z léčby profituje, vždy stojí v případě výskytu svalových obtíží za zvážení přechodu na jiný statin.

Léčba statiny je stále hlavní zbraní v boji proti dyslipidemiím, ač je pravdou, že u vysoce rizikových nemocných se často nedaří touto léčbou dosáhnout cílových hodnot. „Pro tyto nemocné bude do budoucna zapotřebí volit nové léčebné možnosti, stejně jako pro nemocné, kteří se potýkají s nežádoucími účinky statinů,“ uzavřel přednášející.

### Jak na reziduální riziko

Reziduální riziko (RR) je poměrně hodně diskutovaným tématem preventivní kardiologie. Jeho koncept vychází ze studií, v nichž se ukázalo, že statiny snižují KV riziko o 25–50 %, přičemž velká část rizika po léčbě maximálními tolerovanými dávkami stále přetrvává. Zdrojem RR je aterogenní dyslipidémie s nízkými koncentracemi HDL cholesterolu, vysokými koncentracemi triglyceridů a malých denzních částic, dále ateroskleróza, diabetes a metabolický syndrom.

Podle nového konceptu RR přetrvává i v důsledku toho, že není dosaženo dostatečného snížení koncentrace LDL cholesterolu (LDL-c). Jak poznamenal prof. MUDr. Richard Češka, CSc., z III. interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze, je ideální směřovat k co nejnižším hodnotám LDL-c. Jednoduše proto, že tzv. cílové hodnoty prodělávají stálý vývoj. Koncept „čím níže, tím lépe“ však platí.



**R** **94%** **PACIENTŮ DOSÁHLO**  
**+STATINY** **LDL-C < 1,8 mmol/l**

u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií užívajících atorvastatin 80 mg a přípravek Repatha® 140 mg 1x za 2 týdny vs. 14 % pacientů užívajících placebo, hodnota je průměrem hodnot v 10. a 12. týdnu, n=109<sup>#</sup>

LDL = lipoprotein o nízké densitě; LDL-C = LDL cholesterol; PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9

## PRVNÍ REGISTROVANÝ INHIBITOR PCSK9 V EU<sup>2</sup>

# REPATHA<sup>®</sup>:

### Zkrácená informace o léčivém přípravku REPATHA

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

**Název léčivého přípravku:** Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce/v předplněném peru.

**Účinná látka a léková forma:** Evolocumabum 140 mg v 1 ml injekčního roztoku.

**Terapeutické indikace:** Léčba primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšené dyslipidemie u dospělých jako přídatek k dietě a to: 1. v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo, 2. v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován. Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších.

Účinek přípravku Repatha na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl dosud stanoven.

**Dávkování a způsob podání:** Přípravek Repatha se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení, případně vyškolenou osobou k podávání tohoto přípravku. **Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých:** Doporučená dávka je 140 mg 1x za dva týdny nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní. **Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších:** Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Porucha funkce ledvin:** Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (definovanou jako glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebyli studováni a u této skupiny pacientů lze přípravek Repatha používat s opatrností. **Porucha funkce jater:** Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli studováni a přípravek Repatha se má používat s opatrností. **Suchý přírodní kaučuk:** Kryt skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat alergické reakce.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** S přípravkem Repatha nebyly provedeny žádné formální lékové studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Repatha byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. Při použití kombinace statinu a přípravku Repatha není nutná úprava dávky statinu.

**Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem. Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka.

**Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u hlavních klinických kontrolovaných studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií při podávání doporučených dávek byly nasopharyngitis (4,8 %), infekce horních cest dýchacích (3,2 %), bolest zad (3,1 %), artralgie (2,2 %), chřipka (2,3 %) a nauzea (2,1 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

**Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku/pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchovávaný při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 týdne.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko

**Registrační číslo EU/1/15/1016/003**

**Datum revize textu:** červenec 2015

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

CZ-NP-145-1015-116225

## SNÍŽENÍ HLADINY LDL-C\*1 O 75 %

po přidání k atorvastatinu 80 mg vs. placebo  
(p < 0,05; n=109)<sup>\*#1</sup>

+ Prokázaný bezpečnostní profil<sup>2</sup>

+ Jedna subkutánní injekce 140 mg jednou za dva týdny.  
Bez nutnosti titrace.<sup>2</sup>

\* U dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií

# Údaje z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem a ezetimibem kontrolované, multicentrické, mezinárodní studie LAPLACE-2 zahrnující 1896 pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií léčených přípravkem Repatha® 140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x za měsíc v kombinaci se statinem nebo statinem a jinými hypolipidemiky. Léčebný rozdíl mezi přípravkem Repatha® 140 mg 1x za 2 týdny vs. placebo byl v rozmezí od 65,7 % s rosuvastatinem 40 mg do 74,9 % s atorvastatinem 80 mg. Podíl pacientů, kteří dosáhli hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l, byl v rozmezí od 88,1 % s přípravkem Repatha® 140 mg 1x za 2 týdny + atorvastatin 10 mg do 94,4 % s přípravkem Repatha® 140 mg 1x za 2 týdny + atorvastatin 80 mg.

1. Robinson JG *et al.* JAMA 2014;311(18):1870-1882.

2. SPC přípravku Repatha®.



# Repatha<sup>®</sup>

(evolocumab)

PREDICTABLE, INTENSIVE LDL-C REDUCTIONS

Jak lze RR komplexně ovlivnit? Základem je nefarmakologická léčba. Pokud nestačí, nastupují léky – samozřejmě je protidestičková léčba, inhibitory ACE, betablokátory, léčba hypolipidemiky, tj. statiny ve vysokých dávkách a jejich kombinace s ezetimibem, v úvahu začínají přicházet také inhibitory PCSK9. Stranou intervencí nemůže zůstat snaha o kompenzaci diabetu a ovlivnění všech složek metabolického syndromu. „Nezapomínejme působit na compliance pacientů, protože bez ní je i ten nejlepší lék neúčinný. A další nedílnou součástí léčebného procesu je edukace nemocných, potažmo laické veřejnosti,“ doplnil prof. Česka.

Ačkoli hypolipidemické účinky nejsilnějších statinů jsou poměrně značné (snížení hodnot až o 50 %), u mnoha pacientů ani takto významná redukce nestačí, nebo jim není možné podávat maximální dávky kvůli výskytu nežádoucích účinků. A jak známo, non-compliance pacientů, třeba právě v důsledku nežádoucích účinků, významně zvyšuje riziko vzniku KV příhod v budoucnosti. „Dnes je k dispozici možnost vyšetřovat koncentraci statinů v plazmě. U některých pacientů je toto vyšetření vhodné předtím, než se uchýlíme ke zvyšování dávek statinů nebo ke kombináční léčbě,“ doporučil přednášející a poznamenal, že dnešní doba internetu se záplavou rychlých neověřených informací bohužel komplikuje také léčbu dyslipidemií. Příkladem jsou různé senzační články o tom, že cholesterol neškodí a nebezpečné jsou naopak léky na jeho snižování. „Klíčové je s pacienty mluvit, edukovat je a povzbuzovat v léčbě, která je pro ně prospěšná,“ uzavřel prof. Česka.

### **Evolokumab již prokázal i významné snížení výskytu KV příhod**

Teprve před zhruba deseti lety byl objeven nový protein nazvaný proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9 (PCSK9), jehož fyziologickou funkcí je významně ovlivňovat koncentrace sérového LDL-c. Velmi rychle výzkum vyústil v přípravu specifických plně humánních monoklonálních protilátek blokujičích tento protein, známých pod označením inhibitory PCSK9. Pro klinickou praxi byly letos schváleny evolokumab a alirokumab a v poslední fázi klinického zkoušení se nachází bokocizumab.

Na podrobnější charakteristiku monoklonálních protilátek využívaných k léčbě hypercholesterolemii se v posledním sdělení sympozia zaměřil prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., z Ústavu farmakologie 3. LF UK v Praze. PCSK9 je serinová proteáza syntetizovaná v buňkách jaterní a střevní tkáň. Zatím je známo, že jejím úkolem je regulace exprese receptoru pro LDL cholesterol: PCSK9 tvoří komplex s LDL receptorem, který je následně internalizován do cytoplazmy. Vazba PCSK9 na LDL receptor znemožní uvolnění LDL částice z receptoru a celý komplex LDL receptoru s LDL částicí a s PCSK9 je následně degradován v lysozomu jaterní buňky. Takto PCSK9 brání normálnímu průběhu recyklace LDL receptoru (který je jinak opětovně použitelný 100–200násobně) a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně.

**„Je ideální směřovat k co nejnižším hodnotám LDL-c. Jednoduše proto, že prodělávají stálý vývoj. Koncept, čím níže, tím lépe, však platí.“**



**Prof. Richard Česka,**  
III. interní klinika  
1. LF UK a VFN v Praze

Je-li aktivita PCSK9 zvýšená, počet receptorů klesá a koncentrace LDL-c tak stoupá. V případě snížení aktivity PCSK9 nastává děj přesně opačný a výsledkem je hypocholesterolemie. Identifikace několika osob s nízkými koncentracemi LDL-c v důsledku mutace genu pro PCSK9 pomohla mimo jiné ukázat, že ani extrémně nízké koncentrace LDL-c nejsou zdraví škodlivé. Ovlivnit interakci mezi PCSK9 a LDL receptorem monoklonální protilátkou má výhody i nevýhody. „Pozitiva spočívají v nízkém riziku nežádoucích účinků, minimální interakci s běžnými léčivými metabolizovanými prostřednictvím cytochromu P450, vysoké účinnosti a možnosti podávat lék s delším časovým odstupem, tedy jednou až dvakrát za měsíc,“ vyjmenoval prof. Bultas. Určitým negativem je parenterální aplikace léčby a riziko vzniku lokálních a celkových alergických reakcí, stejně jako nákladnost terapie, která tudíž nebude, alespoň zatím, tak široce dostupná jako statiny.

Evolokumab (Repatha, Amgen) prokázal v ukončených studiích (např. RUTHEFORD, LAPLACE) významné snížení koncentrací sérových lipidů, a to včetně jinak obtížně ovlivnitelného aterogenního lipoprotein(a) – jeho pokles činil 20–30 %. Mechanismus tohoto působení není zřejmý, ale jistě se podílí na výsledném příznivém ovlivnění rizika aterosklerotických komplikací. První ze studií publikovaných v odborném tisku byla DESCARTES. Zahrnovala 901 pacientů v primární a sekundární prevenci, kteří byli léčeni po dobu jednoho roku buď evolokumabem, nebo placebem, a to nad rámec konvenční léčby sestávající z diety nebo hypolipidemik včetně kombinací statinu s ezetimibem. Výsledky ukázaly, že u pacientů léčených evolokumabem se podařilo snížit koncentrace LDL-c konzistentně o cca 50 %.

Podobně vyšla také studie GAUSS-2, která byla zaměřena na pacienty s intolerancí statinové léčby z důvodu myopatie. Zaslepená a placebem kontrolovaná studie trvala tři měsíce a zahrnovala 307 pacientů. I v této studii došlo k významnému snížení hodnot LDL-c oproti placebo, navíc ve skupině léčené evolokumabem nebyl zaznamenán významně vyšší výskyt myopatií.

Další publikovanou prací zkoumající evolokumab byla studie RUTHERFORD-2, trvající tři měsíce a zahrnující 331 pacientů, heterozygotů familiární hypercholesterolemie (FH) se vstupními hodnotami LDL-c více než 2,6 mmol/l. Evolokumab byl podáván buď jednou za 14 dní v niž-

ší, nebo jednou za měsíc ve vyšší dávce. Podařilo se dosáhnout průměrného snížení LDL-c o 59 až 66 % a více než 60 % pacientů dosáhlo přísných cílových hodnot LDL-c pod 1,8 mmol/l.

Evolokumab byl ale testován také u nemocných s homozygotní formou FH, kteří nebyli léčeni LDL aferézou. Léčba evolokumabem byla srovnávána s placebem. Vstupní hodnoty LDL-c se u nemocných pohybovaly v rozmezí 10–14 mmol/l a během léčby se podařilo snížit je průměrně o 23 %. Výskyt nežádoucích účinků byl opět srovnatelný s kontrolní skupinou. „Je zajímavé, jak léčba inhibitory PCSK9 funguje i u osob s homozygotní formou FH, které nemají přítomné žádné LDL receptory. Je to dáno tím, že PCSK9 se váže i na apolipoprotein B100 a díky této vazbě je apoB rezistentní k degradaci a dochází k jeho recirkulaci a nabídce k další syntéze LDL částice. Pokud je ovšem tato recirkulace zablokována inhibitory PCSK9, sníží se nabídka apoB a LDL částic se tak může tvořit méně,“ popsal prof. Bultas.

Další zajímavou kapitolou je sledování, zda inhibitory PCSK9, resp. evolokumab může zvýšit riziko nově vzniklého diabetu. „Toto riziko bylo ve studiích srovnatelné s placebem, a to i osob s vyšším rizikem vzniku diabetu,“ zdůraznil přednášející.

A konečně, jaké má evolokumab účinky na prognózu pacienta? I na to již má moderní medicína data. V souhrnné analýze studií OSLER II a III, které zahrnovaly zhruba 4500 pacientů léčených 11 měsíců buď evolokumabem, nebo standardní hypolipidemickou léčbou se ve větvi s evolokumabem prokázal pokles LDL-c o 60 % a pokles KV příhod o 53 %. „Tento klinický efekt byl zaznamenán již po necelém roce léčby, což je velice překvapivé,“ konstatoval prof. Bultas.

Inhibitory PCSK9 mají několik zajímavých společných vlastností: jsou obecně velmi dobře snášeny a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako u placebo. Nepotvrdilo se, že by léčba monoklonálními protilátkami zvyšovala riziko vzniku myopatií nebo diabetu. Problémem není ani subkutánní forma podání jednou za 14 či 30 dnů, řada pacientů tuto možnost léčby upřednostňuje před každodenní perorální léčbou.

Inhibitory PCSK9 mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování LDL-c. I u naprosté většiny pacientů s obtížně léčitelnou familiární hypercholesterolemii umožňují dosažení cílových hodnot LDL-c a ostatních lipidových parametrů. Evropská komise schválila evolokumab k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemii (heterozygotní familiární a nefamiliární formou) nebo smíšenou dyslipidemií, a to jako doplněk k dietním opatřením. Lék může být používán také v kombinaci se statinovou léčbou nebo se statiny a dalšími hypolipidemiky, u nichž není možné dosáhnout cílových hodnot LDL-c podáváním maximální tolerované dávky statinu. Další možnosti užití je samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je statin kontraindikován.

## XXII. kongres České internistické společnosti ČLS JEP

# Ekonomický přínos gliflozinů je nezpochybnitelný

**Farmakoekonomika se stává stále důležitější součástí systému zdravotní péče i v ČR, proto dané téma nechybělo ani v programu letošního kongresu ČIS ČLS JEP v Praze. MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D., ředitel Institutu pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, o. p. s. (IHETA), který se u nás problematikou zdravotní ekonomiky dlouhodobě zabývá, hovořil v rámci odborného sympozia společnosti AstraZeneca na téma farmakoekonomického přínosu nových antidiabetik, konkrétně ze skupiny inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) gliflozinů. Na jeho sdělení navázali řečníci, kteří se na glifloziny podívali komplexním klinickým pohledem.**

Na úvod MUDr. Doležal připomněl, že každý nový lék vstupující na trh musí být podroben tzv. farmakoekonomickému hodnocení, při němž se sleduje terapeutická účinnost a bezpečnost ve srovnání se standardní terapií, ale i poměr nákladů a přínosu či očekávaný dopad na rozpočet a výsledná cena léku. Toto hodnocení upravuje zákon č. 48/1997 Sb., o zdravotním pojištění, který byl novelizován v roce 2008. Jinými slovy, nové léky musejí prokázat nákladovou efektivitu definovanou poměrem nákladů a přínosu. Do nákladů jsou zahrnuty např. i výdaje spojené s podáním léku, s komplikacemi či nežádoucími účinky, ale také další přidružené náklady placené ze zdravotního pojištění. „Snažíme se hodnotit komplexní přínos medicíny k prognóze pacienta, k prodloužení délky života a ke zlepšení jeho kvality. To vše je integrováno do parametru QALY,“ uvedl MUDr. Doležal.

QALY (quality-adjusted life year, tedy rok života vztažený k jeho kvalitě) představuje míru zachování, nebo naopak snížení kvality života v důsledku onemocnění (nebo léčebné intervence), a to v rozsahu od 0 až do 1, což představuje škálu od smrti až do plného zdraví. Například pokud má diabetik amputaci dolní končetiny v důsledku diabetických komplikací, bude kvalita jeho života snížena o 35 %. Posouzení v jednotlivých případech nicméně závisí na tom, jak určité podmínky ovlivňují kvalitu života. QALY je zhoršen již samotným vznikem onemocnění a je dále alterován vznikem komplikací. „Očekávané náklady na získaný QALY se vždy snažíme vztáhnout k nějaké jiné terapii. Cílem je určit hranici ochoty platit, tedy kolik je systém schopen vynaložit na jeden QALY. U nás se tato částka na základě dohody ministerstva zdravotnictví a SÚKL pohybuje kolem 1,2 miliónu korun na jeden získaný QALY. Jde přibližně o trojnásobek HDP na hlavu, což je více než třeba ve Velké Británii a mnohem více než v ostatních zemích střední a východní Evropy,“ vysvětlil přednášející.

Hodnocení léků v diabetologii se neobejde bez použití tzv. farmakoekonomických modelů postavených na základě výsledků dlouhodobých studií (např. UKPDS, Framinghamské studie či SCORE). Tyto modely ovšem umožňují pohlédnout dále do budoucnosti než klinické studie. Jejich cílem je predikovat, jak krátkodobá kompenzace glykovaného hemoglobinu a ostatních rizikových faktorů ovlivní dlouhodobou prognózu diabetika. Podle MUDr. Do-

ležala jsou modely dnes velmi kvalitní, sofistikované a především validované. To znamená, že 10- až 15leté sledování diabetiků přesně odpovídá tomu, co modely predikují. Dokážou tedy spolehlivě předpovědět vliv krátkodobé kompenzace na výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací, pravděpodobnost úmrtí a kvalitu života v horizontu příštích let. Modely pracují s různými výchozími charakteristikami pacientů, hodnotí se pravděpodobnost výskytu příhody či úmrtí a k tomu se přiřazuje hodnota kvality života a náklady. „Model do sebe například dokáže integrovat výhodu poklesu tělesné hmotnosti po léčbě gliflozinem,“ poznamenal MUDr. Doležal a doplnil, že nové skupiny perorálních antidiabetik a inzulinů už farmakoekonomicky hodnoceny byly.

Ve skupině gliflozinů otevíral dveře dapagliflozinu coby první registrovaný zástupce skupiny. Byl srovnáván jak se sulfonylureou, tak s inhibitory DPP-4 (gliptiny) a thiazolidindiony. „Při tomto srovnání byly zjištěny zisky v QALY. Nové léky jsou vždy nákladnější, pokud nedokážou někde významněji ušetřit náklady na řešení komplikací nebo pokud nejsou výhodnější z pohledu výskytu hypoglykemií,“ vysvětlil MUDr. Doležal. Konkrétně glifloziny ve srovnání se sulfonylureou zaznamenaly nárůst QALY o půl roku kvalitního života, což je farmakoekonomicky vysoká hodnota. Kombinace dapagliflozinu s inzulinem také přinesla ve srovnání s kombinací inzulinu s metforminem zisk QALY a potvrdila nákladovou efektivitu.

**„Dapagliflozin lze s určitou nadsázkou nazvat fixní trojkombinací – jedním lékem lze dosáhnout snížení glykémie, hypertenze i hmotnosti. Současně by mohl příznivě ovlivňovat srdečně cévní riziko, čímž získává velkou perspektivu v léčbě diabetu a metabolického syndromu.“**



**Prof. Jiří Widimský,**  
III. interní klinika  
1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Doležal konstatoval, že glifloziny jsou dnes již farmakoekonomicky prověřenou skupinou antidiabetik, přičemž nejvíce dat má právě dapagliflozin, a současně připustil, že obecně je hodnocení nových antidiabetik předmětem poměrně široké diskuse se zdravotními pojišťovny. „Rostou jim náklady na léčbu, proto se ptají, jaký je její přínos. Letos IHETA dokončila analýzu, která sledovala reálná data od pacientů léčených novými skupinami antidiabetik. V této souvislosti je potřeba si uvědomit, že pacienti ve skutečné klinické praxi jsou daleko rizikovější než ti v definovaných klinických studiích a že zisky z terapie z pohledu nákladové efektivity jsou tedy ještě vyšší. Sledovali jsme kohorty pacientů léčených inhibitory DPP-4 a analogy receptoru GLP-1 a hodnotili jsme pokles glykovaného hemoglobinu, body mass indexu, krevního tlaku, lipidů a výskyt hypoglykemií. Tento reálný model v ČR ukázal, že ekonomický přínos nových antidiabetik je výrazný,“ zdůraznil MUDr. Doležal.

Z analýzy vyplývá i to, že nové léky mění strukturu nákladů – jsou dražší než třeba metformin nebo sulfonylurea, ale dokážou ušetřit náklady na řešení komplikací. Tím naplňují ekonomický smysl léčby diabetu – ušetřit budoucí náklady na péči. Převáděno do čísel, na 1000 léčených diabetiků připadá úspora 150 mil. Kč na léčbu kardiovaskulárních komplikací nebo 230 mil. Kč na léčbu renálních komplikací. „Dlouhodobý pohled na léčbu pacienta je klíčový. Zjistili jsme, že ve sledované kohortě diabetiků celkově dojde k prodloužení života o 286 let a k vysokému zisku QALY,“ uzavřel MUDr. Doležal.

## Glifloziny mají zelenou i od kardiologů

Léčba pacienta s diabetem vyžaduje komplexní přístup, cílem není pouze kompenzace glykémie a glykovaného hemoglobinu, ale rovněž intervence všech ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Klíčová je normalizace krevního tlaku, redukce hmotnosti při obezitě, normalizace lipidogramu a léčba závislosti na kouření. „Antidiabetická léčba by měla být volena tak, aby minimalizovala i riziko vzniku hypoglykemií. Víme totiž, že hypoglykémie jsou samostatným kardiovaskulárním rizikovým faktorem,“ zdůraznil prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., z III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze a dodal, že ideální antidiabetikum by mělo být dobře tolerované, mělo by snižovat hmotnost a krevní tlak, přispívat k ochraně beta bu-



Prof. Štěpán Svačina.

Foto: AM Review

něk a samozřejmě by mělo být kardiovaskulárně bezpečné. Existuje takový ideální lék?

Přínejmenším hodně blízko k němu mají právě glifloziny. Prvním z nich, dapagliflozinem, bylo v klinických studiích léčeno více než 20 000 pacientů a více než 700 000 diabetiků je jím léčeno v celosvětové klinické praxi již čtyři roky. Dapagliflozin dosahuje komplexního účinku – snižuje glykémii, vede k poklesu hmotnosti a krevního tlaku, jeho působení je nezávislé na inzulínu, resp. na funkci beta buněk, a nezvyšuje tudíž riziko hypoglykémie.

„Analýza dvanácti placebem kontrolovaných studií prokázala významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku při léčbě dapagliflozinem oproti placebo. Dapagliflozin navíc naplňuje požadavek na to, aby jedna denní dávka léku účinkovala na krevní tlak celých 24 hodin. Zatím ale není přesně známo, jakým mechanismem tento lék krevní tlak snižuje. Hypotéz je několik. Může se jednat o diuretický účinek a snížení extracelulárního objemu, roli může hrát i snížení body mass indexu, snížení arteriální tuhosti nebo další efekty.“ vyjmenoval prof. Widimský a ujistil přítomné, že snížení extracelulárního objemu při léčbě dapagliflozinem nevede k dehydrataci pacienta.

Důležité je i to, že podle studií léčba dapagliflozinem nepřispěla ke snížení renální funkce a jen 3,2 % pacientů měly zvýšený sérový kreatinin (oproti 1,8 % na placebo). V drtivě většině případů byl navíc stav reverzibilní. „Máme určitá data potvrzující, že dapagliflozin by mohl příznivě ovlivňovat aortální tuhost, která je samostatným kardiovaskulárním rizikovým faktorem,“ řekl dále přednášející.

Prevalence hypertenze u diabetiků se odhaduje na šest procent, podle prof. Widimského ale půjde v praxi o vyšší číslo, výskyt hypertenze se navíc zvyšuje s věkem. Léčba vysokého krevního tlaku je proto u diabetiků jedním z hlavních léčebných cílů. Upřednostňovány jsou inhibitory ACE nebo sartany, do kombinací je pak vhodné volit blokátory kalciových kanálů (ví se, že kombinaci potřebuje k dosažení

cílových hodnot až 80 % pacientů). Diabetici s hypertenzí, jimž se lékař rozhodl podávat dapagliflozin, by neměli konkomitantně užívat furosemid (jiná diuretika jsou možná po úpravě dávkování) a dehydratovaní nemocní by měli být nejdříve optimalizováni.

#### KV protektivita jako class-effect gliflozinů?

Jak uvedl prof. Widimský v poslední části svého sdělení, vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární (KV) riziko zatím signalizují jen data z metaanalýzy 21 klinických studií fáze IIb a III. Z nich ovšem vyplývá, že dapagliflozin by mohl KV riziko snižovat. Data z mortalitní studie DECLARE zahrnující téměř 20 000 pacientů budou k dispozici až v roce 2019. „Empagliflozin již data z mortalitní studie má a výsledek je známý – ve srovnání s placebem významně ovlivnil kardiovaskulární mortalitu již během dvou let sledování, což je pozoruhodné. Dapagliflozin v dosavadních studiích naznačuje křivky velmi podobné. Domnívám se proto, že by se v případě pozitivního vlivu na kardiovaskulární riziko mohlo jednat o class-effect gliflozinů,“ myslí si prof. Widimský.

Zdá se tedy, že glifloziny jsou díky svému komplexnímu působení žádoucí součástí léčby diabetiků, tedy pacientů z valné většiny polymorbidních, u nichž je třeba ovlivňovat řadu rizikových faktorů. „Dapagliflozin lze s určitou nadsázkou nazvat fixní trojkombinací – jedním lékem lze dosáhnout snížení glykémie, hypertenze i hmotnosti. Současně by mohl příznivě ovlivňovat srdečně cévní riziko, čímž získává velkou perspektivu v léčbě diabetu a metabolického syndromu,“ shrnul prof. Widimský.

Na slova kardiologa navázal diabetolog prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., přednosta III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Připomněl známý fakt, který je však stále aktuální – glifloziny působí zcela jiným mechanismem účinku než všechna dosud používaná antidiabetika. Přebytečná glukóza je z organismu vylučována močí, a to díky inhibici receptorů SGLT2 nacházejících se v proximálním tubulu

ledvin. Glifloziny od svého uvedení do praxe absolvovaly rychlou a strmou kariéru – od letošního roku je najdeme v doporučených postupech jako léky druhé a třetí volby v léčbě diabetu 2. typu a je možné je kombinovat také s inzulínem. „Glifloziny, resp. dapagliflozin, lze přidat prakticky k jakékoli léčbě. Jsou ale účinné i v monoterapii a v budoucnu snad bude možné léčbu diabetu dapagliflozinem začínat,“ konstatoval prof. Svačina a pozastavil se zejména u pozoruhodných účinků antidiabetika dapagliflozinu na hmotnost: „Antiobezitika běžně fungují přibližně rok a pak se křivky otáčejí, v případě gliflozinů jsme ale svědky skutečně setrvalého poklesu hmotnosti. Totéž se samozřejmě týká setrvalé kompenzace glykémie i snížení krevního tlaku,“ zdůraznil.

#### Fixní kombinace dapagliflozin + metformin = komplementární účinek

Relativně nová je fixní kombinace dapagliflozinu s metforminem. Je terapeuticky velmi významná, neboť poskytuje komplementární účinek. Časná kombináční terapie má výrazný efekt – 24 týdnů trvající léčba snížila glykovaný hemoglobin více než jednotlivé léky samotné. Dapagliflozin setrvale redukoval hmotnost v kombinaci s metforminem srovnatelně jako bez něj, podobně tomu bylo i v případě krevního tlaku. Nežádoucí účinky fixní kombinace jsou minimální a odpovídají profilu samostatných látek. Renální funkce kombináční léčba nesnížila. Močové infekce, často skloňované nežádoucí účinky dapagliflozinu, nebyly při léčbě oproti kontrolám častější, frekventnější byly ale infekce genitální. „Přesto se tyto infekce týkají relativně malého procenta nemocných, každého dvacátého až pětadvacátého pacienta. Je proto třeba dodržovat hygienická opatření a vzniklé infekce vždy přeléčit. Pacienti mohou často v léčbě dapagliflozinem pokračovat i poté, navíc přínos antidiabetické terapie je natolik významný, že vyvažuje případné nežádoucí účinky,“ řekl prof. Svačina.

V souhrnu charakterizoval nejdůležitější doporučení k léčbě dapagliflozinem: měly by jej užívat jen osoby mezi 18. až 75. rokem věku (pro jiné věkové skupiny nejsou data ze studií) jako přídatnou léčbu k metformínu nebo při selhání jiných antidiabetik, neměl by být podáván pacientům léčeným kličkovými diuretiky a pacientům s objemovou deplecí (tu je třeba nejprve vyrovnat), dávky antihypertenziv je třeba upravit podle toho, jak dapagliflozin začne účinkovat na krevní tlak, a konečně při podání dapagliflozinu k inzulínu může dojít k velkému poklesu spotřeby inzulínu, a je proto nutné pacienty pravidelně sledovat a dávky inzulínu případně snížit.

Prof. Svačina na závěr podotkl, že fixní kombinace léků nepochybně zlepšují adherenci pacientů k dlouhodobé terapii chronických onemocnění, jakým je i diabetes mellitus. Fixní kombinace metforminu s dapagliflozinem splňuje podle nových doporučených postupů parametry optimálního antidiabetika pro časnou léčbu diabetu 2. typu.



# DVOJÍ ZÁSAH

## JEDNÍM

## TAHEM

  
**xigduo**  
(dapagliflozin  
a metformin HCl)

NOVINKA

➔ první fixní kombinace inhibitoru SGLT2 s metforminem<sup>1-4</sup>

➔ komplementární mechanismus účinku – snížení inzulínové rezistence a odstranění nadbytečné glukózy<sup>2</sup>

➔ výrazné a dlouhodobé snížení HbA<sub>1c</sub> s aditivním snížením tělesné hmotnosti a krevního tlaku<sup>2</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku XIGDUO® 5 mg/850 mg nebo 5 mg/1000 mg potahované tablety** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Dapagliflozinum 5 mg a metforminum hydrochloridum 850 mg nebo 1000 mg v potahované tabletě. **Terapeutické indikace:** Spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů od 18 let s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu anebo metforminu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky snižujícími hladinu glukózy, včetně inzulínu, u pacientů, u kterých není glykémie adekvátně upravena metforminem samotným nebo v kombinaci s těmito léčivými přípravky a dále u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací dapagliflozinu a metforminu v jednotlivých tabletách. **Dávkování a způsob podání:** jedna tableta dvakrát denně. Dávka metforminu by měla být stejná nebo co nejvíce podobná, jako dávka dosud užívaná. **Kontraindikace:** Přípravek Xigduo je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; diabetickou ketoacidózou, diabetickým předkomatózním stavem; středně závažným a závažným poškozením ledvin; akutními stavy, které mohou potenciálně zhoršit funkci ledvin; akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii; poškozením jater; akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem; v průběhu těhotenství a kojení. Podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **Zvláštní populace:** Zahajování léčby u pacientů ve věku 75 let a starších se v důsledku omezených terapeutických zkušeností nedoporučuje. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Doporučuje se monitorovat funkce ledvin před zahájením podávání dapagliflozinu, obsaženém v přípravku Xigduo a dále alespoň jednou za rok (bližší informace viz SPC). Nedoporučuje se podávat dapagliflozin pacientům, kterým jsou podávána kličková diuretika nebo pacientům s objemovou deplecí. Opatření je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat dapagliflozin pacientům souběžně léčeným pioglitazonem. Doporučuje se věnovat zvýšenou pozornost pacientům s již zvýšeným hematokritem. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu, složky Xigduo. V případech výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Xigduo ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. Přípravek Xigduo je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Přípravek Xigduo by neměl být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Xigduo se musí vysadit před nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. Doporučuje se monitorovat případné kožní poruchy. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin - může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s insulínem nebo insulínovými sekretagogy, je vhodné zvážit snížení dávky těchto přípravků, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Metformin - pití alkoholu by mělo být vyloučeno. Doporučuje se pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky a beta-2-agonisty. **Těhotenství a kojení:** Xigduo se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s insulínem. **Nežádoucí účinky (NÚ):** S přípravkem Xigduo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána bioekvivalence přípravku Xigduo s dapagliflozinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypoglykémie. Kombinovaná léčba se sulfonylmočovinou a přidání k insulínu vykazovala vyšší frekvenci hypoglykémie. Často hlášenými nežádoucími účinky byly dále infekce pohlavních orgánů (vulvovaginitida, balanitida) a močových cest, závrť, dysurie, polyurie, gastrointestinální poruchy, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu, dyslipidémie. U pacientů nad 65 let bylo hlášeno více nežádoucích účinků, vztahujících se k poškození ledvin nebo selhání ledvin anebo k objemové depleci, ve srovnání s placebem. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/PCTFE/Alu blister: 60 potahovaných tablet v neperforovaných blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/900/004, EU/1/13/900/010. **Datum revize textu:** 1. 12. 2014.

© AstraZeneca 2015.

Registrovaná ochranná známka XIGDUO je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 01122014API\_v2

Reference: **1.** www.sukl.cz. **2.** Souhrn údajů o přípravku Xigduo. **3.** Olšovský J. Farmakoterapie 2015; 11: 22–25 **4.** Adamíková A. Remedia 2015; 25: 247–250

Přípravek Xigduo® je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., budova Aviatice <http://www.aviatica.cz/cs/> Praha 5-Jinonice, 150 00, tel.: +420 222 807 111, [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz)

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AstraZeneca 

## VIII. kongres České lékařské akademie

26.–28. listopadu 2015 | Mariánské Lázně

# To nejlepší ze současné české medicíny

**Během tradičně multidisciplinárního kongresu České lékařské akademie (ČLA), na jehož obsahové části se tentokrát podílely Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Psychiatrická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, a Národní ústav duševního zdraví, se organizátoři ve 12 přednáškových blocích zaměřili na bilanci dosažených pokroků v psychiatrii, pediatrii, onkologii, kardiologii, některých chirurgických oborech, urgentní medicíně, léčbě bolesti, neurologii – spánkové medicíně, vakcinaci, gastroenterologii, diabetologii, dermatovenerologii a revmatologii.**

Kongresy ČLA mají od svého počátku neměnnou strukturu – první den probíhají úvodní a plenární přednášky, na které pak v dalších dvou dnech navazují bloky odborných sdělení z různých specializací. Úvodní přednášky navíc zpravidla nabízejí pohled mimo medicínu. V minulých ročnících vystoupili např. ekonom PhDr. Tomáš Sedláček nebo přírodovědec prof. RNDr. Stanislav Komárek, DrSc. Letos představil historik prof. PhDr. Ing. Jan Royt, Ph.D., sakrální prostory Karlštejna a geobotanik RNDr. Václav Větvíčka se zaměřil na hydrologickou a mikroklimatickou úlohu lesa a stromu.

### Molekulární biologie a genetik – jak kódovat hranice?

Blok plenárních přednášek zakončil prof. MUDr. Josef Syka, DrSc., z Ústavu experimentální medicíny AV ČR, sdělením o bioetice a současném lékařském výzkumu. Jeho sdělení obsahovalo i aktuální informace z jednání Mezinárodní bioetické komise UNESCO (MBK), jíž je členem.

MBK podle přednášejícího shledává nebezpečí zneužití v oblasti bioetiky především ve snadné dostupnosti genetických testů na komerční bázi, které nejsou doprovázeny lékařskými konzultacemi. Další rizika MBK spatřuje v zakládání databází genetických a obecně biologických materiálů (biobank) bez informovaného souhlasu osob, kterým jsou vzorky odebrány. Problém vidí také v neregulovaném používání neinvazivního prenatalního testování volné DNA plodu z krve matky. Pokud nebude dostatečně regulováno, může se z něj stát nástroj nebezpečné eugenické praxe. Hlavní etický problém pak shle-

dává MBK v technikách, které se používají v současné době při editování genomu, zvláště pak ve využití metody CRISP/Cas9, kterou je možné aplikovat i na lidské gamety. V ČR, podobně jako v dalších evropských zemích, které podepsaly a ratifikovaly Úmluvu o lidských právech a biomedicíně Rady Evropy z r. 1997, je tato praxe zakázána. Nebezpečí s sebou ale nesou i další technologie úpravy gamet, např. léčba lidských mitochondriálních onemocnění pomocí tzv. pronukleárního transferu nebo přenosu vřeténka. V experimentálním stadiu jsou ve světě i další metody, třeba vytváření gamet z indukovaných pluripotentních kmenových buněk.

Současná molekulární biologie a genetik s sebou tedy podle prof. Syky nese i mnohá etická nebezpečí, která je nutno znát a jejich zneužití předcházet.

### Psychiatrie – propojení výzkumu a praxe

První z odborných bloků zahájil prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., ředitel Národního ústavu duševního zdraví, přednáškou „Deprese a čas – terapeutické implikace“, na které se pokusil ukázat, jak lze někdy i starý problém uchopit novým způsobem a spojit jej s poznatky neurovědního výzkumu v jiných oblastech.

Donedávna se například zdálo, že vývoj nových antidepresiv představuje pouze variace na stále stejná témata. V poslední době se ale ukázalo, že se lze dočkat inovací, které mohou být alternativou klasických antidepresiv. Konkrétně v podobě léku, který pomáhá – v kombinaci s antagonistou serotoninových receptorů 5HT<sub>2</sub> – synchronizovat cirkadiánní rytmy.

Autor sdělení upozornil především na to, že klinické příznaky deprese často vykazují diurnální kolísání, což spolu s narušenou architekturou spánku a nálezy desynchronizace či snížené amplitudy cirkadiánního kolísání hladin hormonů a některých fyziologických funkcí svědčí pro to, že u deprese jsou narušeny cirkadiánní biologické rytmy.

Jak uvedl, nové poznatky se týkají především možností farmakologického ovlivnění biologických rytmů, jež jsou jinak synchronizovány jasným bílým světlem (fototerapie), spánkovou deprivací či interpersonální a sociálně rytmizující léčbou. V popředí těchto farmakologických modalit stojí derivát melatoninu – agomelatin, který je agonistou melatoninových receptorů M1 a M2 a antagonistou serotoninových receptorů 5HT<sub>2</sub>.

Agomelatin se užívá jako antidepresivum, má příznivý vliv na spánek a klinicky se už s úspěchem zkouší u úzkostných poruch. Podle prof. Höschla je to vlastně „oslí můstek“ ke studiu společných jmenovatelů úzkosti (kde už dnes nejsou hlavními léky benzodiazepiny, ale anti-depresiva) a deprese.

### Dočkáme se překlasičování psychických poruch?

Šéf výzkumu Národního ústavu duševního zdraví a jeden z největších generátorů hypotéz v oblasti biologické psychiatrie prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., představil na kongresu novou syntézu, která by se mohla pokusit vyřešit krizi, ve které se nyní psychiatrie nachází. Především pak krizi psychiatrické nozologie.

Jak uvedl prof. Horáček, hlavním přínosem klasifikačních systémů v psychiatrii je vysoká rentabilita diagnostických kategorií. Neurobiologická validita je však i nadále sporná. V kontextu pokroku neurovědního poznání se podle něj mohl „ateoretický“ přístup operacionálních diagnostických přístupů podílet na přílišném uzavření diagnóz psychických poruch, a to vnitř i vnitř diagnostických jednotek. Klasifikace založená na arbitrárně vymezených kategoriích výrazně snižuje sílu a dopad exaktních nálezů genetických, fyziologických i neuroobrazovacích.

Hledání řešení například v oblasti neurobiologie lze podle autora otevřít vytvořením nové syntézy pracující s představou, že tradiční skupina duševních poruch souvisí s abnormalitami nebo změnou funkce mozku a že mozek je



Foto: AM Review

stále ovlivňován vnějšími událostmi. Psychické poruchy tak lze dělit na stavy vzniklé v důsledku změny funkce, struktury nebo konektivity nervového systému.

Dále se prof. Horáček věnoval podrobnému vysvětlení funkce jednotlivých mozkových sítí, jejichž dílčí porušení by rovněž mohlo přispět k upřesnění klasifikace. Výrazně by tak podle něj zvolený přístup mohlo posílit i využití nových konceptů funkční architektury mozku (např. aplikace teorie grafů a predikční činnosti mozku). Je známo, že například psychóza generuje obrovské množství predikčních chyb.

Nově koncipovaný nozologický výzkum je zatím během na dlouhou trať, už proto, že podle slov přednášejícího není možné, aby systém (tj. mozek) vysvětlil sám sebe. Ale souhlasí s Konfuciem v tom, že „je lepší zažehnout jednu malou svíčku, než proklínat temnotu“.

### **Příklad úspěchu dětské onkologie – léčba akutní lymfoblastické leukémie**

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc., a prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., z Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, prezentovali na kongresu pokrok v poznání a léčbě akutní lymfoblastické leukémie (ALL) představující 25 % zhoubných nádorových onemocnění u dětí, jež postihuje nejčastěji mezi druhým až pátým rokem života.

Mimořádný posun v poznání etiologie a patogeneze dětské ALL nastal se zavedením celogenomových metod do výzkumu genetických změn v leukemických buňkách.

ALL je definována jako komplexní genetické onemocnění, které vzniká kombinací poškození genů účinkujících v regulaci krvetvorby, lymfoidní diferenciaci, buněčném cyklu a proliferaci. Jak autoři uvedli, jedním z cílů současného výzkumu je odhalení změn v buňce ovlivnitelných moderními léky cílené léčby („drugable targets“), například inhibitory tyrozinových kináz. Příkladem je tyrozinkinázová aktivita fúzního proonkogenu bcr-abl, důsledku translokace t(9;22) filadelfského chromozomu. Nachází se nejen u chronické myeloidní leukémie, ale i u ALL. Přidání imatinibu k intenzivní chemoterapii významně zlepšilo prognózu tohoto jinak obtížně ovlivnitelného onemocnění a omezilo indikaci k transplantaci kostní dřeně. Ta sice zachraňuje životy dětí s relapsem leukémie a předchází relapsu u dětí s mimořádně nepříznivými typy leukémie, ale daní za její účinnost je vysoký výskyt akutních i pozdních následků léčby, které ovlivňují kvalitu života vyléčených dětí.

Obdobné změny jsou podle autorů sdělení nalézány i u jiných podtypů ALL. Velmi nadějným se podle nich jeví použití některých monoklonálních protilátek a genová manipulace vlastními T lymfocyty zvyšující jejich účinnost proti leukemickým buňkám.

Cílená léčba v kombinaci s chemoterapií tak v budoucnu zlepší prognózu některých dosud neúspěšně léčených dětí. Velkou výzvou je snížit cílenou léčbou intenzitu chemoterapie, a tím zredukovat zejména akutní, ale i pozdní toxicitu léčby.

### **Vrozené srdeční vady – ještě není vše vyřešeno**

Podobně jako v případě psychiatrie patřil blok dětské kardiologie k těm, které demonstrovaly kontinuální souhrn základního výzkumu s klinickou praxí, aniž by docházelo k neuvážené popularizaci předčasných výsledků. V sekci, které předsedal prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D., přednosta Dětského kardiocentra FN Motol, Praha, vystoupili tři kliničtí pracovníci a jeden pracovník experimentálního výzkumu – prof. MUDr. David Sedmera, DrSc., z Anatomického ústavu 1. LF UK. Ten ve svém vystoupení implikoval experimentální embryologii srdce do možností kliniky, poté se zabýval dalšími otázkami etiologie vrozených srdečních vad. Jak uvedl, kromě genů se na jejich vzniku podílejí i vlivy vnějšího prostředí, pro jejichž studium se jako optimální jeví model kuřecího zárodku. Na něm byl vytvořen i prenatalní model levostranné srdeční hypoplazie, který se dá využít pro testování schůdnosti prenatalních intervencí. Dále tento systém umožňuje například i testování teratogenity léků podávaných matce na vyvíjející se plod.

Úspěchy české dětské kardiologie, která se v současnosti řadí k nejlepším na světě, byly už hodnoceny na letošním kongresu AEPC, který proběhl v květnu v Praze. Současou mortalitu dětí v Dětském kardiocentru FN Motol, pohybující se pod jedním procentem, lze už sotva snížit. Jak ale uvedl prof. Janoušek, se stoupajícím počtem úspěšných operací vyvstává jiný problém. Nyní žije v ČR kolem 25 000 lidí se srdcem operovaným v dětském věku, podle reálných odhadů bude ale ještě několik desetiletí jejich počet lineárně narůstat a dosáhne 60 až 80 tisíc. Nejméně polovina z nich bude v dospělosti potřebovat další specializovanou péči. To považuje autor sdělení za výzvu nejen pro oblast kardiologie vrozených srdečních vad, ale také pro organizátory zdravotní péče, její poskytovatele i plátce.

### **Bolest – stále otevřené téma**

Léčba bolestivých stavů byla historicky orientována především na farmakologické postupy, v posledních desetiletích se ale objevují další možnosti v podobě elektrických a magnetických stimulací. I v oblasti farmakologické léčby ale nadále dochází k inovacím, včetně hlubšího poznávání lékových interakcí a genetické variability. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., z Centra pro léčbu bolesti 1. LF UK a VFN v Praze upozornila například na novější aplikační formy transdermálního podávání opioidů, jejichž výhodou je relativně stabilní udržení vyrovnané plazmatické koncentrace. V náplastové formě jsou dnes k dispozici fentanyl a buprenorfin. K novinkám v léčbě chronické bolesti patří tapentanol nebo skupina transmukózních fentanylů, používaných v léčbě průlomové bolesti. Kombinace oxykodon + naloxon je zase přínosem pro pacienty s chronickou bolestí a abstipací. Mezi novinky v lokálních náplastových léčivech patří také 8% kapsaicin a 5% lidokain, které jsou určeny pro léčbu neuropatické boles-

ti. Jak autorka uvedla v závěru svého sdělení, lékový metabolismus a následné odpovědi jsou ovlivněny mnoha faktory, včetně už zmíněné farmakogenetiky, avšak zatím nabízejí jen částečné vysvětlení v individuální odpovědi na analgetickou léčbu jedince.

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., z Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK, Praha, současný předseda Rady ČLA, upozornil na stále přetrvávající problém v definování akutní a chronické bolesti. Zatímco první typ je velmi dobře definován, v případě chronické bolesti tomu tak není. Zatím je známo například to, že u chronické bolesti hraje velmi důležitou úlohu bílá hmota mozková. Pak podrobně rozebral principy, technické parametry, indikace a kontraindikace invazivních a neinvazivních stimulačních metod.

V přehledu uvádíme všech 11 možných přístupů. Z invazivních metod jsou to: PNS (periferní nervová stimulace) – je užívána například při léčbě bolestí periferních nervů, PNFS (periferní stimulace nervového pole) – používá se opět při bolestech periferních nervů a svalových bolestí, OS (stimulace n. occipitalis maior) – užívaná při migrénách, NVS (stimulace n. vagus) – využití v epileptologii, SS (sakraální stimulace) – používaná při poruchách mikce a defekace, SCS (stimulace zadních provazců míšních) – nejčastěji užívaná neuromodulační metoda, např. i při léčbě atypické anginy pectoris a ICHDK. DBS (stimulace podkorových mozkových oblastí) – užití při parkinsonském třesu a u RS, MCS (stimulace motorické mozkové kůry) – využití i při fantomové, talamické a neuropatické bolesti.

### **Krátký souhrn na závěr**

Výčet úspěchů české medicíny by jistě nebyl úplný, pokud bychom se alespoň nezmiňovali také o velmi kvalitně pojaté sekci diabetologie, ve které byly představeny nové inovační technologie, stále pokračující posuny v diferenciální diagnostice (kazuisticky názorně prezentované prof. MUDr. Janem Léblem, CSc.) i genetických výzkumech směřujících k předpovědi vzniku diabetu mellitu 1. typu u prvostupňových příbuzných.

Rovněž chirurgické obory, kde prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc., představil možnosti kardiochirurgie 21. století, a prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc., úspěchy při rekonstrukci nervů. V oblasti gastroenterologie informoval prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., o aktualitách v pokračujícím výzkumu vitamínu D a prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., o možnostech eradikace *Helicobacter pylori*, s poukazem na to, že vakcinace je zatím ještě ve fázi prvotního klinického zkoušení.

V rámci sekce infekční medicíny, orientované na aktuální problematiku očkování, se rozvinula diskuse, ukončená předběžnou dohodou odborné společnosti s ČLA na podporu stanoviska k určitým druhům povinného očkování v ČR. Nejen pro praktické lékaře byl přínosný i panel o novinkách v urgentní medicíně. Revidovaná verze doporučených postupů pro resuscitaci je ke stažení na [www.resuscitace.cz](http://www.resuscitace.cz). **JAS**

## Poskytování péče, když se třese země

Po prvotních obtížích s přistáním na letišti v Káthmándú jsme mohli vidět rozsah škod, především v historickém centru hlavního města. Rozbořené domy a hinduistické chrámy, vyliďněné ulice plné prachu a sutin, místní obyvatele přespávající provizorně pod plachtami z obavy vrátit se do svých domovů.

Po ničivém zemětřesení, která zasáhlo Nepál 27. dubna letošního roku, byl z rozhodnutí vlády ČR a na žádost postiženého státu o mezinárodní humanitární a zdravotnickou pomoc aktivován Traumatteam ČR působící při FN Brno. Skládal se z 15 členů USAR (Urban Search and Rescue) týmu a 19 zdravotnických pracovníků – 9 lékařů a 10 sester.

Místem nasazení bylo po domluvě s místními úřady vybráno město Melamchi v oblasti Sindhupalchok vzdálené přibližně 70 km od epicentra zemětřesení. Po příjezdu jsme rozvinuli zdravotnické stany a zahájili ošetřování prvotních pacientů. Byli jsme rozděleni do směn na jednotlivá pracoviště, tedy triáží, ambulance a JIP. Členové USAR týmu postupně dokončili výstavbu tábora a po celou dobu mise zajišťovali jeho zásobování, bezpečný chod a komunikaci s úřady i armádou.

### Každodenní otřesy o síle 4–6 stupňů magnitudy

Všichni jsme museli dodržovat mnoho bezpečnostních pravidel, aby provoz zdravotnického zařízení nebyl ničím narušen. Mezi základní patřila konzumace potravin dovezených pouze z ČR a pití pouze balené vody. Veškerá místní voda musela být před použitím speciálně upravena, aby nedošlo k nákaze členů týmu a rozšíření infek-

čních nemocí. Opustit tábor jsme mohli pouze v nezbytných situacích – např. při doplnění zásob vody, paliva, transportu pacientů, výjezdu mobilního týmu –, a to vždy v doprovodu člena USAR týmu a s vysílacím zařízením. Opatrnost byla na místě především proto, že stále trvaly otřesy o síle 4–6 stupňů magnitudy a možnost zřícení dalších budov nebo sesuvu půdy byla vysoká.

Pobyt v táboře na nás kladl nemalé nároky také po psychické stránce. O rozsahu postižení oblasti zemětřesením referovali každý den členové mobilních týmů, kteří podnikali náročné cesty do těžko dostupných vesnic v přilehlých horách a snažili se zde pomoci pacientům, ke kterým se do té doby žádná zdravotnická pomoc nedostala. Obrazy zničených vesnic a množství tragických příběhů místních obyvatel v kombinaci s obtížným spojením s vlastními rodinami, omezená možnost soukromí a klidného odpočinku po směnách byly zkouškou odolnosti celého týmu.

### Crush syndrom, dekompenzované astma i amputace prstů

První kontakt s pacienty probíhal na triáži, kam nemocní přicházeli v doprovodu členů rodiny, případně byli přivezeni na motocyklu. Nezřídka museli podstoupit i velice náročnou několikahodinovou cestu pěšky z horských vesnic, aby moh-

li být ošetřeni. Úkolem lékaře bylo zjistit od pacienta co nejvíce informací o jeho zdravotním stavu, případně přidružených onemocněních, rozhodnout o závažnosti stavu a následném ošetření v našem zařízení nebo o přesunutí k místnímu lékaři. Odběr základní anamnézy byl značně obtížný, především kvůli jazykové bariéře, z rodiny uměli anglicky většinou jen mladí muži a děti. Přítomnost překladatelů a jejich pomoc byla tedy naprosto nezbytná. Při velkém počtu nemocných jsme některá drobná poranění ošetřovali přímo na triáži, většina však procházela přes ambulance, kde jim byla poskytnuta péče traumatologem. Další postup pak záležel na typu a rozsahu poranění, věku pacienta a jeho možnostech.

V prvních dnech převažovala zejména tupá poranění hrudníku, břicha, hlavy a končetin způsobená padajícími kameny nebo cihlami během zemětřesení. Dále tržné zhmožděné rány často několik dní zející a znečištěné, krvácení po porodech nebo potratech, dekompenzované astma bronchiale nebo CHOPN. U pacientů, kteří byli pod sutinami několik dní, se plně rozvinul obraz crush syndromu. Děti často přicházely dehydratované s febriliemi nad 38 °C.

Spektrum pacientů se postupem času měnilo, ubývalo těžkých kontuzních poranění a častěji se objevovaly drobnější úrazy a tržné nebo řezné rány spojené s prací místních obyvatel na



Resuscitace novorozence.

Foto: 4x archiv autorů



MUDr. Alena Květoňová s kolegou uspává dítě před zákrokem.



Jednotka intenzivní péče.



Triáž v táboře Melamchi.

odklizení sutin a opravě příbytků. Přicházeli také lidé, u kterých došlo kvůli nedostupnosti lékařské péče během prvních týdnů po zemětřesení k dekompenzaci jejich základního onemocnění – asthma bronchiale, CHOPN –, většinou komplikovaného rozvinutou těžkou infekcí dolních cest dýchacích.

V ambulanci byli pacienti ošetřeni, v případě potřeby odesláni na rentgenové vyšetření do blízkého tábora japonského červeného kříže. Důležitá byla především důsledná toaleta ran, jejich dezinfekce a sterilní krytí, nasazení antibiotik a analgetik. U některých pacientů bylo nutné provést invazivnější výkony, např. amputaci prstů. Tyto zákroky probíhaly v krátké intravenózní anestezii. U dětí byla většina ošetření prováděna v analgosedaci, kterou velice dobře snášely – díky tomu bylo možno minimalizovat jejich traumatizaci daným výkonem. Důležité bylo pacientům dobře vysvětlit, co se bude dále odehrávat, jak mají užívat léky a kdy mají přijít na kontrolu, což k našemu překvapení celkem obstojně dodržovali. Pomoc překladatelů byla i tady klíčová. Ačkoli ambulance disponovaly téměř plným vybavením, na jaké jsme zvyklí u nás, pracovní podmínky byly významně ztíženy. Nejen samotným faktem, že se nacházely v provizorních podmínkách ve stanech, ale především proto, že teploty na jednotlivých pracovištích často přesahovaly 40 °C.

#### 40 kilometrů za téměř čtyři hodiny

Na jednotce intenzivní péče bylo osm lůžek s možností základní monitorace EKG, krevní

ho tlaku a saturace krve kyslíkem, pro případ potřeby mohla být otevřena i druhá JIP s dalšími šesti lůžky. K dispozici jsme měli veškeré vybavení pro základní stabilizaci nemocných včetně zdroje kyslíku, hrudních drénů a pomůcek k zajištění dýchacích cest a resuscitace. Na JIP jsme přijímali nejen pediatrické pacienty v doznívající anestezii nebo analgosedaci pro další monitorování a terapii po chirurgických výkonech, ale také osoby v těžkém stavu, zejména po závažných úrazech – pádech ze stromu, zavalení trámy a kameny –, které jsme se snažili po stabilizaci co nejrychleji transportovat do nemocnice. Dopravní prostředky k transportu však byly omezené, cesty zničené a stále hrozilo nebezpečí sesuvů půdy, takže převoz sanitou do Káthmándú vzdáleného 40 km trval 3–4 hodiny. Práci na JIP nám usnadnila trvalá přítomnost rodinných příslušníků u lůžka pacientů, jak je v Nepálu zvykem. Pečovali o hygienu nemocných, přinášeli jim jídlo, případně je krmili a pomáhali s ukliďováním při ošetřování. Od sester to ovšem vyžadovalo větší obezřetnost a vytvoření základních mechanismů ke komunikaci s pacienty a jejich příbuznými, abychom si rozuměli i ve chvílích, kdy nebyli přítomni překladatelé. Každý z nás si osvojil základní slovní zásobu nezbytnou k péči o pacienty.

Po zprůjezdění cest do odlehlejších oblastí byl vyslán mobilní zdravotnický tým do vzdálených a obtížně přístupných lokalit, kde aktivně vyhledával další postižené, ke kterým se do té doby lékařská péče nedostala přede-

vším kvůli sesuvům půdy. Pokud to bylo možné, probíhalo ošetření nemocných přímo na místě. Lidé v těžkém stavu byli transportováni do tábora a po stabilizaci převezeni do nemocnice.

#### Překvapující klid a nadhled místních

Velkou profesní zkušeností byla nutnost improvizace v místních podmínkách, ať už se týkala komunikace s pacienty nebo řešení akutních stavů bez podpory laboratorních a zobrazovacích vyšetřovacích metod, na kterou jsme normálně zvyklí. K analgosedaci a anestezii bylo nutno používat látky s dobře předvídatelnými a říditelnými účinky, pokud možno s co nejmenším množstvím nežádoucích účinků. Midazolam a ketamin se nám v tomto ohledu velice dobře osvědčily.

Přes velice obtížnou situaci, ve které se místní obyvatelé nacházeli, protože přišli o střechu nad hlavou, většinu svého majetku a často i o někoho ze svých blízkých, mě překvapil jejich klid a nadhled. Dokážou žít ve velice prostých a drsných podmínkách, radovat se z drobností a vážit si života. Důvěřovali nám a byli vděční, že jsme přijeli a snažili se jim pomoci, ačkoli většina z nich ani netušila, kde Česká republika leží.

Myslím si, že nejen pro mě, ale i pro ostatní členy týmu byla tato mise velkou životní zkušeností a možností si uvědomit, jaké hodnoty jsou opravdu důležité.

## Jste absolventem 1. LF UK, resp. FVL UK?

**Pokud jste si na otázku v titulku odpověděli ano, máte možnost se přihlásit do absolventského klubu, který nedávno spustila 1. lékařská fakulta UK. Registrovat se můžete na webových stránkách [www.alumni1lf.cz](http://www.alumni1lf.cz).**

„Věřím, že klub Alumni 1. LF UK bude užitečným prostředníkem příjemného setkávání spolužáků i mezigenerační soudržnosti, vzájemné pomoci a inspirace. Vždyť Jednička nás spojuje nejen v medicíně!“ říká prof. MUDr. Aleksis Šedo, DrSc., děkan 1. LF UK, a dodává: „Jsem přesvědčen, že většina z nás, kteří jsme na 1. lékařské fakultě UK či ještě na Fakultě všeobecného lékařství UK studovali, nevnímá svou alma mater jen jako pouhé učiliště nebo uzavřenou řádku curriculum vitae. Během studia jsme navázali řadu přátelství a mnohá z nich dále pokračovala profesní spoluprací. Dříve či později jsme si také začali vytvářet povědomí o souměřitelnosti se „spolužáky“, které jsme sice osobně ne-



potkali, ale kteří naši fakultu, její kvalitu, reputaci i tvář spolutovořili před námi. A mnozí z nás jistě vnímají i kolegiální závazek vůči příštím generacím našich budoucích spolužáků.“

### Přijďte na první setkání již v lednu!

Pokud jste absolventem 1. LF UK či tehdejší FVL UK, můžete se do klubu jednoduše přihlásit na výše uvedených webových stránkách. Získáte tak nejen slevy a výhody, ale budete moci

vyhledávat spolužáky či uspořádat si různé absolventské akce.

Registrovat se také můžete na první slavnostní setkání členů Alumni 1. LF UK, které se uskuteční v sobotu 23. ledna 2016. V odpoledních hodinách se mj. otevřou prostory Anatomického ústavu, Purkyňova ústavu či Stomatologického muzea – budete mít tedy možnost si prohlédnout známé fakultní budovy, posluchárny a učebny a porovnat, jak se změnilo doba vašich studií. Následný společenský večer se uskuteční na Novoměstské radnici, kde bude připraveno drobné občerstvení, hudební doprovod, výstava fotografií či malý výlet do historie. **RED**

### HOT NEWS

## V Praze se bude zkoumat léčebné konopí

**V české metropoli byl 15. prosince otevřen Mezinárodní institut pro konopí a kanabinoidy (ICCI). Jak na tiskové konferenci konané při této příležitosti uvedl výkonný ředitel ICCI MUDr. Pavel Kubů, účelem pracoviště je poskytnout vědecké nástroje, které institucím z celého světa umožní na vědecké bázi zkoumat vztah látek získávaných z konopí a jejich účinků na lidský organismus. Dalším cílem je edukovat lékaře.**

„Konopí a kanabinoidy jsou již dnes léčbou první či druhé volby pro řadu příznaků a syndromů. Víme ale také, že kanabinoidy a lidské kanabinoidní receptory jsou zapojeny snad do všech fyziologických pochodů od systémové po podbuněčnou úroveň. Pokud se vědě tyto pochody podaří analyzovat, může to znamenat přelom v medicíně srovnatelný přinejmenším se zavedením penicilinu,“ uvedl MUDr. Tomáš Zábranský, ředitel ICCI pro vědu a výzkum.

„V Praze jsou pro výzkum konopí výborné legislativní podmínky a dobré zázemí nabízejí akademické a zdravotnické instituce,“ prohlásil Benjamin Z. Bronfman, ředitel ICCI pro mezinárodní rozvoj a zástupce hlavního investora. Investoři z USA a Kanady vložili do vzniku institutu 20 mil. USD (zhruba půl miliardy Kč). Jak upozornil ministr zdravotnictví MUDr. Svatoopluk Němeček, MBA, jedná se o největší soukromou investici do českého lékařského výzkumu v posledních letech. „Jako lékař i jako ministr jsem

vždy podporoval zavedení konopí a kanabinoidů do českého zdravotnictví ve shodě s principy medicíny založené na důkazech,“ zdůraznil.

ICCI je společným projektem patientských organizací, českých vědeckých společností a investiční společnosti Dioscorides Global Holdings. Jako centrum excelence bude spolupracovat s Univerzitou Karlovou v Praze, Hebrejskou univerzitou v Jeruzalémě, Masarykovým onkologickým ústavem v Brně a mnoha dalšími výzkumnými ústavy a univerzitami ve světě i v ČR. **HJ, RED**



## PragueONCO 2016

Účastníci pražských onkologických kolokvií již mají jisté v diáři poznamenáno: **PragueONCO, 27.–29. 1. 2016** Akcí pořádané 1. LF UK a Onkologickou klinikou VFN ve spolupráci s 2. a 3. LF UK a organizované agenturou We Make Media, s. r. o. pravidelně uděluje svoji záštitu Evropská onkologická společnost (ESMO), dále Česká onkologická společnost ČLS JEP a jednotlivé odborné společnosti sdružené v České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Sjednocení heslem **Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům** řeší onkologové s představiteli ostatních medicínských oborů problematiku zhoubných onemoc-

nění, jejichž incidence má v ČR, stejně jako jinde ve světě, zvyšující se tendenci.

Z významných zahraničních hostů nás v příštím roce počtí svoji přítomností prof. Martine Piccart z Bruselu, Z Paříže přiletí prof. Joseph Gligorov, odborník na léčbu karcinomu prsu, z Harvardu k nám zavítá profesor Bruce Littlefield a z Mayo Clinic v USA prof. Axel Grothey.

Třidenní program bude tvořit lékařská sekce, v rámci paralelního programu proběhnou paliativní seminář a sesterská sekce. V předvečer kolokvia se v hotelu Clarion uskuteční interaktivní seminář pro onkologické pacienty. První den setkání bude po slavnostním zahájení věnován karcinomu pankreatu. Druhý den proběhne

onkogynekologická sekce, zaměřená na ochranu u onkologicky nemocných. Následovat bude problematika karcinomu prsu, kolorekta a plic, závěrečný den bude věnován melanomu, imunoterapii a karcinomu prostaty. Prostor pro diskusi nabídne množství kulatých stolů, postgraduální studenti budou soutěžit o 3 nejlepší poster a cenu děkana 1. LF UK.

Opět bude kladen důraz na vzájemnou spolupráci všech, kdo se o onkologického pacienta starají v rámci multidisciplinárního týmu tak, aby vzájemně koordinovaná terapie byla pro nemocného co nejefektivnější.

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.,  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY C

Signifikantně vyšší účinnost v léčbě chronické hepatitidy C genotypu 1 trojkombinací VICTRELIS® + peginterferon alfa (P) + ribavirin (R) ve srovnání s dvojkombinací PR samotnou<sup>1,2</sup>

- téměř trojnásobné zvýšení SVR (2,8×) u dříve léčených pacientů<sup>1</sup>
- téměř dvojnásobné zvýšení SVR (1,7×) u naivních pacientů<sup>2</sup>
- nižší míra relapsů<sup>1,2</sup>

Reference: 1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al: for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1207–1217. 2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1195–1206.

### Zkrácená informace o léčivém přípravku. VICTRELIS 200 mg tvrdé tablety.

**Léčivá látka:** boceprevirum. **Indikace:** Léčba infekce chronickou hepatitidou C (CHC) genotypu 1 v kombinaci s peginterferonem alfa a ribavirinem u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater, kteří nebyli dříve léčeni, nebo u kterých selhala předchozí léčba. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka Victrelisu je 800 mg podávána perorálně třikrát denně s jídlem (hlavní jídlo nebo lehká svačina). Maximální denní dávka přípravku Victrelis je 2 400 mg. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku, autoimunitní hepatitida, současné podávání látek, které jsou velmi závislé na vylučování CYP3A4/5 a jejichž vyšší plazmatické koncentrace souvisí se závažnými a/nebo život ohrožujícími stavy, jako je například perorálně podávaný midazolam a triazolam, bepridil, pimozid, lumefantrin, halofantrin, inhibitory tyrosinkinázy, simvastatin, \*quetiapin, alfuzosin, silodosin, lovastatin\* a námelové alkaloidy (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), těhotenství. **Interakce:** Kromě výše uvedených, i současné podávání přípravku Victrelis s rifampicinem nebo antikonvulziv (jako je fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin) může významně snížit plazmatickou expozici přípravku Victrelis. Nejsou k dispozici žádné údaje, proto se nedoporučuje kombinovat boceprevir s těmito léky. Opatnosti je třeba dbát u léků prodlužujících QT interval, jako jsou amiodaron, chinidin, methadon, pentamidin a některá neuroleptika. Současné podávání atazanaviru/ritonaviru s boceprevirem může být spojeno s nižší účinností a ztrátou kontroly nad HIV.\* U podávání s etravirinem se doporučuje zvýšené monitorování HIV a HCV suprese. \*Současné podávání darunaviru/ritonaviru či lopinaviru/ritonaviru s boceprevirem se nedoporučuje. **Upozornění:** Anémie – přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa a ribavirinu je spojeno s dalším snížením koncentrace hemoglobinu oproti standardní léčbě o přibližně 1 g/dl v TW8 (viz bod 4.8). Před léčbou, v TW 4, TW 8 a poté, bude-li to klinicky vhodné, se má provádět vyšetření kompletního krevního obrazu. Bude-li hladina hemoglobinu < 10 g/dl (nebo < 6,2 mmol/l) může být nutné zahájení léčby anémií. Preferovanou strategií řešení léčbou navozené anémie je snížení dávky ribavirinu.\* Ve studii porovnávací snížení dávky ribavirinu a látek stimulačích tvorbu erytrocytů při řešení léčbou navozené anémie bylo u podávání látek stimulačích tvorbu erytrocytů zvýšené riziko vzniku tromboembolických příhod\*. Doporučení ohledně snížení dávky a/nebo přerušení dávkování nebo ukončení léčby ribavirinem najdete v SPC přípravků obsahujících ribavirin. Neutropenie – přidání přípravku Victrelis k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu vedlo k vyššímu výskytu neutropenie stupně 3-4 ve srovnání s kombinací peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. V klinických studiích měla četnost těžkých nebo život ohrožujících infekcí tendenci být vyšší v rameni s Victrelisem, než v rameni kontrolním. Počty neutrofilů mají být proto zkontrolovány před zahájením léčby a pravidelně poté. Je doporučováno včasné zhodnocení a léčba infekcí. Kombinace přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2a a ribavirinem je spojována s vyšším stupněm neutropenie (včetně stupně 4) a vyšším výskytem infekcí ve srovnání s kombinací přípravku Victrelis s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ při kombinaci Victrelisu s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem byly: únava, anémie, \*pancytopenie, agranulocytóza\*, nauzea, bolest hlavy a dysgeusie. Velmi častými NÚ (nad 10%) byly anémie, neutropenie, snížení chuti k jídlu, úzkost, deprese, nespavost, podrážděnost, závrať, bolest hlavy, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, suchost v ústech, dysgeusie, alopecie, suchá kůže, svědění, rash, artralgie, myalgie, astenie, třesavka, únava, pyrexie, stavy podobné chřipce a snížení hmotnosti. Anémie se projevila častěji u pacientů, kteří užívali kombinaci Victrelisu s peginterferonem alfa-2b a ribavirinem, než u pacientů užívajících samotnou dvojkombinaci peginterferon a ribavirin. Počet trombocytů byl snížen u pacientů ve studijních ramenech obsahující Victrelis (3%) v porovnání s pacienty, kteří užívali standardní dvojkombinaci (1%). V obou léčebných ramenech měli pacienti s cirhózou větší riziko trombocytopenie stupně 3 až 4 oproti necirhotickým pacientům. Přidání Victrelisu k peginterferonu alfa-2b a ribavirinu vedlo k vyšší incidenci zvýšení kyseliny močové, triglyceridů a celkového cholesterolu oproti samotné standardní dvojkombinaci. **Léková forma:** Tvrdé tablety k perorálnímu použití. **Uchovávání:** Uchovávání lékárníkem – v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávání pacientem – v chladničce (2 °C – 8 °C) až do uplynutí doby použitelnosti, nebo mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce až do uplynutí doby použitelnosti. **Velikost balení:** Krabička po 84 tvrdých tabletkách, Vícenásobné balení obsahuje 336 (4 skládací krabičky po 84) tvrdých tabletek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/11/704/001. **Datum poslední revize textu:** 19.2.2015.

\*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku\*.

DŘÍVE PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.

Přípravek Victrelis® se používá jen v kombinaci s dalšími léky, prostudujte si prosím i tyto Souhrny údajů o přípravku obsahující účinné látky ribavirin, peginterferon alfa.

TENTO PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS. PŘÍPRAVEK JE PLNĚ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, fax: +420 233 010 133, www.msd.cz, e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com

12-2017-INC-1168966-0000

## Kojení může zamezit přechodu z gestačního diabetu do DM2

Rozsáhlá prospektivní kohortová studie, kterou provedla skupina vědců vedená Erikou Gundersonovou, PhD., z institutu Kaiser Permanente v kalifornském Oaklandu, USA, prokázala, že kojení u žen s gestačním diabetem mellitem (GDM) dokáže snížit riziko rozvoje diabetu 2. typu (DM2) do dvou let po porodu na polovinu oproti ženám, které své kojence krmily výlučně umělou mléčnou kojeneckou výživou. Práci publikoval časopis *Annals of Internal Medicine*.

„Naše výsledky budou mít významný dopad na systémy zdravotní péče,“ uvedla E. Gundersonová a vyjádřila očekávání, že kojení se stane ústředním bodem pro strategie prevence časného diabetu v poporodním období.

„Ženy s GDM v anamnéze čelí extrémně vysokému riziku rozvoje diabetu 2. typu a v průběhu 5 let po porodu je toto onemocnění diagnostikováno až u 50 % z nich. V naší studii byly jak v případě vyšší intenzity kojení, tak v případě delšího kojení, zaznamená-

ny silné, odstupňované protektivní asociace s incidencí diabetu mellitu, a to nezávisle na rizikových faktorech,“ napsali E. Gundersonová a spol. „Americká diabetologická společnost doporučuje ženám s GDM, aby své děti kojily. Předchozí důkazy ale nestačily k závěru, že kojení vede k ochraně matek proti rozvoji diabetu 2. typu,“ prohlásila E. Gundersonová pro *MedPage Today*.

Analýza zkoumala data více než 1000 žen s GDM, které byly zařazeny do studie SWIFT probíhající v letech 2008 a 2011. Její účastnice podstoupily opakovaný perorální glukózový toleranční test, a to na počátku studie, po roce a po dvou letech od zahájení. Za tuto dobu došlo k rozvoji DM2 přibližně u 12 % subjektů.

Ve své práci E. Gundersonová a spol. analyzovali souvislost mezi tím, jak důsledně a jak dlouho ženy kojily, a rizikem rozvoje diabetu se zohledněním etnické příslušnosti, vzdělání, hodnoty BMI před otěhotněním, léčebné strategie GDM, skóre orálního glukózového tole-

rančního testu, gestačního věku v době diagnózy GDM a případných dalších porodů během období sledování.

„Z naší studie vyplývá, že rozdíly ve změně tělesné hmotnosti v průběhu jednoho roku od porodu neobjasnily nižší riziko rozvoje diabetu v souvislosti s vyšší intenzitou kojení a delším kojením,“ prohlásila E. Gundersonová. „Kojení může biologicky ovlivňovat metabolismus a buněčné funkce, resetovat je do příznivějšího stavu, v němž byly v době před otěhotněním. Tím pomáhá organismu zotavit se z fyziologické adaptace během těhotenství. Vědci teprve začínají zkoumat možné mechanismy,“ dodala.

Gunderson EP et al.: Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2015; DOI: 10.7326/M15-0807.



## OCA má u primární biliární cirhózy dlouhodobý efekt

Na letošním setkání Americké asociace pro studium onemocnění jater (AASLD 2015) v San Francisku, USA, byla prezentována data potvrzující dlouhodobou bezpečnost a účinnost kyseliny obeticholové (OCA), látky testované v léčbě primární biliární cirhózy (PBC). Vyplývá to z dat z otevřených prodloužených fází dvou randomizovaných studií, podle nichž lze OCA bezpečně a účinně užívat i po dobu 5 let.

Dr. Michael Trauner z Medizinische Universität Wien, Rakousko, přednesl předběžné výsledky prodloužené fáze studie POISE. Nejprve proběhla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie POISE, která sledovala 217 pacientů náhodně zařazených do jednoho ze tří ramen: k podávání placeba, nebo k užívání OCA v dávce 10 mg denně, nebo do skupiny, v níž byla dávka OCA postupně titrována od 5 mg až na 10 mg denně. Pacienti mohli rovněž užívat kyselinu ursodeoxycholovou (UCDA), jediný přípravek schválený pro léčbu PBC. Hodnocení provedené po 12 měsících léčby ukázalo, že mezi pacienty léčenými OCA oproti skupině uživatelů placeba významně vzrostl podíl jedinců, kteří splnili primární cílový ukazatel – tedy dosáhli koncentrace alkalické fosfatázy (ALP) nižší, než je 1,67násobek horního limitu její normální hodnoty, a alespoň 15procentního snížení

koncentrace ALP současně s poklesem hladiny celkového bilirubinu pod horní hranici normálu. „V tomto okamžiku jsme pacientům nabídli možnost pokračovat v pětileté prodloužené fázi studie s tím, že nemocní dosud užívající placebo přešli na podávání OCA v dávce 5 mg s možností její titrace až na 10 mg,“ uvedl Dr. Trauner.

Po prvním roce prodloužené fáze došlo u pacientů, jimž bylo předtím podáváno placebo, k rychlému poklesu koncentrací ALP a bilirubinu na hodnoty podobné těm, kterých bylo dosaženo u nemocných ve skupině s aktivní léčbou během randomizované fáze studie, jak uvedl Dr. Trauner pro *MedPage Today*. Do konce prvního roku prodloužené fáze nebyl mezi skupinami zaznamenán statistický rozdíl, nicméně mezi pacienty původně užívajícími OCA 10 mg byl zaznamenán vyšší počet osob odpovídajících na léčbu.

Mezi nejvíce znepokojující nežádoucí účinky OCA v dřívějších studiích patřil pruritus, často tak závažný, že u pacientů vedl k přerušování léčby. Jak však potvrdil Dr. Trauner, při dávkách 5–10 mg „je odpověď trvalá a lék je dobře snášen“.

Představu o tom, že účinek léku je trvalý, podporují také výsledky dlouhodobé prodlou-

žené fáze jiné randomizované studie – s nimi vystoupil Dr. Kris Kowdley ze Swedish Medical Center v Seattlu, USA. V tomto případě se jednalo nejprve o 12týdenní dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii fáze II, která zkoumala podávání OCA v monoterapii. Pacienti byli v jejím rámci náhodně rozděleni do skupin užívajících buď placebo, nebo 10 mg OCA, nebo 50 mg OCA denně.

Dr. Kowdley uvedl, že v dvojité zaslepené fázi bylo užívání účinné látky ve srovnání s placebem spojeno se „silným a dramatickým zlepšením ALP v obou skupinách s aktivní léčbou“ – koncentrace ALP poklesly průměrně o 38 až 45 %.

I Dr. Kowdley potvrdil, že na druhé straně byla zaznamenána vysoká incidence pruritu, a to především u pacientů, kteří užívali vyšší dávky OCA. Dále prohlásil, že ačkoli tyto vedlejší účinky jsou často závažné, lze je zvládnout snížením dávky nebo užíváním sekvestračních léků, které vážou žlučové kyseliny.

Trauner M et al.: Sustained improvement in the markers of cholestasis in an open label long term safety extension study of obeticholic acid in primary biliary cirrhosis patients. *AASLD* 2015; Abstract 609.





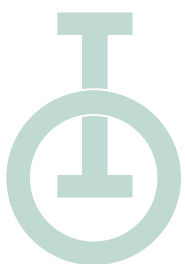


**Bristol-Myers Squibb**  
Oncology



Cancer is smart.

**We're seeking to make the  
immune system smarter.**



Dedicated to visionary Immuno-Oncology science, Bristol-Myers Squibb is researching a diverse set of key Immuno-Oncology areas to harness the intelligence of the immune system to fight cancer.

## HOT NEWS

# Inzulin glargin 300 IU/ml má své pero SoloStar, které vítězí v testech

Letos vstoupila na český trh nová forma inzulínu glargin, zlatého standardu mezi bazálními analogy – inzulín glargin o koncentraci 300 jednotek na mililitr (Gla-300, Toujeo, Sanofi). Tento koncentrovanější inzulín díky svým vlastnostem významně rozšiřuje možnosti léčby diabetu. Pomáhá mu s tím nové, speciálně navržené předplněné pero Toujeo SoloStar.

První inzulínová pera se používají od 80. let minulého století a jejich zavedení do léčby diabetu přineslo zlepšení compliance pacientů. Dnes jsou mezi diabetiky pera jednoznačně preferovaným způsobem aplikace inzulínu a jejich vývoj jde stále kupředu. Pera představují nejen pohodlnější a diskrétnější způsob podání léčby, ale současně přesněji dávku inzulínu ve srovnání s injekčními stříkačkami. Tím pera přispívají k lepší kontrole glykémie a snížení rizika hypoglykémie.

Předplněné pero pro aplikaci inzulínu Gla-300 navazuje na prověřenou kvalitu značky SoloStar a ještě dále vylepšuje přesnost a uživatelský komfort aplikátoru. Jedno pero Toujeo SoloStar obsahuje 1,5 ml injekčního roztoku, což představuje 450 mezinárodních jednotek inzulínu. Protože se Gla-300 od klasického inzulínu glargin liší farmakokinetickými i farmakodynamickými vlastnostmi, je síla „300“ na štítku pera barevně zvýrazněna odstínem medově zlaté. Při jedné aplikaci může být podána dávka v rozsahu 1–80 jednotek v krocích po jedné jednotce. Koncentrovanější forma inzulínu Gla-300 umožňuje aplikovat stejný počet jednotek v injekčním objemu menším o jed-

nu třetinu ve srovnání s perem pro inzulín glargin 100 U/ml (Lantus, Sanofi).

Vlastnosti pera Toujeo SoloStar byly testovány ve studiích, jejichž výsledky vyšly v letošním roce v časopise Journal of Diabetes Science and Technology. Práce D. Klonoffa a kol. hodnotily jednak přesnost dávkování pera Toujeo SoloStar a sílu nezbytnou pro stlačení dávkovacího tlačítka ve srovnání s perem Levemir FlexPen a Humalog 100 KwikPen, jednak vnímání a spokojenost pacientů a lékařů s tímto perem ve srovnání s ostatními komerčně dostupnými předplněnými perem.

Co se týče přesnosti dávkování, všechna tři pera splnila normu ISO. U pera Toujeo SoloStar byl ale zaznamenán nejmenší rozdíl (variance) mezi testovanými dávkami. Testovaly se aplikace jedné jednotky, střední dávky inzulínu, (40 U SoloStar a 30 U FlexPen a KwikPen) a vysoké dávky inzulínu (80 U SoloStar a 60 U FlexPen a KwikPen). Jinými slovy, pero SoloStar prokázalo největší reprodukovatelnost dávek.

Pero Toujeo SoloStar dosáhlo nejlepších výsledků také v testu síly potřebné ke stisknutí dávkovacího tlačítka. Tento parametr je pro pacienty důležitý, zejména pak pro ty s omezenou

motorikou. Uživateli pera Toujeo SoloStar stačí vyvinout významně menší sílu než uživateli per FlexPen a KwikPen ( $p < 0,0271$  v případech dávky střední i vysoké).

Jak vnímají pero Toujeo SoloStar samotní pacienti a lékaři, se promítlo do výsledků studie, která byla realizována u pacientů a lékařů v Evropě, USA a Japonsku. Do studie bylo zahrnuto celkem 254 pacientů s diabetem 1. a 2. typu a 190 edukátorů/trenérů, kteří byli podroběni 75minutovým rozhovorům s moderátorem, při nichž posuzovali až 19 vlastností předplněných srovnávaných per: Lantus SoloStar, Toujeo SoloStar, FlexPen a KwikPen. V této studii bylo pero Toujeo SoloStar ohodnoceno jako pero s nejsnadnější aplikací injekce ve srovnání s ostatními aplikátory ( $p < 0,001$ ), jako pero, u kterého je nutné vyvinout nejmenší potřebnou sílu pro stlačení injekčního tlačítka (opět ve srovnání s uvedenými komparátory,  $p < 0,001$ ) a konečně jako pero, se kterým se pracuje celkově nejpohodlněji ( $p < 0,001$ ).

Zdá se tedy, že do klinické praxe právě přichází nové kvalitní předplněné inzulínové pero, které dále usnadní diabetikům život s jejich chronickým onemocněním. **CIU**

## Z LÉKOVÝCH AGENTUR

## EMA

## Nová kombinace pro léčbu melanomu

Evropská komise (EK) schválila léčivý přípravek kobimetinib (Cotellic) k použití v kombinaci s přípravkem vemurafenib (Zelboraf) pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600. Zprávu oznámila společnost Roche.

Stanovisko EK vychází z výsledků klinického hodnocení fáze III coBRIM. V něm u osob s dosud neléčeným pokročilým melanomem s pozitivní mutací BRAF V600 přidání kobimetinibu, inhibitoru MEK, k vemurafenibu prodloužilo medián přežití bez progresu onemocnění oproti podávání samotného vemurafenibu (PFS 12,3 měsíce vs. 7,2 měsíce, HR 0,58). Užívání kombinace zlepšilo i četnost objektivní odpovědi (ORR) (70 vs. 50 %).

Bezpečnostní profil kombinované léčby zmíněnými přípravky odpovídal dříve hlášeným úda-

jům o bezpečnosti. Nejčastějšími nežádoucími událostmi v rameni s kombinovanou léčbou byly průjem, nevolnost, horečka, precitlivělost na slunce, odchylky v jaterních hodnotách, zvýšená koncentrace kreatinfosfokinázy a zvracení.

Na kongresu Society for Melanoma Research byly 21. listopadu předloženy další údaje prokazující, že uvedená kombinace splnila i sekundární cílový parametr studie, jímž bylo zlepšení celkového přežití. Tyto závěry nyní posoudí Evropská léková agentura (EMA).

## FDA

## První pohotovostní ošetření při předávkování chemoterapií

Americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) schválil perorální uridin triacetát (Vistogard, Wellstat) jako nouzovou léčbu dospělých i dě-

tí při předávkování fluorouracilem nebo kapecitabinem, případně při výskytu závažné nebo život ohrožující toxicity do čtyř dnů od podání některého z těchto chemoterapeutik.

Uridin triacetát blokuje procesy vedoucí k poškození buněk a buněčné smrti způsobeným fluorouracilem. Pacientům by měl být podán co nejdříve po předávkování (ať už mají nebo nemají příznaky) nebo do čtyř dnů od nástupu známek závažné nebo život ohrožující toxicity.

Účinnost a bezpečnost uridinu triacetátu byly studovány u 135 dospělých a dětských pacientů s onkologickým onemocněním, kteří byli léčeni v dvou oddělených studiích a buď dostali dávku fluorouracilu, nebo kapecitabinu, nebo se u nich do 96 hodin po podání fluorouracilu projevila neobvykle těžká nebo život ohrožující toxicita (nikoli v důsledku předávkování). V obou studiích 33 % pacientů do 30 dní pokračovalo v užívání chemoterapie. Mezi nejběžnější vedlejší účinky léčby spojené s podáváním uridinu triacetátu patřily průjem, zvracení a nevolnost. **RED**

# Dr.Max<sup>+</sup>

# Lékárna

## VÁŠ SPOLEHLIVÝ PARTNER

Přes 1,5 mil. registrovaných klientů



Odborné akce v lékárnách pro pacienty

Rychlost a spolehlivost dodávek léčiv



Celoživotní vzdělávání personálu

# Pokřtěna první tuzemská učebnice fyziologie a patologické fyziologie

Ve foyer děkanátu 3. LF UK v Praze proběhl 25. listopadu pod záštitou děkana fakulty prof. MUDr. Michala Anděla, CSc., křest knihy *Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi* vydané nakladatelstvím Grada Publishing. Jedná se o první domácí učebnici a monografii, která propojuje tyto základní předměty studia medicíny.

Publikace představuje kolektivní dílo šestnáctičlenného autorského týmu. Hlavní editor učebnice prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., vyzdvihl cíl, s nímž kniha vznikala – snahou bylo především upozornit na praktickou důležitost znalostí obou disciplín, propojujících kliniku zdravého a nemocného organismu člověka. Poukázal také na to, že fyziologie a patologická fyziologie jsou obory historicky poměrně nové, vznikly mnohem později než obory morfologické, ovšem s drobnou poznámkou – fyziologickými principy se řídili už starověcí lékaři, pouze je tak nenazývali.

Prof. Anděl připomněl, že dnes už nikdo nepochybuje o tom, že fyziologie prostupuje všemi obory, a poznamenal, že představovaná učebnice je mu milá z jednoho důvodu – představuje určité překračování hranic od pouhých znalostí k jejich vzájemnému propojování a vytváření „jakési rodící se struktury nové výuky“. Tím hlavním je tedy nejen kumulace poznatků, ale především jejich mezioborové využití. Kniha by se proto mohla stát celoživotním průvod-



Knihu pokřtili zleva MUDr. Miroslav Lomíček z Grada Publishing, prof. Richard Rokyta, prof. Michal Anděl a Ing. Milan Brunát, CSc., ředitel nakladatelství Grada Publishing.

Foto: AM Review

cem lékařů všech disciplín ve správném nazírání na funkci lidského těla v normě a patologii.

Publikace je členěna do celkem 31 kapitol, jimž je věnováno dohromady 650 stran. Po obecném úvodu, kde fyziologie a patofyziologická fyziologie čerpají z mnoha dalších oborů, zejména biologie, molekulární biologie, genetiky, lékařské fyziky a fyziologické chemie, jsou pro-

brány jednotlivé systémy lidského těla. Pozornost je zaměřena nejen na základní funkce, ale také na regulační mechanismy a poruchy. Zejména je zdůrazněna vzájemná kooperace těchto systémů ve zdravém a nemocném. Kniha je obohacena kazuistikami, přehledovými tabulkami, grafy a kresbami, ilustrujícími jednotlivé biologicko-anatomické procesy.

JAS

## DO VAŠÍ KNIHOVNY



**Farmakoterapie tromboembolických stavů 3. vydání**

**Debora Karetová,  
Jan Bultas  
Maxdorf 2015  
280 stran  
ISBN: 978-80-7345-459-3**

Tromboembolické stavy patří svou prevalencí i následky k nejzávažnějším tématům současné medicíny i celého zdravotního systému. Plicní embolizace u nás postihne ročně přes 6000 osob, přičemž mortalita dosahuje 7 až 11 procent.

V současnosti přibývá nemocných, kteří jsou buď krátkodobě – např. preventivně předoperačně – léčeni antitrombotiky, nebo na antitrombotické léčbě zůstávají dlouhodobě (při prevenci tromboembolických komplikací u fibrilace síní, po náhradách chlopní, v rámci léčby žilního tromboembolismu).

Třetí vydání úspěšné publikace dvou předních odborníků v oblasti angiology a kardiologie přináší nejnovější poznatky v medikamentózní léčbě tromboembolických stavů, včetně podrobného seznámení s novými látkami na farmaceutickém trhu.



**Medicínské právo – co a jak Praktické rady pro lékaře a zdravotníky**

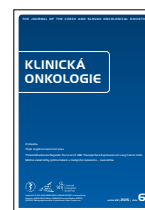
**Jan Mach  
Galén 2015  
135 stran  
ISBN: 978-80-7492-218-3**

Publikace obsahuje souhrn praktických rad, jak řešit problémové situace, na co si dát pozor a čeho se vyvarovat v běžné lékařské praxi, při řízení zdravotnického zařízení nebo provozování soukromé lékařské praxe. Může posloužit i dalším zdravotnickým profesím – klinickým psychologům, klinickým logopedům, fyzioterapeutům, zdravotnickým záchranářům, porodním asistentkám a zdravotním sestram.

Na rozdíl od odborných publikací a článků i komentářů k zákonům, kde výklad či komentář často končí tam, kde začíná skutečný problém, je zde nabídnuto řešení – a to i takového problému, který je takzvané „na hraně“ a mohou na něj být rozdílné právní názory. Autor se i v těchto složitých a nejasných situacích snaží hledat taková řešení a dávat takové rady, které v praxi obstojí, např. před soudem, a budou úspěšné pro lékaře a další zdravotníky.

## VYŠLO V NAŠEM VYDAVATELSTVÍ

# Klinická onkologie



**Přehledy:** J. Navrátil, P. Fabian, M. Palácová, K. Petráková, R. Vyzula, M. Svoboda: Triple negativní karcinom prsu • M. Svoboda, J. Navrátil, O. Slabý: Imunoterapie v prevenci a léčbě karcinomu prsu

**Původní práce:** J. Jokl, K. Slováčková, V. Maňásek, V. Maňásek: Psychologické aspekty nitrozilní léčby v onkologii a tolerance dlouhodobých žilních vstupů • A. Konieczna, V. Novakova, J. Medalova, S. Erceg, M. Klabusay: Thiazolidinediones Regulate the Level of ABC Transporters Expression on Lung Cancer Cells

**Kazuistiky:** M. Gottvaldová, H. Jedličková, A. Poprach, V. Vašků: Případ pozdně diagnostikovaného akrolentiginózního melanomu • J. Kopecký, O. Kubeček, F. Gabalec, P. Hoffmann, I. Sviliás: Možná úskalí léčby ipilimumabem u maligního melanomu

**Aktuality v onkologii:** F. Novák, E. Meisnerová: Domácí parenterální výživa v onkologii: Díl 6 – Síť center domácí parenterální výživy a péče o onkologické pacienty

# FLEXIBILNÍ POUŽITÍ VE SCHVÁLENÝCH INDIKACÍCH<sup>1</sup>

Přesvědčivé výsledky  
u vhodných pacientů  
s diabetes mellitus 2. typu<sup>1</sup>

**Janumet**<sup>®</sup>  
(sitagliptinum/metformini hydrochloridum)

Kardiovaskulární  
bezpečnost sitagliptinu  
potvrzena studií **TECOS**.<sup>2</sup>



## Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Janumet® 50 mg/850 mg a 50 mg/1 000 mg potahované tablety** (50 mg sitagliptinum a 850 nebo 1 000 mg metformini hydrochloridum v jedné tabletě).

**Terapeutické indikace:** Spolu s dietními a režimovými opatřeními ke kontrole glykémie u dospělých pacientů s DM 2, kteří nejsou adekvátně kompenzováni pomocí dietních a režimových opatření a maximální tolerovanou dávkou samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací sitagliptin a metformin v jednotlivých tabletách. Janumet je též indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) nebo v kombinaci s thiazolidindionem (TZD) spolu s dietními a režimovými opatřeními, pokud maximální tolerovaná dávka metforminu a sulfonylurey nebo TZD neposkytuje adekvátní kontrolu glykémie. Janumet je též indikován v kombinaci s inzulínem jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulínu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykémie. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; diabetická ketoacidóza, diabetické prekóma; středně těžká nebo těžká porucha funkce ledvin; akutní stavy, které mohou narušit renální funkce; akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii; poškození jater; akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus; kojení. **Dávkování a způsob podání:** 2x denně p.o. v průběhu jídla. Obvyklá zahajovací dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně plus již užívanou dávku metforminu. Pokud je Janumet užíván v kombinaci se SU nebo inzulínem, může být potřebná dávka SU nebo inzulínu nižší, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U pacientů s mírným poškozením ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů ve věku nad 75 let je nutná opatrnost. Bezpečnost a účinnost přípravku Janumet u dětí a dospívajících od narození do 18 let nebyla stanovena. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Při podezření na závažnou hypersenzitivní reakci na sitagliptin přerušete podávání přípravku Janumet. V peregistračním období byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, musí být přípravek Janumet a jiné potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysazeny. Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace v důsledku kumulace metforminu. V případě výskytu jakéhokoliv typu acidózy je třeba podávání přípravku Janumet ihned přerušit a zahájit vhodná korektivní opatření. V průběhu léčby je třeba pravidelně sledovat sérové koncentrace kreatininu. Přípravek Janumet je třeba vysadit 48 hodin před elektivním chirurgickým zákrokem za použití celkové, subarachnoidální nebo epidurální anestezie. Janumet by neměl být nasazen dříve než 48 hodin po zákroku a pouze po ověření normální funkce ledvin. Janumet se musí vysadit před nebo v době vyšetření pomocí kontrastních látek s obsahem jódu a znovu nasadit 48 hodin po vyšetření a pouze po ověření normální funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Sitagliptin – riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými je nízké. Metformin – pití alkoholu musí být vyloučeno. Doporučuje se pečlivé monitorování glykemické kontroly, pokud se souběžně podávají kationtové léčivé přípravky, které se eliminují renální tubulární sekrecí. Je třeba provádět častější kontroly krevní glukózy při léčbě glukokortikoidy, diuretiky, beta-2-agonisty a ACE inhibitory. **Těhotenství a kojení:** Janumet se nesmí podávat v průběhu těhotenství ani kojení. **Nežádoucí účinky:** S přípravkem Janumet tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, ale byla prokázána jeho bioekvivalence se sitagliptinem a metforminem podávanými současně. Nejčastěji hlášenými NÚ byly nauzea, zvracení, flatulence, zácpa, bolest hlavy a sucho v ústech. Hypoglykémie byla hlášena v kombinaci se SU a inzulínem. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa): reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe, intersticiální plicní nemoc, angioedém, vyrážka, kopřivka, kožní vaskulitida a exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu, pankreatitida, artralgie, myalgie, bolesti v končetinách a zádech, zhoršení renálních funkcí, včetně akutního selhání ledvin, pruritus, bulózní pemfigoid a artropatie.\* **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že při použití sitagliptinu byly hlášeny případy závratí a somnolence. Pacienti mají být upozorněni na možnost hypoglykémie při kombinaci se SU či inzulínem. **Druh obalu a velikost balení:** Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). V ČR je k dispozici balení po 56 a 196 potahovaných tabletách. **Uchovávání:** Neuchovejte při teplotě nad 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Reg. čísla:** EU/1/08/455/001–22. **Poslední revize textu:** 25. 6. 2015.

\* Všimněte si, prosím, změn v informacích o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

**Reference:** 1. SPC Janumet. 2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [published online ahead of print June 8, 2015]. *N Engl J Med*. 2015;1–11. doi:10.1056/NEJMoa1501352.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2015. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com  
www.msd.cz

11-2016-DIAB-1165685-0000

# Medialogy 1. LF UK: Dostanou v Česku šanci metody alternativní medicíny?

Alternativní medicína je termín, který se vžil pro vše, co nesplňuje základní kritéria klasické západní medicíny. Zahrnuje metody od akupunktury, aromaterapie přes fytoterapii, homeopatii, léčbu kovy, drahokamy, barvami, až po psychotroniku, reflexní terapii, tradiční čínskou medicínu atd. Názor na alternativní metody českou odbornou veřejnost do jisté míry rozděluje.

„Alternativní medicína v Čechách“ – tak zněl název dalšího dílu diskusního pořadu 1. lékařské fakulty UK v Praze (1. LF UK) „Medialogy“, který se konal 10. listopadu. Hlavními referujícími byli děkan 1. LF UK prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., ředitel Fakultní nemocnice Hradec Králové prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D., a psychiatr a pedagog z Ústavu všeobecného lékařství 1. LF UK MUDr. Radkin Honzák, CSc. Zveřejňujeme některé podstatné pasáže z jejich vystoupení, jakož i výňatky z některých dalších diskusních příspěvků.

## Mnozí pacienti jen chtějí lidský přístup

Prof. Šedo shrnul největší riziko využívání metod alternativní medicíny – mohou pacienta odvést od lékařské pomoci, kterou v daném okamžiku opravdu potřebuje, a to jak z hlediska diagnózy, tak i léčby. Léčitel by v žádném případě neměl být tím prvním, na koho se nemocný obrátí. „Lékař by měl nejdříve vyloučit, že nemocný netrpí závažnou chorobou. Vztah mezi pacientem a lékařem má dvě strany, ale v tomto vztahu má odpovědnost lékař. Na něm je, aby nemocnému vysvětlil a přesvědčil ho o tom, co je pro jeho uzdravení nejlepší,“ konstatoval děkan.

Některé statistiky uvádějí, že minimálně 30 % (ty odvážnější dokonce tvrdí, že až 60 %) lidí, kteří vyhledávají lékaře, jeho odbornou pomoc fakticky nepotřebují. „Za jejich potížemi se mnohdy skrývají různé neurozy či jiné psychosomatické potíže a více než polykat léky potřebují komunikaci a lidský přístup. A když jim ho neposkytne lékař, vyhledávají pomoc u léčitelů,“ míní prof. Šedo.

Na kvalitní komunikaci mezi lékařem a pacientem podle něho musejí pracovat již lékařské fakulty. Studenty musejí učit a vysvětlovat jim, že pro léčbu je důležitá nejen správnost metod, ale i vztah k pacientovi. „Pro mediky je nejdůležitější osobní příklad jejich učitelů. Při výuce v nemocnici by měli vidět, že je přirozené, že lékař s nemocným jedná trpělivě, protože je kvůli své nemoci v nevýhodné situaci,“ uvedl děkan a doplnil, že 1. LF uvažuje o rozšíření výuky o komunikační trénink v simulovaných ordinacích.

## Nezbytný psychosomatický přístup

MUDr. Honzák konstatoval, že vidí chybu v tom, že v medicíně stále přetrvává Descartův postoj, tedy aby se na člověka dívala jako na mechanický stroj a „duši ponechala církvi“. „Emoce jsou však v podstatě řídicí systémy a přitom právě emoce klasická medicína vynechává,“ řekl MUDr. Honzák. A dodal, že ještě v roce 1982 byla psychosomatika nazývána „reakční pavědou“, ale od letošního roku se prosadila jako samostatný nastavbový obor. Podle něj je nutné rozšířit pohled klasické medicíny a brát v úvahu hlediska psychosociální a spirituální.

„Vědecká medicína se dopouští chyb, které způsobují, že část nemocných vyhledává alternativní řešení. Je tady řada lidí, kteří objektivně mají obtíže, ale nemají žádnou prokázanou chorobu. Jde o pacienty s „funkčními“ obtížemi = somatizací = MUS (Medically Unexplained Symptoms), kteří tvoří až čtvrtinu klientely praktických lékařů, kteří si s nimi nevědí rady a posílají je od čerta k ďáblu. Na lékařských fa-

kultách a v postgraduálním vzdělávání by se tedy určitě měl vyučovat psychosomatický přístup,“ míní Radkin Honzák.

## Prof. Prymula: Nic není černobílé

Pojem alternativní medicína podle Romana Prymuly postupně získal univerzální nádech pejorativnosti. Všem do této kategorie zařazovaným metodám připadlo adjektivum nevědecké, bez existence reálných důkazů účinnosti.

„Jistě není možné do jednoho hrubého pytle vložit vše, i já jsem odpůrcem celé škály různých postupů včetně například homeopatie. V takzvané tradičních medicínách některých starých národů se však snažím hledat určité ratió. Nedovedu si představit, že by se stovky a tisíce let vyvíjel systém, kde by nic nefungovalo. Nic není černobílé. Měli bychom ze všech systémů využívat to pozitivní, tedy to, co jsme schopni medicínsky prokázat. Například tradiční čínská medicína jistě nikdy nevytlačí medicínu západní, může však být doplňkovou alternativou v dobrém slova smyslu tam, kde západní medicína selhává a východní má prokazatelný efekt,“ řekl ředitel hradecké „fakultky“, kde v současné době vzniklo Česko-čínské centrum tradiční čínské medicíny (TCM), jehož koncepce spočívá v hledání diagnostické a terapeutické spolupráce tradiční čínské a moderní západní medicíny.

## Když lékař nemá čas na komunikaci

Všichni tři protagonisté diskuse se shodli v tom, že pacienta mnohdy vhná „do náruče“ všelijakých léčitelů prostý fakt, že na něj lékař jedno-



Tradičním místem konání Medialogů je děkanát 1. lékařské fakulty.

Foto: archiv 1. LF UK

duše nemá čas. „Může to mít objektivní důvod, ale může jít ze strany lékaře jen o nedostatek trpělivosti a ochoty vysvětlovat, o jakou chorobu jde, jak by se měla léčit atd. Pacient bez medicínského vzdělání je lékaři vydán ‚napospas‘, a pokud mu nedůvěřuje, raději časem vyhledá léčitele, který mu nabídne jednodušší řešení a hlavně mu věnuje dostatek času,“ řekl prof. Šedo. Prof. Prymula jednoznačně potvrdil důležitost pacientova pozitivního pocitu, že je s lékařem v interakčním vztahu.

Legislativní náměstkyně ministra zdravotnictví a odborná asistentka Ústavu veřejného zdravotnictví a medicínského práva I. LF UK JUDr. Lenka Teska Arnoštová, Ph.D., obdobně soudí, že „lidoví léčitelé do jisté míry zaplňují mezeru v komunikaci mezi lékaři a pacienty. V mnoha případech dodávají pacientům psychickou podporu, což lékaři často nestihají.“ Problém vidí také v nedostatečné zdravotní gramotnosti českého obyvatelstva.

Podle R. Honzáka se v klasické medicíně projevuje „verneovský přístup“ k řešení problému – zkrátka „technika to spraví“. Málokdy se mluví o tom, jak se lidské tělo hojí a uzdravuje samo. MUDr. Honzák také upozornil, že o vztahu lékař-pacient je i terapie prostřednictvím placebo efektu. „Je chybou předpokládat, že člověk je racionální bytost. Vědomého je v naší psychické práci

s bídou jedno procento. Spousta věcí je automaticky iracionálních, projevuje se intuice, signály z podvědomí, emoce,“ konstatoval psychiatr.

#### Jednoznačné stanovisko ČLS JEP

Odmítavý, resp. velmi rezervovaný postoj ČLS JEP k alternativním medicínským metodám na Medialozích tlumočil předseda této největší dobrovolné lékařské korporace prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA. Podle stanoviska ČLS JEP lékařská věda disponuje dostatečnými znalostmi a metodikami, aby mohla spolehlivě posoudit účinnost jednotlivých metod alternativní medicíny a podle výsledku je odmítnout v léčbě příčin onemocnění, pokud nebudou mít jinou než nespecifickou účinnost. Jejich využití při komplementární terapii (záměrné využívání placebového účinku) je nutno pečlivě zvažovat. Za šarlatánské metody označila ČLS JEP například scientologii, naturopatii, psychickou chirurgii filipínského typu, aromaterapii či léčbu dotykem, kovy a drahokamy, živou vodou, talismany nebo barvami. Kompletní stanovisko společnosti lze nalézt na adrese: <http://www.cls.cz/stanovisko-k-alternativni-medicine>.

#### Šarlatáni jsou nepostižitelní

Ministerstvo zdravotnictví ČR eviduje stížnosti na léčitele. V některých z desítek stíž-

ností jsou popsány případy až bizarních léčitelových metod, které nemocnému nejenže nepomohly, ale přímo mu uškodily, a to většinou proto, že pacient se spoléhal na léčitele a nevyhledal odpovídající lékařskou péči. Úkolem speciální e-mailové schránky, kam stížnosti na léčitele přicházejí, je, aby si MZ udělalo základní představu o problematice a fungování léčitelů.

JUDr. Teska Arnoštová upozornila, že „šarlatáni“ jsou v českém právním řádu téměř nepostižitelní. Pro případný právní spor nemá žalobce důkazy, neboť léčitelé – na rozdíl od zdravotníků – si nevedou o „léčbě“ dokumentaci. Soudní spory pro ublížení na zdraví léčitелеm jsou ojedinělé a v podstatě se nedají vyhrát – na straně žalobce je totiž dokázat, že mu léčitel ublížil.

Podle L. Tesky Arnoštové by mohla být určitou cestou k nápravě úprava českého právního řádu, který se týká lidového léčitelství. Mělo by v něm být definováno, které metody a postupy jsou nepřipustné, a léčitelé by měli mít povinnost vést o svých klientech podrobnou dokumentaci a také odvádět daně. O postoji a případných úpravách právního řádu diskutuje ministerstvo zdravotnictví mimo jiné i s Českou lékařskou komorou a ČLS JEP.

HECH, MF, TOP

## Jak omezit střety zájmů ve zdravotnictví?

„Neplech, oslabujících důvěru v lékaře a ve zdravotnictví, je u nás k vidění hojnost, ale přesto se zdravotnictví stále ještě těší důvěře veřejnosti. Zvykli jsme si na různé formy korupce, na špatně nastavené regulace a motivace deformující chování lékařů, na velkorysý nakládání s veřejnými penězi, na poptávku po známých a pozicích kulichů. Pasivita veřejnosti se zdá dávat za pravdu nečinnosti politiků, ale zdravotnictví zatím tiše eroduje zevnitř. Pokles jeho atraktivitu se projevuje v kvalitě a počtu lidí, kteří s ním spojují nebo chtějí spojit své profesní životy; není to tak dávno, co krajem znělo ‚Náš exodus, váš exitus‘. Jedeme samospádem a na termín budičku navrhují vypsát kurzovou sázku.“

Slovy uvedenými v perexu (neboli ve zvýrazněném úvodu článku) avizoval předseda sdružení Občan MUDr. Pavel Vepřek téma posledního letošního pokračování diskusního cyklu „Dialogem k reformě“, které se konalo 9. prosince v Národohospodářském ústavu Akademie věd v Praze. Toto téma znělo „Jak omezit střety zájmů ve zdravotnictví?“. P. Vepřek zdůvodnil jeho výběr tímto konstatováním: „Nedůvěra ve zdravotnictví nahloďává duševní rovnováhu společnosti a podporuje ‚blbou náladu‘. Za ztrátu důvěry platíme zdravím, časem a penězi.“

#### David Ondráčka

Úvodním referujícím byl ředitel české pobočky Transparency International David Ondráčka, M. A. Ve zdravotnictví je podle jeho slov tak mnoho hráčů, že logicky musí docházet ke střetům zájmů, a to nejen zájmů ekonomických. Je podle něho zcela evidentní, že v posledních letech nastává méně střetových situací přímo ve zdravotnických činnostech, zůstávají však nadále zejména v servisních oborech, jako jsou například úklidové služby či praní prádla, ale

také ve stavebních pracích pro zdravotnictví a dalších objednávaných činnostech.

D. Ondráčka dále upozornil, že dost problematická je stále oblast využitelnosti a využívání zdravotnické techniky, zejména nákladných přístrojů. „Často v těchto záležitostech registrujeme nejrůznější tlaky a lobby regionálních politiků, kteří například chtějí právě pro svoji místní nemocnici získat špičkové vybavení bez ohledu na jeho reálnou využitelnost,“ řekl.

#### MUDr. Lukáš Velev

Střety zájmů zorným úhlem zdravotnického manažera přiblížil MUDr. Lukáš Velev, MHA, ředitel Nemocnice Jihlava, p. o. Hlavním důvodem a zdrojem konfliktu v českém zdravotnictví je podle něho disproporce mezi povinnostmi poskytovat služby na náležité odborné úrovni a ekonomickými možnostmi systému.

Zmínil se také o problematice veřejných zakázek – konflikt v této sféře je dán i tím, že úspory, kterých zde nemocnice dosáhne, jdou za zdravotními pojišťovnami, případně za státem. Jednoduše řečeno, nemocnice mají při zadává-

ní otevřených zakázek nemalé náklady, avšak z případně generovaných úspor nic nemají.

#### Mgr. Jakub Dvořáček

Za potenciální zdroj střetu zájmů bývá považována i interakce mezi farmaceutickým průmyslem a odbornou medicínskou sférou – na toto téma mluvil výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) Mgr. Jakub Dvořáček, MHA. Zdůraznil, že spolupráce farmaprůmyslu s lékaři je základním kamenem na cestě k inovaci terapeutických metod. Průmysl je při vývoji a hodnocení léků na tuto součinnost odkázán naprosto bezpodmínečně. V této souvislosti upozornil ředitel AIFP na aktuální celoevropskou iniciativu „Transparentní spolupráce“, která si klade za cíl zveřejňováním zprůhlednit a objasnit zejména placené vztahy mezi odborníky a farmaceutickými firmami.

J. Dvořáček také informoval o variabilitě právních forem „transparentních směrnic“. Zatímco například v USA je tato povinnost zakotvena přímo v legislativě, u nás zatím převažuje praxe závazných „etických kodexů“.

JH, TOP

# NutriCHEQ identifikuje výživová rizika dětí

„Výživa patří k nejdůležitějším faktorům zevního prostředí, které ovlivňují zdravotní stav člověka. Nutriční návyky se formují v časném věku a příjem živin ovlivňuje metabolické reakce v rámci nutričního programování. Nutriční potřeby se v časném věku dítěte rychle mění. Nedostatečný nebo nadbytečný příjem energie či jednotlivých živin se fixují do metabolických procesů nejen k možným bezprostředním změnám stavu zdraví, ale i ke změnám dlouhodobým, jež se projeví později se rozvinuvším onemocněním.“

Výrok, kterým je uveden tento článek, patří MUDr. Petru Tláškalovi, CSc., který jím 26. listopadu zahájil tiskovou konferenci k projektu NutriCHEQ.

MUDr. Tláškal je předsedou Společnosti pro výživu, vedoucím studie Nutriční návyky a stav výživy dětí časného věku.

## Klinické ověření v Irsku

Program NutriCHEQ pomáhá pediatrům i rodičům zjistit, zda je výživa dítěte v pořádku, je to nástroj, který pomůže praktickým pediatrům rychle rozeznat rizikové dítě. NutriCHEQ byl vytvořen ve Velké Británii a Irsku. Tento program identifikuje výživově rizikové oblasti. Byl klinicky ověřován na 370 irských batolatech, v České republice na 130 batolatech a plně se osvědčil. Vzhledem k tomu, že česká studie Stav výživy a nutriční návyky dětí časného věku odhalila nedostatky ve stravě nejmenších dětí, rozhodli se odborníci uvést NutriCHEQ i do ČR.

## Co odhalila česká studie

Na přelomu let 2013 a 2014 proběhla studie Stav výživy a nutriční návyky dětí časného věku, jejímž cílem bylo zhodnotit nutriční návyky a stav výživy zdravých dětí kojeneckého a batolecího věku se zaměřením na prevenci rozvoje nemocí vznikajících na podkladě neadekvátních způsobů výživy.

Děti do studie byly vybrány ze čtyř oblastí České republiky, a to Praha, Kutná Hora, Ostrava a Plzeň, ve čtyřech věkových skupinách (A 6–11, B 12–17, C 18–23, D 24–35 měsíců).

Děti byly sledovány od listopadu 2013 do února 2014. Kritériem výběru byl dobrý zdravotní stav a fyziologický vývoj dítěte. Hodnoceny byly obecné údaje, stravovací zvyklosti, kompletní třídní jídelníček dětí, ve skupině A a D bylo provedeno vyšetření krve a moči. Celkem bylo vyšetřeno 823 dětí, z toho 214 ve skupině A (u 100 dětí byl proveden odběr krve), 198 ve skupině B, 195 ve skupině C a 216 ve skupině D (103 odběrů krve).

„Prvních 1000 dní života dítěte je klíčových pro jeho dobré zdraví v dospělém věku. V rámci studie jsme zjistili, že v důsledku nevhodné stravy přijímají česká batolata nedostatek nebo nadbytek některých živin,“ upozornil MUDr. Tláškal. Konstatoval, že ve všech věkových skupinách byl zjišťován vyšší příjem sodíku, v přepočtu byl zaznamenán vyšší příjem kuchyňské soli (výjimkou byly kojene děti).

„U 10 % dětí ve skupině A byl příjem železa ve stravě nižší než 36 % doporučené dávky. Nižšímu příjmu železa odpovídaly i laboratorní ná-



Foto: Profimedia

lezy. Ve skupině A jsme našli 10,6 % chudokrevných dětí. Nejčastější příčinou anémie je opožděné zařazování nemléčné stravy do jídelníčku kojeneckých dětí,“ uvedl MUDr. Tláškal.

Se zvyšujícím se věkem dětí se snižovala konzumace mléka a mléčných výrobků a ve skupině D bylo zaznamenáno 36 % dětí s nižším příjmem vápníku, než odpovídá doporučením. „U 62 % batolat byl také zjištěn nedostatečný příjem vitamínu D. Odpovídala tomu i laboratorní vyšetření. U 45 % dětí skupiny D byl zjišťován nižší příjem vitamínu E, u 50 % dětí v této skupině byl nižší příjem vitamínu B1 (thiaminu). Dále se vyskytovaly často deficity u vitamínu A a zvláště kyseliny listové. Přibližně 15 % dětí ve všech věkových skupinách mělo nižší konzumaci vitamínu C,“ řekl MUDr. Tláškal.

Hodnocené děti byly v průměru kojeny 10,4 měsíce. V jednom roce života bylo kojeno 38 % dětí, čtvrtina dětí byla kojena ve věku 12–17 měsíců, 10 % dětí bylo kojeno ve věku 18–23 měsíců, ve dvou letech to bylo 7,4 %, po druhém roce života bylo kojeno ještě 2,8 % dětí. Mateřské mléko ani jeho náhrady nedostávalo ve skupině D (24–36 měsíců) 26 % dětí. Průměrná konzumace mléčných výrobků tvořila ve skupině A 33g/dítě/den, ve skupině D 56g/dítě/den. Ve skupině A tvoří 81 % těchto výrobků jogurt, ve skupině D to bylo 50 %.

„Ze zatím zhodnocených výsledků vyplývá, že až na snižující se konzumaci mléka, zvláště významnou v batolecím věku, je příjem mléka relativně vyvážený. Dále se ukazuje, že konzumace zeleniny ani ovoce se se zvyšujícím věkem prakticky nezvyšuje,“ uvedl MUDr. Tláškal.

Obiloviny konzumovaly děti ve věku 6–11 měsíců v množství 89 g/dítě/den, z toho

kaše tvořily 64 %, druhou nejčastější kategorií bylo sladké pečivo a sušenky. U dětí 24–35 měsíců konzumovaly děti průměrně 118 g/dítě/den, kaše tvořily 68 %. Druhou nejčastější kategorií bylo rovněž sladké pečivo a sušenky (14 %). Chléb i ostatní pečivo tvořilo jen 4 % objemu.

Co se týče masa, konzumovaly děti ze skupiny A z 67 % maso kuřecí, 13 % králičí, 1,8 % ryby. Ve skupině čtvrté (D) kuřecí maso konzumovalo 44 % dětí, králičí 10 %, ryby 7 %. V této skupině však tvořily 19 % z celkového příjmu masa uzeniny (párky, salámy)!

## Jak NutriCHEQ pomáhá

„Výsledky české studie prokázaly, že časné výživě je nutné se trvale věnovat. Nutriční návyky se časem fixují nejen do psychiky, ale i do metabolických procesů dítěte. Ukazuje se, že některá doporučení k výživě dětí časného věku by se měla více prosazovat do praktického způsobu života,“ zdůraznil MUDr. Tláškal. Proto se k nám čeští odborníci rozhodli adaptovat program NutriCHEQ.

„Díky tomuto novému nástroji praktičtí pediatři zjistí, na které oblasti ve výživě se u určitého dítěte musejí zaměřit, a rodiče získají individuálně přizpůsobená doporučení a informace, které se týkají rizik u jejich dětí,“ uvedla MUDr. Natálie Szitányi, praktická pediatřička a dětská gastroenteroložka. Vysvětlila, jak se NutriCHEQ používá – rodiče vyplní jednoduchý dotazník, který pediatr vyhodnotí. Uvedla také, že informace jsou rozděleny do 16 okruhů. Patnáct z nich je zaměřeno na nejčastější potíže ve stravování batolat, šestnáctí okruh nazvaný Jak stravovat moje batole dostává rodič automaticky v podobě brožury. Rodič si tedy od pediatra odnáší brožuru a v ní vyznačené okruhy, které se týkají právě jeho dítěte. Podrobnosti si pak může nastudovat on-line na webu [www.1000dni.cz/nutricheq](http://www.1000dni.cz/nutricheq).

Lékaři, kteří program NutriCHEQ v České republice připravovali, doporučují jeho zařazení do standardní 18měsíční prohlídky. Lze ho však využít kdykoli mezi 1. a 3. rokem dítěte. Do praxe byl program uveden v září 2015 a školením na jeho použití prošlo dosud cca 250 lékařů. Do konce letošního roku bude s NutriCHEQ seznámeno 450 pediatrů, což je přibližně čtvrtina všech českých praktických lékařů pro děti a dorost.

Program byl v ČR zaveden díky iniciativě 1000 dní, grantu MZ ČR a za podpory Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP a Společnosti pro výživu.





## PORADNA

Všeobecné zdravotní  
pojišťovny ČR

Všeobecná zdravotní pojišťovna má zájem o maximálně korektní vztahy se smluvními partnery. Rozhodla se proto čas od času přicházet s konkrétními radami pro praxi. Podrobnější informace najdete na [www.vzp.cz](http://www.vzp.cz).

# Úhrada zdravotních služeb v pobytových zařízeních sociálních služeb

Základní podmínkou pro úhradu zdravotních služeb poskytnutých pojištěncům VZP v pobytových zařízeních sociálních služeb (PZSS) je existence zvláštní smlouvy těchto zařízení s VZP.

Zdravotní pojišťovna zvláštní smlouvu uzavře, pokud o to poskytovatel sociálních služeb požádá a současně prokáže, že ošetrovatelskou péčí budou poskytovat jeho zdravotničtí pracovníci, kteří jsou způsobilí k výkonu zdravotnického povolání.

Ošetrovatelská péče v pobytových zařízeních sociálních služeb může být hrazena pouze pokud je poskytována **na základě ordinace ošetřujícího lékaře** a za splnění podmínek, které pro jednotlivé výkony stanoví seznam zdravotních výkonů.

### Základní pravidla pro vystavení dokladu 06/ORP

Doklad 06/ORP vystavuje vždy a pouze indikující lékař maximálně jedenkrát za 3 měsíce. Na dokladu musí být jednoznačně specifikována objednávka hrazené zdravotní služby. Indikována a k realizaci přijímána může být jen taková objednávka zdravotní péče, která je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Činnosti související s pobytem, hygienou, stravováním, aktivizací pacienta, pomocí při zvládnutí běžných úkonů při péči o vlastní osobu, včetně dohledu nad dodržováním léčebného režimu, nepatří mezi hrazené zdravotní služby bez ohledu na fakt, že je provádí kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

Pokud PZSS převezme doklad vyplněný a specifikovaný neúplně a nejednoznačně, vystavuje se riziku, že veškerá k úhradě vykázaná péče může být v případě kontroly ze strany plátce odmítnuta.

### Zdravotnická dokumentace v PZSS

Zdravotnická dokumentace obsahuje záznamy o poskytnutých zdravotních službách a musí být vždy oddělena od další dokumentace o poskytovaných sociálních službách.

Zápis do zdravotnické dokumentace provede bezodkladně příslušně kvalifikovaný zdravotnický pracovník, který hrazenou službu pacientovi poskytl. Jestliže zápis pořídí jiný zdravotnický pracovník, musí být vždy uvedeno, kdo zdravotní péči skutečně poskytl. Jinak není zápis považován za správný a úplný a zdravotní



MUDr. Zdeňka Salcman Kučerová, MBA,  
ředitelka Odboru kontroly a revize  
zdravotní péče

péči nelze vykázat k úhradě z veřejného zdravotního pojištění.

Ze záznamů ve zdravotnické dokumentaci musí vyplývat, že k úhradě byla vykázaná jen péče jednoznačně indikovaná lékařem a přísně v rozsahu této indikace. Zdravotní péče poskytnutá bez indikace nebo nad rámec indikovaného rozsahu je péčí z veřejného zdravotního pojištění nehrazenou.

Pokud jsou všechny činnosti a úkony zdravotnického personálu bez ohledu na jejich úhradu součástí jedné ošetrovatelské dokumentace, musí být ze záznamů také zřejmé, která péče byla poskytnuta jako zdravotní služba vykázaná následně k úhradě z veřejného zdravotního pojištění a která jako klientem placená zdravotní služba.

Při kontrole předkládá PZSS revizním zaměstnancům pojišťovny i seznam kvalifikovaných zdravotnických pracovníků, kteří průkazně poskytovali a dokumentovali zdravotní péči v šetřeném období tak, aby mohl být objektivizován rozsah nároku na úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

### Indikace výkonu 06613 a jeho vykázaní k úhradě

Výkon s kódem 06613 Ošetrovatelská intervence lze indikovat a následně vykázat k úhradě v těchto případech:

- k provedení časově omezené léčebné rehabilitační péče, resp. rehabilitačního ošetrovatelství (max. na dobu 3 měsíců) např. po úrazech, CMP;
- k přechodnému měření fyziologických funkcí (v dokumentaci lékaře musí být relevantní zdravotní důvod);
- k aplikaci inzulínu s.c. inzulínovým perem, popř. pumpou, při selhání nácviku a jen výjimečně;
- k podání léků per os, vždy jen tam, kde ze závažných zdravotních důvodů indikující lékař rozhodne o takové aplikaci léčivého přípravku kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem.

Výkon s kódem 06613 je možné vykázat k úhradě jen tehdy, pokud ze zdravotnické dokumentace prokazatelně plyne, že byla naplněna jeho časová dispozice 10 minut.

Jako výkon 06613 Ošetrovatelská intervence **nelze** vykázat k úhradě z veřejného zdravotního pojištění například:

- nutriční screening;
- bazální či somatickou vestibulární stimulaci;
- dohled nad pacientovým dietním režimem;
- somatickou stimulaci dlouhodobých paměťových drah;
- terapeutickou koupel dle konceptu Bobatha s výměnou inkontinenčních pomůcek;
- kontrolu polohy pacienta a spánku;
- aktivizaci pacienta v podobě vysazování, běžného polohování, dohledu a pomoci při chůzi v chodítku či o berlích, doprovodu na WC či do koupelny apod.;
- ošetřování kožních lézí biolampou (je vykazováno jako výkon 06635 – Vyšetření stavu pacienta přístrojovou technikou, ošetření kožních lézí přístrojovou technikou).

Pokud má PZSS uzavřenu zvláštní smlouvu, nemůže být současně vykazována péče v odbornosti 913 (všeobecná sestra v sociálních službách) a 925 (sestra domácí zdravotní péče). Ošetrovatelská péče v podobě výkonů domácí zdravotní péče může být indikována a vykazována k úhradě jen v případě, že PZSS nemá zvláštní smlouvu s pojišťovnou.

# AČMN: Začíná to rušením interních oddělení, bez nichž ale nemocnice nemohou řádně fungovat

Asociace českých a moravských nemocnic (AČMN) vytrvale upozorňuje na zhoršující se personální situaci nemocnic, která již omezuje činnost a ohrožuje péči o pacienty. Aktuálně asociace zveřejnila na svém webu nejen text identifikující příčiny tohoto negativního stavu, ale i výběr mediálních informací o již zaznamenaných důsledcích.

Úvodní text AČMN uvádí: „Hlavní příčinou jsou trvale nízké úhrady zdravotních pojišťoven za poskytnutou péči. Od roku 2008 byly úhrady nemocnicím i nominálně zmrazeny. Úhradová vyhláška na rok 2013 dokonce nominální úhrady snížila na 98 procent. Reálné úhrady snížila kumulovaná inflace, která za toto období dosáhla téměř 20 procent. Nemocnice současně finančně devastovalo opakované zvýšení DPH nebo faktická devalvace koruny prováděná ČNB.

Úhradová vyhláška ministra Holcáta na rok 2014 sice nominálně zvýšila úhrady o 5 procent, avšak vlivem použitých koeficientů skutečná úhrada vzrostla maximálně na 3–4 procenta. Zvýšení bylo použito na krytí dluhů nemocnic z předchozího období. Na zvýšení platů nebylo.

Úhradová vyhláška ministra Němečka na rok 2015 nominálně zvýšila úhrady o 3 procenta, avšak opětovně použitými koeficienty řadě nemocnic vzrostla jen o 2 procenta a i méně. Toto zvýšení úhrad bylo nedostatečné i pro pouze pětiprocentní zvýšení mezd, slíbené vládou. Dvě třetiny nemocnic AČMN zvýšily mzdy o méně než 5 procent a některé je nemohly zvýšit vůbec.

Další úhradová vyhláška ministra Němečka na rok 2016 má zvýšit úhrady o 3 procenta. Protože nebyly použity koeficienty snižující úhrady, většina nemocnic by mohla mzdy zvýšit o slíbených 5 procent, kdyby nedala nic na zlepšení péče o pacienty. Skutečná potřeba zvýšení

mezd jen pro tento rok by však byla minimálně dvojnásobná.

Jen zvyšování mezd každoročně cca o 10 procent po několik dalších let by mohlo personální krizi nemocnic zastavit. Znamenalo by to každoročně zvyšovat úhrady nemocnicím cca o 6 procent bez jakýchkoli snižujících koeficientů.

Pro rok 2016 by to znamenalo zvýšit úhrady nemocnicím o další cca 3 mld. Kč. Krizový štáb nemocnic, pacientů a odborů opakovaně upozornil ministra zdravotnictví a poté i předsedu vlády a oba místopředsedy vlády a předsedy koaličních stran, že zůstatky na účtech zdravotních pojišťoven k 31. 8. 2015 dosáhly 18 mld. Kč. Že každý měsíc je výběr pojistného o více než 1 další miliardu Kč vyšší než v roce 2014. Že by postačovalo zvýšit úhrady nemocnicím o 3 mld. Kč vybrané navíc jen do konce tohoto roku. Že na 18miliardový zůstatek na účtech zdravotních pojišťoven by se vůbec nemuselo sáhnout. Nestalo se nic.“

## Frýdlant ruší internu...

Výše uvedené se již podle AČMN v řadě zdravotnických zařízení projevuje. „Začíná to rušením interních oddělení, bez něhož žádná nemocnice nemůže dlouhodobě řádně fungovat. Dopady se řetěží a zasahují i nejbližší nemocnice,“ konstatuje asociace.

Jako první ve svém „screeningu zpráv o negativních dopadech“ uvádí AČMN informace

ČTK z 10. října a následně 5. listopadu o zrušení akutní lůžkové péče na interně ve frýdlantské nemocnici. „Nemocnice Frýdlant nepočítá s obnovením lůžek interního oddělení, která kvůli nedostatku lékařů od září přeměnila na lůžka následné péče. I po Novém roce zůstane ale zachován provoz akutní interní ambulance, která funguje od října díky dotaci 400 000 korun od kraje a obcí Frýdlantska,“ konstatuje ČTK v listopadu.

Aby ale mohla nepřetržitá interní ambulance ve Frýdlantu fungovat, musejí do ní dojíždět lékaři z Liberce. Nejbližší akutní lůžková péče na interně je tedy pro frýdlantské pacienty v 25 kilometrech vzdáleném Liberci. Například pro záchrannou službu to ale znamená, že je jen obtížně schopna dodržet zákonem stanovené dojezdové časy.

Mezitím již ale ČTK informuje že „... Krajská nemocnice v Liberci bude muset zřejmě uzavřít lůžkovou část svého kožního oddělení a umístit tam pacienty interny. Kvůli uzavření interního oddělení Nemocnice Frýdlant kapacita oddělení v největší krajské nemocnici naporu pacientů nestačí. Po jednání Ekonomické rady Libereckého kraje to řekl generální ředitel liberecké nemocnice MUDr. Luděk Nečesaný. Interna v Liberci má 84 lůžek a čtvrtinu z nich obsadili pacienti z Frýdlantska“.

## ... Semily jej následují

Další personální „rána“ v kraji Liberec padla v Semilech – 16. října bylo oznámeno, že i Městská nemocnice v Semilech přestane příští rok v lednu poskytovat akutní lůžkovou péči na interním oddělení. Nemá dost lékařů. Akutní interní lůžka budou nahrazena následnými. ČTK to řekla ředitelka nemocnice Ing. Alena Kuželová, MBA. V krátké době tak přijde Liberecký kraj z personálních příčin o druhou lůžkovou internu (konkrétně o 31 lůžek), od ledna 2016 ji tedy bude mít jen šest z osmi nemocnic v kraji. Nemocnice se podle ředitelky s personálními problémy potýká několik měsíců. Kvůli nedostatku lékařů byla na jaře měsíc a půl uzavřena i lůžková část chirurgie. Díky spolupráci s libereckou nemocnicí se podařilo oddělení znovu otevřít a stabilizovat. Semily by prý ale potřebovaly ještě ortopedy.

## V Sušici již hospodaří NEMOS

„Sušickou městskou nemocnici od října provozuje soukromá firma“, zní titulky další agenturní zprávy z října, která dále říká, že zdravotnická

**Personální problémy v městské nemocnici už se v Semilech dokonce staly důvodem „radniční revoluce“, neboli výměny starostky. „Prvořadým úkolem je uklidnit situaci v nemocnici, přesvědčit personál, aby nám dali důvěru a své výpovědi stáhli,“ řekla po svém zvolení nová starostka Lena Mlejnková.**

Foto: Archiv NsP Semily



skupina NEMOS, která provozuje a vlastní nemocnice a zdravotnická zařízení v Karlovarském kraji, od října provozuje nemocnici v Sušici na Klatovsku.

O pronájmu jediné nemocnice v Plzeňském kraji ve vlastnictví města rozhodlo jeho vedení. Hledáním silného partnera tak město řešilo především problém s nedostatkem lékařů, řekla ČTK místostarostka Ing. Věra Marešová. „Posledním impulsem byl nedostatek lékařů. Ta malá nemocnice, která nemá partnera, s nímž by mohla spolupracovat, nebyla schopná zajistit lékaře pro provoz,“ uvedla V. Marešová. Městu se na provozování nemocnice, kde je chirurgie, interna, mezioborová JIP, gynekologická a dětská péče a lůžka následné péče, přihlásilo několik zájemců.

### Hrozivý stav v Turnově...

Průkazným argumentem pro AČMN je prohlášení odborářů z Oblastní nemocnice Trutnov, a. s., kteří na celostátní poradě odborů 18. listopadu za přítomnosti předsedy vlády Mgr. Bohuslava Sobotky a ministra zdravotnictví MUDr. Svatopluka Němečka, MBA, oznámili, že nemocnici z personálních důvodů hrozí uzavření interního oddělení.

### ... ale i v pražském Motole

Ve stejný den, tedy 18. 11., si pro server Aktuálně.cz na nebezpečný nedostatek personálu údajně postěžoval také ředitel pražské Fakult-

ní nemocnice Motol JUDr. Ing. Miloslav Ludvík, MBA. „Největší průšvihy jsou sestry. Už roky platí pravidlo, že čím je nižší nezaměstnanost, tím je také méně sester. Ony ze zdravotnictví odcházejí jinam, a to hlavně kvůli nočním službám, které ženám vadí,“ řekl prý M. Ludvík. Nemocnice už proto podle něj seškrtila čtyřicet lůžek, další budou následovat. Jediným řešením je prý radikální zvýšení platů. „Osobně bych teď peníze potřeboval koncentrovat právě jen pro sestry,“ řekl ředitel uvedenému serveru.

### Přijde Děčín o lůžkovou pediatrii?

Zatím poslední zpráva o nemocniční personální krizi, kterou AČMN předkládá jako důkaz závažnosti nejen nynějšího, ale především budoucího stavu, je z kraje Ústí nad Labem, resp. z Děčína. Zpráva z 8. prosince, kterou asociace převzala z webu www.tribune.cz, uvádí, že od počátku příštího roku nebude v Krajské zdravotní, a. s., Nemocnici Děčín, o. z., fungovat lůžková část dětského oddělení, ale pouze dětský stacionář. Důvodem, proč dochází k uzavření lůžkové části, je kritický nedostatek lékařů, kteří v současném počtu nejsou schopni zajistit potřebné služby. Nejbližší nemocnice, která umožňuje hospitalizaci dětí, je Ústí nad Labem, zhruba 30 km od Děčína.

Otázkou ale je, zda ústecká nemocnice přijem dalších dětí z Děčína zvládne – problém může být s kapacitou. Podle zkušeností rodičů

z regionu je totiž již nyní ústecká pediatrie výrazně naplněná. Řada dětí tak může skončit například v nemocnici v České Lípě nebo v Lužické nemocnici v Rumburku.

„Od ledna přejde naše dětské oddělení pod dětskou kliniku v Ústí nad Labem a v Děčíně zůstane denní stacionář, který bude v provozu denně do půl čtvrté odpoledne. Jedná se ale o přechodné opatření. V provozu samozřejmě zůstane novorozenecké oddělení, tam se nic nemění,“ potvrdila Děčínskému deníku ředitelka děčínské nemocnice MUDr. Anna Briesťenská. Pokud by se nemocnici podařilo sehnat v prosinci potřebné pediatriy, k uzavření lůžkové části dětského oddělení by prý dojít nemuselo.

### AČMN nevaruje sama

Asociace českých a moravských nemocnic deklaruje, že v tomto varování před personálním bankrotem v akutní lůžkové péči se naprosto shoduje s ostatními nemocničními asociacemi, jakož i s Českou lékařskou komorou – jako důkaz podpory od stavovské organizace deklaruje bod č. 22 z usnesení sjezdu komory 21. a 22. listopadu v Brně: „Sjezd České lékařské komory vyzývá vládu České republiky, aby urgentně řešila problém personální devastace nemocnic. Ta pokročila tak daleko, že řada oddělení již není schopna poskytovat řádnou péči z důvodu nedostatku lékařů a sester.“

RED

## Poradna

# Co by měli pacienti vědět o pojištění „proti rakovině“?

*V říjnu jsme se zástupcem Pojišťovny VZP, a. s., probírali, jak funguje nové pojištění pro případ nádorového onemocnění Fénix (viz AM Review 22/2015). Ukázalo se, že lidé se zajímají i o pohled lékařů na možnost takového pojištění. Rozhodli jsme se proto k tématu ještě vrátit.*

**I když je jasné, že proti onemocnění se nedá pojistit, má takový pojistný produkt z pohledu lékaře smysl?** Pokud kdokoli onemocní tak závažnou chorobou, i když bude mít štěstí a nemoc bude diagnostikována v časném stadiu s potenciálem trvalého vyléčení, musí počítat s pracovní neschopností 3 až 6 měsíců. U pokročilejších stadií onemocnění je tento časový interval ještě delší, tj. 6 až 12 měsíců, a klient se tak může dostat do finanční tísně. To nakonec platí i ve všech případech nemoci s delší dobou léčby. Připojištění tohoto typu může pomoci překlenout toto období a umožnit tak pacientovi se soustředit pouze na průběh onkologické léčby.

**Pojištění Fénix znáte, konzultoval jste je s odborníky z PVZP. Co vás na něm nejvíc zaujalo?**

Pojištění je postaveno tak, aby si každý mohl najít variantu podle svých finančních možností, je tedy přístupné pro každého.

**Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí. Jaké ale jsou možnosti prevence? Prevenci můžeme rozdělit do několika kategorií. Primární prevence vychází z podpory zdravého životního stylu.**



MUDr. Igor Kiss, Ph.D.,  
náměstek pro léčebně  
preventivní péči, Masarykův  
onkologický ústav

Zásadou je nekouřit, mít pestrý a vyvážený jídelníček a dostatečnou pohybovou aktivitu. V rámci sekundární prevence garantuje stát preventivní prohlídky cestou praktického lékaře a dále pak screeningové programy sloužící k detekci nádorového onemocnění u pacientů v bezpříznakovém období nemoci.

**Můžete přiblížit pravidla sekundární prevence?** Jedná se o všeobecné preventivní prohlídky cestou praktického lékaře v intervalu každé 2 roky. Jejich obsah je definován vyhláškou ministerstva zdravotnictví č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách. Dále se jedná o mamární

screening pro nádory prsu, kolorektální screening k vyšetření tlustého střeva a konečníku a screening na nádory děložního čípku. Jsem přesvědčen, že stát a zdravotní péče u nás nabízí hodně možností, jak onemocnění detekovat v časném stadiu. Pokud by chtěl člověk pro sebe udělat ještě více, má možnost komerční preventivní onkologické prohlídky, tak jak to nabízí např. Masarykův onkologický ústav (<https://www.mou.cz/prevence-uvod/t3002>).

**Je na vině naše nedbalost, nebo nedostatečná informovanost?**

Do určité míry platí obě možnosti, ale v dnešní době už probíhá adresné zvaní klientů a je jasné vidět, že počet lidí, kteří se účastní screeningů, značně narůstá. Paradoxní je, že na garanční prohlídku s autem zajedeme bez diskusí každý, ale o své zdraví tolik nedbáme. Souvisí to také s tím, že na zdravotní péči má každý nárok bez ohledu na to, zda se o ně stará nebo ne.

**Jakou nejčastější chybu Češi dělají, pokud jde o onkologická onemocnění?**

Například kouření. Je prokázána souvislost s řadou nádorových chorob. Nejedná se jen o karcinom plic, ale i nádory dutiny ústní, jícnu, žaludku, ledvin a močového měchýře. Jsou věci, které člověk neovlivní, ale přestat kouřit může každý. O přístupu k pasivnímu kouření v naší zemi už vůbec nehovořím.

# MUDr. Josef Aul – cestovatel a orientalista

„Noc i koně i poušť mě znají, i meč i host i papír i pero.“ Tyto verše perského básníka al-Mutanabbího si vybral Josef Aul na svůj náhrobek v podolském hřbitově.

Když se Josef Aul, dítě z učitelké rodiny na Slánsku, v roce 1913 zapsal na pražskou lékařskou fakultu, netušil, jak dlouhá cesta k diplomu ho čeká. Jako medik nastoupil v červenci 1914 ve Štýrském Hradci vojenskou službu, která měla trvat tři měsíce. Koncem července však vypukla válka a Aul byl odvezen na ruskou frontu, kde byl později zajat a odvezen do zajateckého tábora v Ašchabádu v Turkestánu. Hlásil se tam jako medik, který chce být zařazen do zdravotnické služby. Nejprve musel ale dokázat před lékaři carské armády, že je studentem medicíny. Komise jeho znalosti ocenila a Aul, dosud jen s minimálním lékařským vzděláním, byl pověřen ošetřováním zajatců postižených úplavicí, cholerou, skvrnitým tyfem a neštovicemi.

Medicínské vzdělání mu poskytoval starší laskavý lékař, znalý místních zdravotních problémů v tehdy zaostalých zemích feudálního řádu a náboženských předsudků. Aul tak studoval „za pochodu“ a pronikal do základů klinické praxe v podmínkách subtropického podnebí i nedostatečné hygieny, kde ošetřoval nemocné postižené chorobami pro evropského lékaře téměř neznámými. Své povinnosti vykonával úspěšně a na koni i na velbloudu cestoval mezi několika zajateckými tábory.

## Z Buchary přes Bombaj až do Podolí

Po uzavření brest-litevského míru byli rakouští zajatci vraceni, aby mohli být znovu nasazeni na frontu. Aul však zůstal v Buchaře a podařilo se mu získat od posledního bucharského emíra povolení otevřít si lékařskou praxi na Muškátovém bazaru v centru města. Buchara byla tehdy střediskem islámské vzdělanosti, městem středověkých minaretů s exotickou atmosférou pohádek tisíce a jedné noci. Byla i srdcem feudálního emirátu, kde se běžně před emírovým palácem vykonávaly tresty bičováním, kamenováním a veřejné popravy.

Aul se naučil tádžickému i uzbeckému jazyku, zamiloval si persko-tádžickou poezii a přá-



MUDr. Josef Aul (4. 3. 1894 – 15. 7. 1956) a titulní strana jeho knihy.

Repro: archiv autora

telil se s místními literáty, mezi které ho uvedl básník Pajrav Sulajmóni, když vyléčil jeho těžce nemocnou matku.

V roce 1920, když se k Buchaře blížily bolševické oddíly, opustil Aul po šesti letech město a s velbloudí karavanou se vydal na dlouhou, obtížnou a nebezpečnou cestu přes pouště, stepi a hory Afghánistánem do Indie. Po šesti měsících, v lednu 1921, v Bombaji konečně nasedl na loď a vrátil se do vlasti. V Praze pak dokončil studia medicíny. Po promoci v roce 1925 pokračoval jako asistent v Anatomickém ústavu, kde působil již od roku 1923. Pracoviště opustil v roce 1927 a stal se praktickým lékařem v Modřanech, později v Praze-Podolí, kde byl oblíbeným lékařem lidumilem.

## Psal zvolna a rozvážně, neb spěch je dílem satana

Ještě jako student začal Aul psát cestopisné a národopisné vyprávění o zvycích, náboženství a pochopitelně i medicíně v zemích střední Asie, které nazval V zemi Tamerlanově a Zarathuštrově. Léčení místních „Hakimů“ spočívalo převážně v zařikávání, vykuřování a pouštění krve. Čingischán, bič boží je Aulova další kniha odehrávající se ve 13. století.

Jejím hrdinou je zakladatel a vládce velké říše, kterou vybudoval téměř z ničeho a jež přežila po jeho smrti několik generací. Román Derviš na poušti přibližuje českému čtenáři duchovní základy obyvatel střední Asie a jejich islámský mysticismus. V roce 1946 pak vydává přepracované vydání své první knihy Karavana do Indie. V ní podrobně líčí vyčerpávající a nebezpečné putování z Buchary Afghánistánem do Indie, cestu pouštěmi a nehostinnou krajinou i obtížné překonávání horských průsmyků ve výšce 4000 m. O svém lékařském působení humorně vypráví v knize Hakimem ve svatém městě Buchaře.

Aul svá díla psal po důkladné přípravě, zvolna a rozvážně. Vzal si patrně k srdci radu svého uzbeckého přítele, že spěch je dílem satana. Kniha V zemi Tamerlanově a Zarathuštrově vycházela postupně ve třech dílech v letech 1923, 1924 a 1936. Karavanou do Indie psal dokonce 15 let. Jedním z nejsilnějších zážitků na tomto strastiplném putování bylo překvapení v Bamjanském údolí. „Před našima očima se objevilo něco, o čem jsme nikdy nesnili. Nevěřili jsme svým zrakům. Obrovský kolos lidské podoby hleděl na nás tajemně a přísně. Za ním se tyčil ještě jeden. Jeho výše a velikost, pestré fresky, jimiž byl vyzdoben výklenek kolem něho – to bylo něco pohádkového a fantastického. V tu chvíli nás ovanul duch dávnověku.“ Tak popisuje své setkání s obrovskými sochami Buddhy – vyšší z nich měřila 52 metrů, nižší 37 metrů. Tyto sochy již neexistují. Přes protesty světové kulturní veřejnosti je v roce 2001 zničili fanatictí muslimští fundamentalisté, příslušníci Talibánu.

## V prvním svazku Tádžické encyklopedie

Znalec a ctitel střední Asie – tak nazval Josefa Aul MUDr. Jiří Bečka ve své vzpomínce uveřejněné v Časopise lékařů českých v roce 1981. Aul byl od roku 1930 spolupracovníkem Orientálního ústavu, přednášel na mezinárodních sjezdech, udržoval osobní a písemné styky se zahraničními orientalisty. Nashromáždil cenné sbírky orientálního umění. Byl uznáván od předních českých orientalistů V. Lesného a F. Lexy. Aul byl také členem Svazu českých spisovatelů. Heslo věnované Aulovi nacházíme v prvním svazku Tádžické encyklopedie vydané v Dušanbe roku 1978.

Po roce 1945 zastává Aul postupně vedoucí místa v několika pražských zdravotnických zařízeních. Na poslední z nich nastoupil v dubnu 1956 – a to jako ředitel Okresního ústavu národního zdraví v Praze 1. Tam také 15. července 1956 nečekaně zemřel po osudném infarktu myokardu. Jeho touha vrátit se ještě jednou do střední Asie zůstala nesplněna.



Pohled na Bucharu.

Ilustrační foto: Profimedia

Doc. MUDr. Otakar Brázda, CSc.

## HOT NEWS

# ÚS: Úhradová vyhláška platí

Ústavní soud (ÚS) 16. prosince zamítl návrh na zrušení letošní úhradové vyhlášky, neboli Vyhlášky MZ č. 324/2014 Sb., o stanovení hodnoty, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2015.

Jak známo, podání proti předpisu daly ÚS dvě skupiny senátorů – v únoru se jich podnět podepsalo 17, pod druhý, podaný v létě, pak 16. Vyhláška podle senátorů mj. nezohledňuje

odlišnosti poskytování zdravotních služeb v geograficky a demograficky znevýhodněných oblastech, porušuje právo podnikat, právo na spravedlivou odměnu za práci. Senátoři argumentovali tím, že úhrady mnohdy nepostačují ani na pokrytí nákladů na činnost nemocnic.

Podle ÚS ale vyhláška základním právům neodporuje, navazuje na starší předpisy a pravidla jsou předvídatelná a plošná, byť v důsledku mo-

hou vyvolávat některé rozdíly a nerovnosti. Celkové paušální úhrady poskytovatelům lůžkové péče i maximální celkové úhrady ambulantním poskytovatelům vycházejí z údajů za předchozí rok. Suma se následně mění prostřednictvím proměnných a koeficientů, jejichž účelem je nalezení rovnováhy mezi požadavky poskytovatelů péče a možnostmi systému zdravotního pojištění. Zvolené řešení podle ÚS zajišťuje kontinuitu a předvídatelnost, a to přesto, že výsledná částka může být meziročně vyšší nebo nižší. „S určitou změnou totiž poskytovatelé musí při vydání úhradové vyhlášky počítat a přizpůsobit se jí,“ rozhodl ÚS. **RED**

## PERSONÁLNÍ INZERCE

## Výběrové řízení

### ■ PRIMÁŘ PNEUMOLOGICKÉ KLINIKY

**ŘEDITEL THOMAYEROVY NEMOCNICE, VÍDEŇSKÁ 800, 140 59 PRAHA 4 - KRČ**

vypisuje konkurzní řízení na obsazení funkce

#### primář Pneumologické kliniky 1. LF UK a TN.

**Požadavky:** VŠ lékařského směru + specializovaná způsobilost v oboru, nejméně 10 let praxe v oboru, licence ČLK pro výkon vedoucí funkce, zdravotní způsobilost a trestní bezúhonnost dle zákona č. 95/2004 Sb., organizační, komunikační a řídicí schopnosti, negativní osvědčení dle zákona č. 451/1991 Sb., vědecká a publikační činnost.

**K přihláškám uchazečů musí být připojen:** strukturovaný životopis se zaměřením na odbornou praxi a fotokopie dokladů o dosažené kvalifikaci, osvědčení dle zákona č. 451/1991 Sb., doklady o zdravotní způsobilosti, výpis z rejstříku trestů, přehled publikační činnosti, příp. stanovisko (doporučení) odborníků. V přihlášce uchazeč dále uvede telefonické a emailové spojení.

*Pisemné přihlášky přijímá do 15. 1. 2016 sekretariát náměstka ředitele pro personální práci na výše uvedené adrese.*

### ■ PRIMÁŘ

**ŘÍDITEL NEMOCNICE S POLIKLINIKOU BREZNO, N. O.,**

vyhlasuje výběrové konání na obsazení funkce:

– primář gynekologicko-pôrodníckého oddelenia

– primář RDG oddelenia

**Kvalifikačné predpoklady:** vysokoškolské vzdelanie – absolvent LF, špecializácia II. stupňa v odbore gynekológia

a pôrodnictvo, resp. rádiológia, prax v príslušnom odbore

**Predpokladaný termín nástupu:** dohodou

**K přihlášce je potřebné doložit:**

výpis z registra trestů, kópie dokladů o ukončení vzdelání, profesijní životopis *Přihlášku do výběrového konání s požadovanými doklady zašlete na adresu: Nemocnica s poliklinikou Brezno, n. o.,*

*Personálne oddelenie, Banisko 1, 977 42 Brezno, alebo e-mail: personalne@nspbr.sk*

### ■ LÉKAŘ/LÉKAŘKA KARDIOLOG ŘEDITEL FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

vypisuje výběrové řízení na místo **lékař/lékařka kardiolog – Kardiologické kliniky.** **Požadujeme:** magisterské vysokoškolské vzdělání v oboru všeobecné lékařství, zdravotní způsobilost a bezúhonnost, absolvovaný základní interní kmen, zařazení do specializační přípravy z kardiologie výhodou, předpoklady pro vědeckou, pedagogickou a publikační činnost, znalost anglického jazyka, znalost práce na PC, souhlas k využití osobních údajů v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., v platném znění, o ochraně osobních údajů pro účely tohoto výběrového řízení.

**Nabízíme:** práci ve špičkovém zdravotnickém zařízení, možnost odborného a profesního růstu, zaměstnanecké výhody. Platové podmínky podle platných předpisů. Nástup po vzájemné dohodě.

**Případné informace:** MUDr. Miroslav Brtko, Ph.D., e-mail: miroslav.brtko@fnhk.cz **Uzávěrka přihlášek na tuto pozici je 15. 1. 2015.**

Fakultní nemocnice Hradec Králové si vyhrazuje právo výběrové řízení zrušit, případně nevybrat žádného uchazeče. *Pisemné přihlášky doložené kopiemi dokladů o získané kvalifikaci, životopisem, přehledem o průběhu předchozí praxe a souhlasem k využití osobních údajů v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., v platném znění, o ochraně osobních údajů pro účely tohoto výběrového řízení zasílejte na adresu: Personální oddělení, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové.*

### ■ PŘEDNOSTA KLINIKY

**ANESTEZIOLOGIE ŘEDITELKA FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ**

**VINOHRADY A DĚKAN 3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY**

**UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE**

vypisují výběrové řízení na obsazení místa **přednosta Kliniky anesteziologie**

### a resuscitace, úvazek 1,0.

**Kvalifikační požadavky:** vysokoškolské vzdělání lékařského směru, vědeckopedagogická hodnota profesor nebo docent v příslušném oboru, vědecká hodnota Ph.D. nebo DrSc. nebo CSc., specializace v oboru anesteziologie a intenzivní medicína, aktivní systematická vědecká práce dokumentovaná publikační činností a výchovou studentů doktorského studia, identifikace se způsobem výuky na 3. lékařské fakultě UK, výborná aktivní znalost anglického jazyka včetně schopnosti vyučovat v angličtině, osobní, profesní a manažerské předpoklady pro řízení kliniky, morální bezúhonnost. Od úspěšného kandidáta se očekává pedagogické a organizační vedení kliniky včetně výchovy mladých akademických pracovníků a schopnost komunikovat široce s dalšími obory na fakultě a fakultní nemocnici. Předpokladané obsazení místa k 1. dubnu 2016.

Mzdové podmínky jsou dány Vnitřním mzdovým předpisem UK v Praze. *Pisemné přihlášky spolu s profesním životopisem, úředně ověřenými doklady o získané kvalifikaci, přehledem praxe, přehledem vědecké a publikační činnosti, výpisem z rejstříku trestů, osvědčením dle zákona č. 451/1991 Sb., čestným prohlášením ve smyslu ustanovení § 4, odst. 3 zákona č. 451/1991 Sb., koncepcí řízení kliniky (max. 5 stran textu) a souhlasem v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., zasílejte do 31. ledna 2016 na adresu: Oddělení personální a mzdové 3. lékařské fakulty UK, Ruská 87/2411, 100 00 Praha 10. Obálku označte „VŘ-KAR“.*

### ■ PŘEDNOSTA

**GYNEKOLOGICKÉ KLINIKY**

**ŘEDITEL ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÉ NEMOCNICE – VOJENSKÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE PRAHA**

**A DĚKAN 3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE**

vypisují výběrové řízení na obsazení místa **přednosta Gynekologické kliniky**

**3. LF UK a ÚVN, úvazek 1,0.**

**Kvalifikační požadavky:** vysokoškolské vzdělání lékařského směru, vědeckopedagogická hodnota profesor nebo docent v příslušném oboru, vědecká hodnota Ph.D. nebo DrSc. nebo CSc., specializovaná způsobilost

v oboru gynekologie a porodnictví, aktivní systematická vědecká práce dokumentovaná publikační činností a výchovou studentů doktorského studia, identifikace se způsobem výuky na 3. lékařské fakultě UK, výborná aktivní znalost anglického jazyka včetně schopnosti vyučovat v angličtině, osobní, profesní a manažerské předpoklady pro řízení kliniky, morální bezúhonnost. Od úspěšného kandidáta se očekává pedagogické a organizační vedení kliniky včetně výchovy mladých akademických pracovníků a schopnost komunikovat široce s dalšími obory na fakultě a fakultní nemocnici.

Předpokladané obsazení místa k 1. březnu 2016. Mzdové podmínky jsou dány Vnitřním mzdovým předpisem UK v Praze. *Pisemné přihlášky spolu s profesním životopisem, úředně ověřenými doklady o získané kvalifikaci, přehledem praxe, přehledem vědecké a publikační činnosti, výpisem z rejstříku trestů, osvědčením dle zákona č. 451/1991 Sb., čestným prohlášením ve smyslu ustanovení § 4, odst. 3 zákona č. 451/1991 Sb., koncepcí řízení kliniky (max. 5 stran textu) a souhlasem v souladu se zákonem č. 101/2000 Sb., zasílejte do 31. ledna 2016 na adresu: Oddělení personální a mzdové 3. lékařské fakulty UK, Ruská 87/2411, 100 00 Praha 10. Obálku označte „VŘ-GYNUVN“.*

## Volná místa

**■ LÉKAŘ NA PLICNÍ ODDĚLENÍ KRAJSKÁ ZDRAVOTNÍ, A. S. – MASARYKOVA NEMOCNICE V ÚSTÍ NAD LABEM, O. Z.,** nabízí volné pracovní místo **lékaře na Plicním oddělení.**

**Požadujeme:** VŠ vzdělání – lékařská fakulta, odborná způsobilost dle zákona č. 95/2004 Sb., zdravotní způsobilost a trestní bezúhonnost.

**Nabízíme:** podporu dalšího vzdělávání, závodní stravování, 5 týdnů dovolené, příspěvek na dovolenou.

Pozice vhodná i pro absolventy.

**Kontakt:** Bc. Martina Placatová, Krajská zdravotní, a. s., Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, e-mail: martina.placatova@kzcr.eu.

## PERSONÁLNÍ INZERCE

## ■ PSYCHIATR

DŮM DUŠEVNÍHO  
ZDRAVÍ V OSTRAVĚ

přijme psychiatra s psychoterapeutickým vzděláním.

Informace: Ing. A. Beránek, tel.: 603 702 698, e-mail: ddz@ddz.cz

## ■ LÉKAŘI – VÍCE POZIC

REHABILITAČNÍ  
KLINIKA MALVAZINKY,  
U MALVAZINKY 5, PRAHA 5,

hledá do svého týmu lékaře na pozice:

## – PRAKTICKÝ LÉKAŘ (PLS)

**Náplň práce:** provádění prohlídek v rámci pracovnílékařské služby, sledování a vyhodnocování pracovních podmínek, doporučení klientům.

**Požadujeme:** specializovanou způsobilost v oboru všeobecné praktické lékařství, popř. alespoň absolvovaný základní kmen, vstřícný přístup k pacientům, spolehlivost, flexibilitu.

**Nabízíme:** zajímavou práci v oblasti pracovnílékařských služeb, práci na plný/částecný pracovní úvazek, pracoviště – Praha 5, ul. U Malvazinky a Praha 6, ul. K Letišti, podporu odborného rozvoje, motivační finanční ohodnocení a zaměstnanecké benefity.

## – ZÁSTUPCE PRIMÁŘE REHABILITACE

**Náplň práce a odpovědnosti:** aktivní činnost rehabilitačního lékaře, podíl na řízení lůžkové i ambulantní rehabilitace, spoluodpovědnost za kvalitu poskytované péče a ekonomické výsledky úseku.

**Požadujeme:** specializovanou způsobilost v oboru rehabilitační a fyzikální medicína, praxe ve vedoucí pozici výhodou, organizační a manažerské schopnosti, odpovědnost, schopnost určovat priority, komunikativní znalost AJ výhodou.

**Nabízíme:** možnost seberealizace ve vedení pracoviště poskytující komplexní

rehabilitační péči, podporu odborného i osobního rozvoje, zajímavé finanční ohodnocení a zaměstnanecké benefity.

**– VEDOUcí LÉKAŘ REHABILITACE** pro pracoviště Poliklinika Palackého na Praze 1 (<http://www.poliklinika-palackeho.cz/>)

**Náplň práce a odpovědnosti:** řízení malého (do 20 zaměstnanců) ambulantního rehabilitačního zařízení v samém centru Prahy, aktivní činnost rehabilitačního lékaře, úzká spolupráce s primářem rehabilitace a vedením Rehabilitační kliniky Malvazinky

**Požadujeme:** specializovanou způsobilost v oboru rehabilitační a fyzikální medicína, praxe ve vedoucí pozici vítána, organizační a manažerské schopnosti, zodpovědnost, schopnost určovat priority.

**Nabízíme:** možnost seberealizace ve vedení pracoviště poskytující komplexní rehabilitační péči, podporu dalšího vzdělávání, zajímavé finanční ohodnocení a zaměstnanecké benefity.

## Na výše uvedené pozice možný nástup ihned nebo dle dohody.

Strukturované profesní životopisy zasílejte, prosím, na níže uvedený e-mail.

**Kontakt:** Personální oddělení – e-mail: [personalni.rkm@mediterr.cz](mailto:personalni.rkm@mediterr.cz), tel.: 251 116 656, [www.malvazinky.cz](http://www.malvazinky.cz)

## ■ LÉKAŘ – PSYCHIATR

NEMOCNICE MILOSRDNÝCH  
SESTER SV. KARLA  
BOROMEJSKÉHO V PRAZE,  
VLAŠSKÁ 336/36,  
118 33 PRAHA 1,

přijme do týmu Dětského detoxikačního centra jediného specializovaného zařízení pro léčbu dětské závislosti v České republice **lékaře – psychiatra (i absolventa LF se zájmem o obor psychiatrie).**

**Nabízíme:** zajímavou práci ve zkušeném týmu, slušné platové ohodnocení, možnost práce na plný i zkrácený úvazek, podporu v odborném růstu a dalším vzdělávání, dobrou dopravní dostupnost MHD, možnost ubytování pro mimopražské, příjemné pracovní prostředí v historické části Prahy, balíček zaměstnaneckých benefitů: příspěvek na stravování, možnost parkování v areálu, odměny k životnímu a pracovnímu výročí, 5 týdnů dovolené, aj. Datum nástupu: hned nebo dle dohody. V případě Vašeho zájmu kontaktujte primáře Dětského a dorostového detoxikačního centra MUDr. Mariana Korandu, e-mail: [koranda@nmskb.cz](mailto:koranda@nmskb.cz), tel.: 257 197 125. Kompletní nabídku volných míst naleznete na našich stránkách [www.nmskb.cz](http://www.nmskb.cz).

## ■ LÉKÁŘ

## NSP BREZNO, N. O.,

přijme do pracovního poměru **lékára radiologa a lékaře gynekologa. Kvalifikačné predpoklady:** vysokoškolské vzdelanie – absolvent LF, špecializácia v odbore rádiológia, resp. gynekológia a pôrodnictvo, prax v príslušnom odbore. V prípade záujmu zasielajte žiadosti a životopisy e-mailom na: [personalne@nspbr.sk](mailto:personalne@nspbr.sk)

Domažlická nemocnice a.s., Kozinova 292, Domažlice  
přijme:

**DONEM**  
Domažlická nemocnice, a.s.

primáře na **Akreditované interní oddělení****Oddělení následné a dlouhodobé péče**

## Požadujeme:

- odbornou a zdravotní způsobilost dle vyhl.č. 95/2004 Sb., trestní bezúhonnost
- řídicí, organizační a komunikační schopnosti, spolehlivost
- licenci ČLK pro výkon funkce primáře (není nezbytnou podmínkou, pokud uchazeč splňuje požadavky pro udělení licence)

## Nabízíme:

- HPP na dobu neurčitou, plný úvazek
- nadstandardní smluvní plat + hmotná zainteresovanost + další benefity dle dohody
- stabilizační příspěvek
- příspěvek na penzijní připojištění, příspěvek na stravování, dovolená 25 dní/rok, mobilní telefon
- možnost získání městského bytu

## Termín nástupu dle dohody.

K přihlášce přiložte profesní životopis, doklady o vzdělání a souhlas v souvislosti se zákonem o ochraně osobních údajů

## Blíží informace:

tel.č.: +420 379 710 261, +420 379 710 299, e-mail: [marcela.blazkova@donem.cz](mailto:marcela.blazkova@donem.cz)

## Přihlášky zasílejte na adresu:

Domažlická nemocnice a.s., osobní oddělení, Kozinova 292, 344 01 Domažlice

Prestižní lékařské semináře  
v Salzburgu v roce 2016

s mezinárodní účastí a špičkovými odborníky

## Podmínky účasti na seminářích:

- Lékařské vzdělání a praxe v oboru,
- dobrá znalost angličtiny,
- zájem sdílet získané vědomosti.

## Přihlašování na semináře je možné pouze on-line

» <http://platform.aaf-online.org>

Účast je zdarma, hradíte si pouze cestovní náklady.

Do 31.1.2016 se lze přihlásit  
na tyto semináře:

- Oncology A: Breast and Gynecologic Cancers, CME
- Otolaryngology
- Diabetes
- Maternal and Infant Health
- Infectious Diseases
- Bone and Joint Surgery
- Psychiatriy
- Anesthesiology
- Master Class in Urology
- Cardiac Surgery
- OB/GYN Reproductive Medicine
- Internal Medicine

Více informací najdete na [www.openmedicalclubcr.com](http://www.openmedicalclubcr.com)

OPEN MEDICAL INSTITUTE



VÝBOR DOBRÉ VŮLE  
Nadace Olga Havlová

## Oborová zdravotní pojišťovna

vyhláňuje výběrové řízení  
na pracovní pozici

NÁMĚSTEK ZDRAVOTNÍHO ŘEDITELE  
PRO ZDRAVOTNÍ SLUŽBY

- » tvorba koncepce zdrav. politiky a úhradové strategie
- » řízení útvarů

**Podmínka:** VŠ vzdělání  
lékařského směru.

Blíží info na: [www.ozp.cz](http://www.ozp.cz)

V případě zájmu pište na e-mail:  
[daria.studena@ozp.cz](mailto:daria.studena@ozp.cz)

## Oborová zdravotní pojišťovna

hledá pro centrálu v Praze

- » REVIZNÍHO LÉKAŘE – agenda regresu na poloviční úvazek
- » REVIZNÍHO LÉKAŘE pro chirurg. obory na plný nebo částecný úvazek
- » REVIZNÍHO LÉKAŘE na problematiku DRG na plný nebo částecný úvazek

V případě zájmu pište  
na e-mail: [daria.studena@ozp.cz](mailto:daria.studena@ozp.cz)  
nebo tel.: 261 105 252



ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z VÝZNAMNÝCH KONGRESŮ

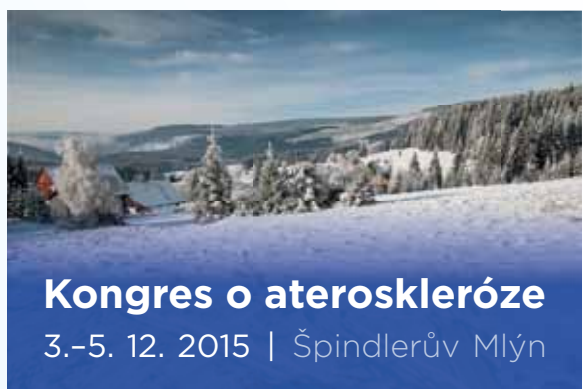
# congress-live.eu

Aktuálně můžete sledovat webcasty z těchto odborných akcí:



## Horizont událostí

Léčit hyperglykémii v ČR umí lékaři skvěle. Je čas podívat se dále – jak ještě mohou diabetologové změnit osud svých pacientů? Přinášíme Vám rozhovory a záznamy přednášek z odborné konference, které se týkaly především kardiovaskulárních cílů, a to nejen kardiovaskulárních komplikací a jejich minimalizace, ale dnes už i kardiovaskulárních výsledků.



## Ateroskleróza

Letošní již 19. kongres o ateroskleróze proběhl na začátku prosince ve Špindlerově Mlýně, tradičním dějišti této odborné akce pořádané Českou společností pro aterosklerózu (ČSAT). Jako vždy nebyla ČSAT pořadatelem sama, roli spolupořádající společnosti přijala Česká obezitologická společnost. Přinášíme Vám videa mapující aktuální dění na poli terapie a prevence aterosklerózy natočená přímo v místě konání kongresu.

K zhlédnutí jsou stále i záznamy vysílání z těchto a dalších kongresů:



RA

# SIMPONI<sup>®</sup> – první subkutánní anti-TNF v jediné měsíční dávce: pomáhá pacientům s RA k návratu do každodenního života



jednou měsíčně

# Simponi<sup>®</sup>

golimumabum

- Setrvalá měsíční anti-TNF účinnost v léčbě RA<sup>1,2</sup>
- Nízký výskyt reakcí v místě vpichu včetně bolesti<sup>1,a</sup>
- Možnost volby: autoinjekční pero SmartJect<sup>®</sup> nebo předplněná injekční stříkačka<sup>1,3</sup>
- Pomáhá zlepšit kvalitu každodenního života<sup>1,2</sup>

<sup>a</sup> 5,1 % pacientů léčených SIMPONI<sup>®</sup> (50 mg a 100 mg) zaznamenalo reakce v místě vpichu vs. 2,0 % pacientů léčených placebem.<sup>1</sup>  
RA = revmatoidní artritida; TNF = tumor nekrotizující faktor

## Zkrácená informace o léčivém přípravku Simponi 50 mg injekční roztok v předplněném peru a Simponi 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

**Léčivá látka:** Golimumabum, lidská IgG1 κ monoklonální protilátka produkovaná myší hybridomovou buněčnou linií s užitím technologie rekombinantní DNA. **Indikace:** Revmatoidní artritida (RA): 1/ v kombinaci s methotrexátem (MTX) k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých, pokud odpověď na léčbu pomocí DMARD včetně MTX nebyla dostatečná, 2/ k léčbě těžké, aktivní a progresivní RA u dospělých, kteří dosud nebyli léčeni MTX. V kombinaci s MTX zlepšuje tělesnou funkci a snižuje míru progresu poškození kloubů. Psoriatická artritida (PsA): samostatně nebo v kombinaci s MTX k léčbě aktivní a progresivní PsA u dospělých, pokud odpověď na předchozí léčbu DMARDs nebyla dostatečná. U pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy onemocnění snižuje rychlost progresu poškození periferních kloubů a zlepšuje fyzické funkce. Ankylozující spondylitida (AS): k léčbě těžké aktivní AS u dospělých, u nichž nebyla odpověď na konvenční léčbu dostatečná. \* Axilární spondylitida bez radiologického průkazu (nr-AxSpA): k léčbě dospělých s těžkou aktivní nr-AxSpA s objektivními známkami zánetu (zvýšená hladina CRP a/ nebo průkaz magnetické rezonance) s nedostatečnou odpovědí či netolerancí NSAID. **Ulcerózní kolitida (UC):** Léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Ulcerózní kolitida: **Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 80 kg** Simponi podávají v počáteční dávce 200 mg, poté 100 mg v 2. týdnu, poté dále 100 mg každé 4 týdny. \* **U všech revmatologických indikací (RA, PsA, AS, nr-AxSpA) se podává 50 mg jako subkutánní injekce 1x měsíčně, ve stejný den každého měsíce. V indikaci RA podávají současně s MTX. \* U pacientů s indikací RA, PsA, AS nebo nr-AxSpA o tělesné hmotnosti převyšující 100 kg, kteří nedosahují přiměřené klinické odpovědi po 3 nebo 4 dávkách, se může zvážit zvýšení dávky golimumabu na 100 mg jednou za měsíc. Starší pacienti: úprava dávky není nutná. Poruchy funkce ledvin a jater: nelze uvést dávkovací doporučení. **Pediatrická populace:** údaje nejsou k dispozici. Pacienti by měli být vybaveni kartou s upozorněním pro pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Aktivní tuberkulóza (TBC) nebo jiné těžké a oportunní infekce. Srdeční selhání třídy III/IV dle NYHA. **Interakce:** Studie nebyly provedeny. Kombinace Simponi a anakinry nebo abataceptu se nedoporučuje. Nedoporučuje se současné podání živých vakcín. **Terapeutická infekční agens se nesmí podávat. Při provedení na jiný biologický přípravek je nutná opatrnost pro zvýšené riziko infekce a možných lék. Interakci. Vybrané bezpečnostní informace: Riziko infekcí:** Tuberkulóza (TBC) (včetně extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění), bakteriální infekce včetně sepse, invazivní mykotické infekce a jiné oportunní infekce. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, musí se podávání Simponi zastavit a zahájit účinnou antivirovou terapii v vhodné podpůrnou léčbu. **Malignity:** Obezřetně je třeba postupovat při léčbě TNF blokátorem u pacientů s nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zavádění léčby u pacientů se současným nádorovým onemocněním. Při léčbě TNF blokátorem nelze vyloučit možné riziko lymfomů, leukemie nebo jiných malignit. U pacientů léčených jinými látkami blokujícími TNF byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL). K většině případů došlo u dospívajících a mladých mužů, přičemž téměř všichni užívali souběžně azathioprin (AZA) nebo 6-merkaptopurin (6-MP) pro léčbu zánetlivého onemocnění střev. Riziko rozvoje HSTCL nelze u pacientů léčených blokátory TNF vyloučit. Všichni pacienti s UC se zvýšeným rizikem dysplazie nebo kolorektálního karcinomu musí podstupovat pravidelné vyšetření. **Nádorové onemocnění kůže:** U pacientů, kteří byli léčeni inhibitory TNF včetně přípravku Simponi, byli hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL). Všichni pacienti s UC se zvýšeným rizikem dysplazie nebo kolorektálního karcinomu musí podstupovat pravidelné vyšetření. **Hematologické reakce:** Byly hlášeny případy anémie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie a aplastické anemie. Všichni pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krvení dyskrázii. Průběh léčby Simponi se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami. **Neurologické příhody:** Používání TNF blokátů, včetně golimumabu, bylo spojeno s případy vzniku nebo exacerbací klinických symptomů a/ nebo radiografického nálezu demyelinizačních poruch centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex, a periferních demyelinizačních poruch. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními poruchami, je nutné pečlivě zvážit prospěch a riziko anti-TNF terapie před zahájením léčby Simponi. V případě vzniku těchto onemocnění je třeba zvážit přerušování léčby Simponi. **Alergické reakce:** Při analytické nebo jiné závažné alergické reakci je nutné přerušit podávání Simponi. Křítka jehly je z kaučuku obsahujícího latex, u jedinců citlivých na latex může vyvolat alergickou reakci. **Městnané srdeční selhání (CHF):** Při léčbě blokátory TNF, včetně Simponi, byly popsány případy zhoršení městnaného srdečního selhání (CHF) a nový vznik CHF. U pacientů se selháním třídy I/II dle NYHA se musí Simponi používat opatrně, při zhoršení nebo výskytu nových příznaků léčbu přerušit. **Autoimunitní procesy:** Při příznacích svědčících pro syndrom podobný lupus erythematosus a pozitivitě protilátka proti dvovalkové DNA, léčbu Simponi přerušit. **Vakcinace:** Pacienti léčení Simponi mohou být současně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. **Operace:** Pacienti léčení Simponi, u kterých je nutná operace, musí být pečlivě monitorováni na výskyt infekcí. **Zvláštní populace:** Při léčbě starších pacientů (>65let) je třeba dbát zvýšené pozornosti s ohledem na obecně vyšší výskyt infekcí u této skupiny osob. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku, musí užívat vhodnou antikoncepci a pokračovat v užívání minimálně 6 měsíců po poslední injekci golimumabu. Podávání těhotným se nedoporučuje; podávat pouze v případě nutné potřeby. Ženy v průběhu léčby a 6 měsíců po jejím ukončení nesmí kojit. Golimumab prochází placentou, po léčbě monoklonální protilátkou blokující TNF v těhotenství jsou po dobu 6 měsíců doba 6 měsíců doba kojení u kojenců narušených léčenými ženami. U těchto kojenců může být vyšší riziko infekce. Podávání živých vakcín kojencům se nedoporučuje po dobu 6 měsíců od poslední injekce golimumabu matce během těhotenství. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté, časté: infekce horních cest dýchacích, časté: bakteriální a virové infekce, bronchitida, sinusitida, superficiální mykotická infekce, anémie, alergické reakce, pozitivní autoprotilátky, deprese, insomnie, závrať, parastezie, bolest hlavy, hypertenze, dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, nauzea, zvýšení ALT a AST, alopecie, dermatitida, svědění, vyrážka, horečka, astenie, reakce v místě vpichu injekce, dyskomfort na hrudi. Další nežádoucí účinky byly pozorovány s nižší frekvencí. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.** Léková forma: Injekční roztok v předplněném peru (injekce), SmartJect, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce). **Uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Chránit před mrazem. Předplněné pero/ předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu (papírová složkačka), aby byly chráněny před světlem. **Velikost balení:** 1 předplněná injekční stříkačka. **Registrační číslo:** EU/1/09/546/003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 22/6/2015. \*Vimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Drive než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.****

**Reference:** 1. SPC přípravku Simponi<sup>®</sup> 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, červen 2015. 2. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor ∞ given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):789–796. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2011;70(1):238. 3. SPC přípravku Simponi<sup>®</sup> 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, červen 2015.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.,  
Evropská 2568/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika,  
Tel.: +420233010111, Fax: +420233010133,  
www.msdd.cz, e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com

