



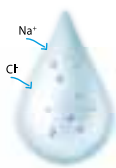
Otorinolaryngologie

Karcinomy v oblasti hlavy a krku | Etiologie | Příznaky a diagnostika | Souvislost s lidským papilomavirem | Chirurgické řešení | Systémová terapie • **Rinosinusitidy** | Současný pohled na diagnostiku a terapii • **Hyperkinetická dysfonie** | Současné postupy diagnostiky a terapie • **OTC v otorinolaryngologii** | Volně prodejná léčiva hrají v léčbě onemocnění stále větší roli



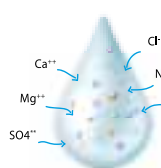
ANO Physiomer je skutečně 100% NEŘEDĚNÁ mořská voda!

Fyziologický roztok



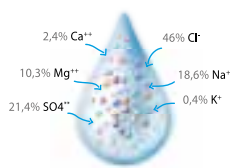
Čištěná voda + NaCl

Ředěná mořská voda



68% čištěná voda + 32% mořská voda

100% mořská voda



PHYSIOMER®

Proces výroby

- Načerpání mořské vody a přísná kontrola kvality
- Filtrace vody (zbaví vodu písku, planktonu, atd.)
- Elektrodialýza (dochází k redukci Na Cl iontů)
- Sterilizace (mikrofiltrace, ozonizace)
- Plnění (přísné hygienické podmínky, sterilní hlavice)

BEZ konzervačních látek

BEZ nežádoucích účinků

BEZ kontraindikací

Klinická studie

PHYSIOMER®

Eukalyptus



EUCALYPTUS

Antimikrobiální a čistící účinek

MÁTA ROLNÍ

Intenzivní osvěžení

MOŘSKÁ VODA

Hypertonická koncentrace pro dekongesci nosní sliznice

Pro rychlou úlevu od ucpaného nosu a osvěžení nosní sliznice.

Úleva během 3 minut!¹⁾

- 100% mořská voda v hypertonické koncentraci bez konzervačních látek

- Přírodní cestou uleví od ucpaného nosu

- Čistí nosní cesty a pomáhá zabránovat šíření infekce*

- Přináší dlouhotrvající pocit osvěžení a úlevy díky esenciálním olejům

¹⁾ Interní klinická studie, MUDr. J. Skoupá, březen 2011.
Study: Internal clinical study conducted among 94 patients suffering from naso-pharyngitis and acute sinusitis – MUDr. J. Skoupá march 2011

*Eukalyptus čistí nosní sliznici a eliminuje viny nachlazení (H.influenzae, H. parainfluenzae a bakterii S.maltophilia).
Zdroj: C. Cermelli, A. Fabio, G. Fabio, P. Quaglio "Effect of Eucalyptus Essential Oil on Respiratory Bacteria and Viruses", Curr Microbiol 56, no.1 (01 2008):89-92



Zdravotnický prostředek

www.omega-pharma.cz

OMEGA PHARMA

Úvod do problematiky nádorů oblasti hlavy a krku

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.,
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Karcinomy hlavy a krku jsou šestou nejčastější malignitou. Tradičně jsou spojovány s konzumací alkoholu a tabáku. V poslední době se objevuje další významný etiologický faktor – lidský papilomavirus.

HPV pozitivní nádory se vyskytují primárně v orofaryngu u mladších pacientů, nekuřáků a mají lepší prognózu než karcinomy HPV negativní. Výskyt HPV pozitivních karcinomů orofaryngu dramaticky narůstá a Cohen (University of Chicago) uvádí, že v USA brzy počtem převyší karcinomy s tradiční etiologií kouření a alkohol. Na druhé straně v USA výskyt nádorů hlavy a krku mírně klesá, vyjma nádorů orofaryngu, což Gillisonová vysvětluje intenzivní protikuřáckou kampaní. Opakovaně je diskutována otázka, proč pacienti s nádory oblasti hlavy a krku přicházejí ve vysokém procentu v pokročilém stadiu onemocnění a jakou roli hraje nedostatečná prevence u těchto nádorů, když příznaky jsou zjevné a vyšetření relativně jednoduché.

Terapie

Léčba se odvíjí od stadia onemocnění. Časná stadia jsou léčena jednou modalitou, radioterapií nebo chirurgicky. Pro lokoregionálně pokročilé, neresekabilní onemocnění je chemoradioterapie

Tab. 1 – Léčebná doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2013)

Rozsah onemocnění	Léčba
T1 N0–1 nebo T2 N0	chirurgie nebo radioterapie
T2 N1 nebo T3 N4 nebo N2–3	kombinovaná terapie
recidivující onemocnění nebo M1	chirurgie a/nebo radioterapie kombinovaná terapie chemoterapie

postupem standardním. Má ale značnou toxicitu a pacienti musejí být vybíráni velmi obezřetně. Rozhodnutí o specifickém postupu závisí na řadě faktorů, opírá se především o daná doporučení (NCCN, ESMO – viz. tabulka 1 a 2), zkušenosti pracoviště, možnosti zachování orgánu, primární lokalizaci nádoru, celkový stav pacienta a komorbiditu. Většina pacientů s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním je léčena s paliativním záměrem radioterapií, nebo chemoterapií a inhibitorem EGFR.

Až do nedávna protinádorová terapie závisela na přípravcích, které nebyly pro nádorové buňky selektivní. Tyto látky zlepšily léčbu mnoha malignit, zvláště v hematologii, pro nádory oblasti hlavy a krku, snad vyjma cisplatinu, významnou roli nehrály.

V současné době, s rozvojem molekulárně cílené terapie, léčba nádorů hlavy a krku prodělává rych-

lé změny. Jsou zkoumány nové cesty a léčebné postupy, včetně zvýšení aktivity EGFR a překonání rezistence, zacílené signalizace P13K a identifikace nových kandidátů cílené léčby jako NOTCH, ALK1 a dalších. Identifikace prognostických a prediktivních markerů pro strategii individuální léčby je v současné době hlavním cílem léčby nádorů hlavy a krku. Svatoý grál protinádorové terapie v blízké budoucnosti by mohl být spojen s identifikací biomarkerů, které by umožnily personalizovanou terapii daného nádoru.



Tab. 2 – ESMO Clinical Practice Guidelines 2010 – pokročilé lokoregionální onemocnění

	Hladina evidence	Stupeň doporučení
Chirurgie → RT nebo CCRT	I	A
Konkomitantní CT a RT	I	A
Cetuximab + RT	II	B
ICT → RT na orgán	II	A
CCRT pro zachování orgánu	II	A

RT = radioterapie, CT = chemoterapie, ICT = indukční chemoterapie, CCRT = chemoradioterapie



Z obsahu

■ Úvod do problematiky nádorů oblasti hlavy a krku

Karcinomy hlavy a krku jsou šestou nejčastější malignitou. str. 1

■ Etiologie karcinomů hlavy a krku

Mezi nejčastější zhoubné nádory sliznice horních polykacích a dýchacích cest patří spinocelulární karcinomy. str. 2–4

■ Příznaky a diagnostika nádorů hlavy a krku

Až dvě třetiny nádorů hlavy a krku jsou diagnostikovány ve stadiu pokročilého onemocnění. str. 4–7

■ Chirurgická léčba karcinomů hlavy a krku

Chirurgická léčba je základem léčby přibližně dvou třetin všech solidních nádorů oblasti hlavy a krku. str. 8–10

■ Význam humánních papilomvirů u nádorů hlavy a krku

Zjištění podílu HPV na vzniku části nádorů hlavy a krku bylo jedním z nejvýznamnějších objevů v rámci epidemiologie a biologie těchto nádorů. str. 11–12

■ Systémová terapie nádorů hlavy a krku

Ve snaze zlepšit léčebné výsledky se dnes zaměřuje pozornost na molekulární biologii nádorů hlavy a krku ve snaze postihnout selektivní signální cesty, které jsou zapojeny v kancerogenezi. str. 13–17

■ Současný pohled na diagnostiku a terapii rinosinusitid

Zánětlivá onemocnění sliznice dutiny nosní a vedlejších dutin nosních jsou jedním z nejčastějších onemocnění vůbec. str. 18–21

■ Současné postupy diagnostiky a terapie hyperkinetické dysfonie

V posledních letech začíná být zcela zřejmé, že toto onemocnění souvisí s poškozením sliznice hrtanu. str. 21–23

■ Volně prodejné léky užívané v otorinolaryngologii

Volně prodejná léčiva hrají v léčbě ORL onemocnění stále větší roli. str. 24–26

V tomto vydání

ZN LÉKAŘSKÉ LISTY plus 3 | 2014
 ODBORNÁ PŘÍLOHA ZDRAVOTNICKÝCH NOVIN • ISSN 0044-1996 • WWW.ZDRAVKY.CZ

farmakovigilance 7. ročník 1/2014
Nežádoucí účinky léčiv
 INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / www.sukl.cz

Etiologie karcinomů hlavy a krku

MUDr. Jana Neuwirthová, Ph.D., MUDr. Břetislav Gál, Ph.D., prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.,
 Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Mezi nejčastější zhoubné nádory sliznice horních polykacích a dýchacích cest, se kterými se jako otorinolaryngologové setkáváme, patří spinocelulární karcinomy, menším procentem se podílejí i karcinomy z malých slinných žláz aj.

Spinocelulární karcinomy vznikají v typickém případě u kuřáka alkoholika. Kromě abúzu nikotinu a alkoholu se však v jejich etiopatogenezi mohou uplatnit i jiné chemické kancerogeny, infekce specifickými typy virů, lokální chronické zánětlivé anebo mechanické dráždění, celkové oslabení imunity, hormonální vlivy anebo i genetická predispozice.

Kancerogeny v tabáku a marihuaně

Jak již bylo zmíněno, nejčastější příčinou karcinomů dýchacích a polykacích cest je abúzus tabáku, ať již ve formě kouření, žvýkání nebo šňupání. V tabákovém kouři bylo rozpoznáno více než 40 různých kancerogenů, jako například benzopyren (patřící mezi polycyklické aromatické uhlovodíky), nitrosaminy, furany, akrolein (akraldehyd), acetaldehyd aj. Kancerogenní účinky, dokonce silnější než u tabáku, byly prokázány i u marihuany.

Alkoholismus

Alkohol zasahuje do procesu kancerogeneze několika mechanismy. V kombinaci s jinými kancerogeny působí jako tzv. kokancerogen tím, že zvyšuje permeabilitu buněčných membrán (jedná se o rozpouštědlo) a tím usnadňuje průnik kancerogenů do buněk, buňky také přímým způsobem poškozuje.

Bylo prokázáno, že kombinace tabáku s alkoholem má synergický efekt a výrazně zvyšuje riziko vzniku karcinomů ORL oblasti. Nepřímým způsobem alkohol zasahuje do kancerogeneze tím, že způsobuje deficit některých vitaminů, zejména vitamin B1, vedoucí k dysplastickým přednádorovým změnám. U chronických alkoholiků se také setkáváme s malnutricí a oslabením imunitního systému, který za normálních okolností tvoří obranu proti vzniku maligních nádorů.

Virové infekce (HPV, EBV, HSV)

U rizikových typů virů lidského papilomaviru (HPV 16 a v menší míře i 18) byla prokázána souvislost s vývojem karcinomů horních dýchacích a polykacích cest, do přenosu v těchto případech proto zasahuje i orální sex. Nejvyšší výskyt karcinomů vlivem HPV byl zaznamenán v oblasti orofaryngu. Infekce herpetickými viry (HSV) může zasáhnout do kancerogeneze především v dutině ústní. Souvislost s infekcí virem Epstein-Barrové (EBV) byla prokázána u karcinomů nosohltanu, ale v menší míře i u jiných ORL lokalizací.

Fyzikální faktory

Radiační záření s sebou přináší poškození DNA v okolí nádoru, může tak přispívat k pozdním následkům radioterapie ve smyslu výskytu sekundárních malignit v ozářené oblasti.

Mezi fyzikální faktory kancerogeneze patří také sluneční záření s potenciujícím vlivem na vývoj maligních nádorů kůže.

Kancerogeny v potravě

Kancerogenní polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrosaminy, furany, akrolein, acetaldehyd aj. jsou součástí nejen tabákového kouře, ale i znečištěného prostředí a mohou být obsaženy také ve stravě. Konkrétně byl v určitých oblastech Číny popsán

etiopatogenetický vliv konzumace sušených solených ryb na vznik karcinomů nosohltanu. Je známo, že tento typ konzervace dává, podobně jako proces uzení, vznik kancerogenním nitrosaminům z bílkovin.

V životním prostředí se můžeme setkat se zdraví škodlivými dusičnany, v mnoha geografických oblastech je jejich vyšší koncentrace v pitné vodě a stravě dávána do souvislosti s výskytem karcinomů jícnu.

V Asii byl prokázán vznik karcinomů dutiny ústní vlivem žvýkáním povzbuzujících betelových oříšků (nitrosaminy v betelových oříšcích vznikají z jeho hlavního alkaloidu arekolinu).

V Jižní Americe byl vysledován vliv konzumace čaje maté na vyšší výskyt karcinomů polykacích cest.

Mezi další známé kancerogeny patří heterocyklické aromatické aminy, které se vytvářejí v masě vlivem tepelné úpravy a zvyšují riziko vzniku mnoha druhů nádorů včetně karcinomů ORL oblasti.

Profesní chemické kancerogeny

Vdechování dřevěného prachu nebo těžkých kovů má vliv na vývoj karcinomů nosních a vedlejších nosních dutin. Mezi klasické průmyslové kancerogeny patří tanin, nikl, olovo, azbest, chrom, hliník, nitrosaminy, polycyklické uhlovodíky (v sazích, dehtu, průmyslových olejích) aj. Rizikovou skupinu obecně pro karcinomy horních dýchacích cest proto tvoří pracovníci zatížení inhalacemi při práci s dřevem, v kožedělném průmyslu, při výrobě plastů, keramiky, v gumárenství, v kovovýrobě, ale například i pracovníci exponovaní benzínovým či dieselovým výparům.

Chronický zánět sliznice a alergické rýmy

Již dlouho je známo, že chronický zánět sliznic může významně přispívat k vývoji karcinomů. Nedávno bylo v asijských zemích na velkých populačních studiích navíc vypořádáno i etiopatogenetické spojení mezi chronickou alergickou rýmou a karcinomy nosohltanu.

Malhygienu dutiny ústní a stomatologické vlivy

Vlivem mechanického chronického dráždění sliznice například zubní protézou může dojít k vývoji karcinomů dutiny ústní. Samostatný vliv zde má i malhygienu dutiny ústní skrze chemické vlivy patologické slizniční mikroflóry. Metaanalýzy studií nedávno upozornily, že v této oblasti může ke kancerogenezi přispět dokonce i vlastní ztráta chrupu.

Prekancerózy sliznice vlivem nedostatku určitých mikronutrientů

Nedostatkem určitých vitaminů (vit. B) anebo stopových prvků (Fe) může dojít k dysplastickým slizničním změnám v ORL oblasti, které představují riziko a předstupeň karcinomu. Dysplastické změny sliznice ORL oblasti byly prokázány konkrétně u avitaminózy B1 anebo B12.

U tzv. Plummer-Vinsonova (v synonymu Kelly-Pattersonova) syndromu, který postihuje především ženy a je spojen s chronickým nedostatkem železa, se můžeme setkat s dysplastickými změnami

sliznice polykacích cest následkem sideropenické anémie a vyšším rizikem karcinomů hltanu a jícnu.

Hormonální a metabolické vlivy

Karcinomy polykacích a dýchacích cest jsou nositeli steroidních receptorů a na jejich vznik a progresi proto mohou mít vliv i sexuální hormony. Hormonální dysbalance s vlivem na kancerogenezi mohou vznikat nejen přirozeně v důsledku stárnutí, ale i například i poruchou detoxikace estrogenů při oslabení jaterních funkcí. U alkoholiků bylo zjištěno, že následkem poruchy jater dochází k hormonálním dysbalancím ve smyslu nárůstu FSH, LH a estrogeneru současně s poklesem testosteronu; tento stav je nepříznivým prognostickým ukazatelem vývoje HNSCC. Podobně nepříznivý je i pokles testosteronu následkem stárnutí u mužů. Na straně druhé však vyšší studie ukazující na potencující androgenní vliv při vývoji laryngeálního karcinomu a tím vyšší výskyt karcinomů této oblasti v mužské populaci ve srovnání s ženami. Vysvětlením těchto zdánlivě paradoxních tvrzení je nejspíše pozorování, že rizikový pro kancerogenezi je vlastní nadbytek jen jedné formy androgenu, a sice dihydrotestosteronu (DHT); vliv má jeho nepochybně k vlastnímu testosteronu (u starších mužů klesá testosteron a zůstává poměrně vyšší rizikový DHT).

Preklinická studie nedávno upozornila na možný vliv estrogenů na progresi karcinomů dutiny ústní. Podle proběhlých studií v této oblasti lze považovat za jednu z možných rizikových faktorů nejen hormonální vlivy, ale minoritně i metabolické vlivy ve formě poruchy glukózového metabolismu.

Genetická predispozice

O genetické predispozici se mluví především v souvislosti s vývojem karcinomů nosohltanu a čínskou populací, ale může se jednat i o obecnou predispozici ke karcinomům, danou zvýšenou citlivostí k vlivu kancerogenů a oslabenými obrannými mechanismy organismu. ■

Literatura

1. Stadler ME, Patel MR, Couch ME, Hayes DN. Molecular biology of head and neck cancer: risks and pathways. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(6):1099–1124
2. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282–3287
3. Hashibe M, Ford DE, Zhang ZF. Marijuana smoking and head and neck cancer. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(11 Suppl):1035–1075
4. Zhang ZF et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(12):1071–1078
5. Donald PJ. Marijuana smoking-possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94(4):517–521
6. Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Abnet CC. Alcohol and head and neck can-

cer risk in a prospective study. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1469–1474

7. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet.* 2004;363(9420):1488–1489

8. Parker TM, Smith EM, Ritchie JM, Haugen TH, Vonka V, Turek LP, Hamsikova E. Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors. *Oral Oncol.* 2006;42(3):288–296

9. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, Sidransky D, Califano JA. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1027–1031

10. Preston-Martin S, Thomas DC, White SC, Cohen D. Prior exposure to medical and dental x-rays related to tumors of the parotid gland. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(12):943–949

11. Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology.* 1997;8(4):414–429

12. Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds.). *Cancer Epidemiology and Prevention.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006

13. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):421–429

14. Ward MH, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD. Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Int J Occup Environ Health.* 2008;14(3):193–197

15. Sharma DC. Betel quid and areca nut are carcinogenic without tobacco. *Lancet Oncol.* 2003;4(10):587

16. Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. The beverage maté: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck.* 2003;25(7):595–601

17. Taghavi N, Yazdi I. Type of food and risk of oral cancer. *Arch Iran Med.* 2007;10(2):227–232

18. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control.* 2003;14(3):203–212

19. Littman AJ, Vaughan TL. Cancers of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds.). *Cancer Epidemiology and Prevention.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006

20. Luce D, Leclerc A, Bégin D et al. Sinus cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2002;13(2):147–157

21. Rastogi SK, Kesavachandran C, Mahdi F, Pandey A. Occupational cancers in leather tanning industries: A short review. *Indian J Occup Environ Med.* 2007;11(1):3–5

22. Chung SD, Wu CS, Lin HC, Hung SH. Association between allergic rhinitis and nasopharyngeal carcinoma: A population-based study. *Laryngoscope.* 2013 Nov 23. doi: 10.1002/lary.24532

23. Lin KT, Huang WY, Lin CC, Jen YM, Lin CS, Lo CH, Kao CH. Subsequent risk of nasopharyngeal carcinoma among patients with allergic rhinitis: A nationwide population-based cohort study. *Head Neck.* 2014 Jan 17. doi: 10.1002/hed.23617

24. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ, Shui LP, Niu SR, Scully C, MacMahon B. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control*. 1990;1(3):235–241
25. Oji C, Chukwunneke F. Poor oral Hygiene may be the Sole Cause of Oral Cancer. *J Maxillofac Oral Surg*. 2012;11(4):379–383
26. Wang RS, Hu XY, Gu WJ, Hu Z, Wei B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e71122
27. Salley JJ, Eshelman JR, Morgan JH. Effect of chronic thiamine deficiency on oral carcinogenesis. *J Dent Res*. 1962;41:1405–1413
28. Theaker JM, Porter SR, Fleming KA. Oral epithelial dysplasia in vitamin B12 deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(1):81–83
29. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:36
30. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res*. 2007;13:195–202
31. Suba Z, Ujpál M. Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer. *Fogorv Sz*. 2007;100(5):250–257, 243–249
32. Ferguson BJ, Hudson WR, McCarty KS Jr. Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113:1311–1315
33. Resta L, Marsigliante S, Leo G, Fiorella R, Di Nicola V, Maiorano E. Molecular biopathology of metaplastic, dysplastic, and neoplastic laryngeal epithelium. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;527:39–42
34. Lukits J, Remenár E, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Tímár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol*. 2007;30:155–160
35. Remenár É, Számel I, Buda B, Orosz Z, Kásler M. 'Why men?' Hormones and hormone receptors in male head and neck cancer patients. In: Klainsasser O, Glanz H, Olofsson J (eds.). *Advances in Laryngology in Europe*. Elsevier, 1997, p. 137–140
36. Yoo HJ, Sepkovic DW, Bradlow HL, Yu GP, Sirilian HV, Schantz SP. Estrogen metabolism as a risk factor for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;124:241–247
37. Kleemann D, Kunkel S. Serum dihydrotestosterone versus total testosterone values of patients with laryngeal carcinomas and chronic laryngitis. *Laryngorhinootologie*. 1996;75(6):351–355
38. Shatalova EG, Klein-Szanto AJ, Devarajan K, Cukierman E, Clapper ML. Estrogen and cytochrome P450 1B1 contribute to both early- and late-stage head and neck carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(1):107–115
39. Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds.). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006
40. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2002;12(6):421–429
41. Biolchini F, Pollastri G, Figurelli S, Chiarini L. Carcinogen metabolism, DNA damage repair and oral head and neck squamocellular carcinoma (HNSCC). A review. *Minerva Stomatol*. 2005;54(7–8):405–414

Příznaky a diagnostika nádorů hlavy a krku

MUDr. Hana Binková, Ph.D.,

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Až dvě třetiny nádorů hlavy a krku jsou diagnostikovány ve stadiu pokročilého onemocnění, což významně zhoršuje léčebné i prognostické výsledky.

Symptomatologie

NÁDORY DUTINY NOSNÍ A PARANÁZÁLNÍCH DUTIN

Nádory nosu a vedlejších dutin nosních obvykle zůstávají dlouhou dobu bez klinických projevů nebo se časné symptomy nikterak neliší od symptomů běžných zánětlivých onemocnění, což je důvodem protražované diagnostiky. Nemocní jsou buď asymptomatictí, nebo jsou dlouhou dobu léčeni pro rinosinuitidu. Varovnými příznaky jsou nosní obstrukce, výtok z nosu, často hnisavý, zapáchající, recidivující epistaxe nebo i jen stopy krve v nosním sekretu. Významná je zejména jednostrannost obtíží.

S rostoucí masou nádoru se objevují symptomy související s invazí do očníce jako omezená hybnost očního bulbu (nejčastěji je postižen n. abducens), diplopie, exoftalmus, otok nebo ptóza víček, chemóza spojivek, poruchy vizu. Přidružují se parestezie či anestezie větví n. trigeminu, bolesti hlavy, deformace obličeje, zejména tváře, dislokace bulbu. Při prorůstání skrze bazi lební se mohou vyskytnout symptomy svědčící pro postižení frontálního laloku (psychické změny, moria atd.). Tumory maxily rostoucí distálně způsobují deformaci nebo makroskopicky zjevnou infiltraci tvrdého patra nebo alveolu s uvolňováním zubů.



Obr. 1 – Exofytický karcinom hrany jazyka. Foto: archiv autorky

NÁDORY NAZOFARYNGU

Časnými příznaky jsou většinou jednostranná či oboustranná nosní obstrukce, slabší epistaxe, příznaky z obstrukce Eustachovy trubice, jako je zahnutí ucha, tinnitus, chronická středoušní sekrece provázená poruchou sluchu. Bohužel je ale velmi často prvním zjevným příznakem karcinomu nosohltanu až krční metastáza, v době diagnózy je infiltrace krčních uzlin přítomna až u 80 % pacientů. Nezřídka přivede pacienta k lékaři až diplopie z poruchy funkce n. abducens nebo porucha senzitivity v oblasti n. trigeminus, což jsou již známky pokročilého nádoru šířícího se do baze lebny.

NÁDORY RTŮ A DUTINY ÚSTNÍ

Diagnostika nádorů dutiny ústní není vzhledem k dobré přehlednosti oblasti příliš obtížná, zejména pak u lézí umístěných na rtu, povrchu jazyka, spodině dutiny ústní, alveolu či tváři. Problematičtější je identifikace ložiska uloženého podslizničně hlouběji v těle jazyka. K symptomům onemocnění patří nehojící se, krustózní léze na sliznici, někdy jen ztluštění sliznice. Nehojící se krustu na kůži rtu nemocný zpočátku často považuje za opar. Povrchový ulkus může být i nenápadný, štěrbinovitý. Vředy bývají při okrajích nevalité, postupně infiltrují svalovinu do hloubky. Exofytické tumory (obr. 1) jsou pro diagnostiku snadnější – zatvrdliny si nemocný všimne sám nebo ji nahmatá. Bolest, pocit cizího tělesa, pálení, štípání přetrvávající několik týdnů vnímají zejména citlivější jedinci. Někdy je naopak nápadná necitlivost určité partie jazyka nebo dutiny ústní. Omezená pohyblivost jazyka či čelisti až trismus nastupuje až u větších tumorů, které mění tvar a hybnost jazyka. Při infiltraci n. hypoglossus je polovina jazyka nehybná, jazyk je fixován, řeč je hluňhavá, je obtížnější žvýkání i polykání z důvodu poruchy pasáže potravy do zadních partií. Zduření čelisti může být způsobeno buď infiltrací alveolu, nebo i současným špatným stavem dentice, který je nezřídka provázen ztrátou zubů a peridentální bolestí, varovné jsou i problémy s usazením zubní protézy při postižení dásní a tvrdého patra. Velké, špinavě povleklé exulcerované léze provází nepříjemný zápach z úst, zvýšená salivace, nesrozumitelná řeč, příměs krve ve slinách, nechutenství, dysfagie s pokračující kachexií. Vysoké procento pacientů má v době diagnostiky již zduření na krku podmíněné metastázou do spádových lymfatických uzlin.

NÁDORY OROFARYNGU

Nádory orofaryngu jsou v počátcích nemoci také bez specifické symptomatologie. Často imitují příznaky chronického zánětu v této oblasti, jako jsou skrábání, pálení, bolest v krku, pocit cizího tělesa, dysfagie, odynofagie, bolesti vystřelující do uší nebo rinolálie. S progresí nádoru se jednotlivé symptomy zvyrazňují, mohou se objevit fixace jazyka, poruchy artikulace, váhový úbytek. Trismus je již známkou hluboké infiltrace při postižení pterygoidních svalů. Existenci nádoru provází často zvýšená sekrece slin, někdy s příměsí krve, a hnilobný zápach z úst způsobený přidruženým zánětem nebo rozpadem nádorových hmot.

Bolesti bývají zpočátku při přijímání potravy a při mluvení, trvalými se stávají při další progresi tumoru, bolesti vystřelují do ucha, dolní čelisti, do spánku a stejnostranné poloviny hlavy. Vzhledem k vysoké metastatické aktivitě orofaryngeálních karcinomů přichází ale pacient do ORL ambulancí často s jediným problémem – zduřením krční uzliny. I objemově velké metastázy mohou vycházet z drobného primárního nádoru v tonzile nebo kořeni jazyka (obr. 2, 3).

NÁDORY HYPOFARYNGU

K typickým příznakům hypofaryngeálního karcinomu patří zduření na krku, odynofagie, dysfagie, chrapot, dušnost, popř. otalgie, váhový úbytek, hemoptýza. Krční lymfatická metastáza je u více než poloviny nemocných prvním příznakem, který je vede k vyšetření. Nejčastěji se nachází v jugulodigastrické oblasti a distálněji.

Odynofagie je bolest v krku lokalizovaná do jednoho místa, většinou perzistuje i po léčbě antibiotiky. Nemocní jsou leckdy takto léčeni nějaký čas praktickými lékaři pro domnělou faryngitidu, dočasně se může některý z příznaků i zmírnit, čímž se jen oddálí diagnóza zhoubného onemocnění. Otalgie je způsobena drážděním n. glosso-pharyngeus tumorem a následnou projekcí bolesti do oblasti ucha.

Dysfagie je obtížné polykání způsobené masou tumoru, vede k omezení příjmu potravy provázenému váhovým úbytkem, malnutricí až kachexií. Váhový úbytek nad 20 % je obvykle spojen s hypovitaminózou, dehydratací a anémií. Nezřídka porucha pasáže potravy vede k aspiraci potravy do dolních cest dýchacích. Nemocný se při jídle zakašlává, je ohrožen aspirační bronchopneonií. U větších exulcerovaných tumorů se může objevit i hemoptýza, obvykle spíše příměs krve ve slinách nebo sputu. Dyspnoe a dysfonie se objevuje obvykle až u pacientů s pokročilými nádory, kdy nádor z hypofaryngu přerůstá do hrtanu nebo přímo infiltruje n. laryngeus recurrens.

NÁDORY LARYNGU

V symptomatologii nádorů hrtanu je rozhodující anatomická lokalizace tumoru. Jinak se totiž chovají a manifestují nádory supraglotis, glotis a subglotis. Nádory supraglotis nepůsobí dlouhou dobu výraznější obtíže, často jsou proto diagnostikovány až v pokročilém stadiu. Jako první se většinou objeví příznaky z rostoucí masy tumoru jako polykací obtíže, částečná obstrukce dýchacích cest, stridor, dušnost, aspirace. Dysfonie se manifestuje při růstu tumoru distálně na hlasivky při transglotickém šíření. Díky bohaté lymfatické drenáži nádory supraglotis častěji metastazují do krčních lymfatických uzlin. Přítomnost regionálních metastáz bývá uváděna v době diagnózy mezi 25 a 50 %. Pacienti s glotickým tumorem přicházejí v časnějším stadiu nemoci, protože i drobné změny v kontuře nebo tloušťce sliznice hlasivek působí změnu barvy hlasu nebo zjevný chrapot. Bohužel pacienti s dlouhodobým abúzem tabákových výrobků, trpící chronickou laryngitidou, často nevěnují tomuto příznaku náležitou pozornost. Obecně platí, že každý chrapot trvající déle než tři týdny je indikací k laryngoskopickému vyšetření u otorinolaryngologa.



Obr. 2 – Asymetrie kořene jazyka podmíněná poslizničně rostoucím tumorem. Foto: archiv autorky



Obr. 3 – Objemná krční metastáza u téhož pacienta s endofytickou formou tumoru kořene jazyka. Foto: archiv autorky



Obr. 4 – Menší exofytická orofaryngeální infiltrace (ořední oblouk a trigonum retromolare). Foto: archiv autorky



Obr. 5 – Leukoplakie na spodině jazyka. Foto: archiv autorky



Obr. 6 – Erythroplakie jazyka. Foto: archiv autorky

Dysfonie je tak prvním příznakem nemoci a polykací obtíže nebo inspirační dušnost se objevují až u pokročilejšího nádoru glotické části hrtanu. Nádory subglotis jsou poměrně vzácné, představují jen 5 % nádorů hrtanu. Jejich včasná diagnostika je poměrně obtížná, projevují se až v pozdějším stadiu dušností a dysfonií. Někdy může být prvním příznakem karcinomu hrtanu i pocit diskomfortu – pálení, škrábání, pocit cizího tělesa v krku nebo aspirace tekutin.

Diagnostika

Základem stagingu ORL nádorů je klinické vyšetření, jehož součástí jsou anamnéza, aspekce, palpce, dále vyšetření laboratorní, zobrazovací a endoskopické s biopsií. V dobře přístupných oblastech, jako jsou obličej, rty, dutina ústní, je diagnostika vcelku jednoduchá, identifikace ložiska v hůře přístupných oblastech, jako je dutina nosní, nosohltan, hypofarynx, larynx, je obtížnější, zejména v případě endofytického růstu pod intaktní sliznicí. Vyšetření zevního krku je třeba také věnovat náležitou pozornost, u řady karcinomů jsou krční metastázy prvním příznakem choroby.

ANAMNÉZA

V anamnéze klademe důraz na výskyt rakoviny v příbuzenstvu, abúzus alkoholu a kouření, imunosupresivní léčbu, expozici toxickým látkám, slunečnímu záření. Cíleně pátráme po příznacích, které mohou představovat první symptomy nádorového onemocnění v dýchacích nebo polykacích cestách: dysfagie, odynofagie, pocit cizího tělesa, otalgie, zaléhání ucha, nedoslýchavost, omezená hybnost jazyka, krvácení nebo stopy krve ve slinách, epistaxe, huhňavost, zápach z úst. Snažíme se symptomy specifikovat, zajímá nás lokalizace, vyvolávající faktor, intenzita, trvání a propagace. Významné jsou také celkové příznaky, jako je váhový úbytek, teploty, noční pocení.

ASPEKCE, PALPCE

Vyšetření zahájíme pohledem na celý obličej, všímáme si i drobné asymetrie, prověříme hybnost mimických svalů, očních bulbů. Po vyjmutí odnímatelných zubních náhrad přehledněme vestibulum, jazyk, spodinu dutiny ústní, bukální sliznici, vývody slinných žláz, patrové oblouky, tonzily, měkké patro a zadní stěnu orofaryngu. Všímáme si nehojících se krustózních lézí na sliznicích, zhrubění či ztlustění slizničního

povrchu, nebo naopak ulcerace sliznice s navolitými okraji (obr. 4). Pozornost věnujeme perzistujícím bílým (obr. 5) a červeným (obr. 6) skvrnám na patře, jazyku a bukální sliznici. Podezření budí také sliznice krvácející na dotyk. Exofytického zduření si nemocný často všimne sám, naopak endofyticky se šířící tumor pod povrchem sliznice snadno přehlédne i lékař, zřetelnější jsou většinou až po ulceraci.

Palpce je významnou součástí vyšetření u každého pacienta s karcinomem dutiny ústní i orofaryngu, lépe určí rozsah a hranice tumoru zejména u podslizničních lézí, které nahmatáme jako tuhou rezistenci pod hladkou, intaktní sliznicí. Pro vyšetření spodiny dutiny ústní a bukální sliznice je přínosná bimanuální palpce (obr. 7). U každého tumoru či slizničního zduření posuzujeme velikost, konzistenci, pohyblivost a vztah k okolním strukturám.

Nosohltan, kořen jazyka, hypofarynx a larynx přímým pohledem vyšetřit nelze, nepřímé vyšetření zrcátky je většinou jen orientační, společlivé vyšetření nabízí dnes již rutinně prováděná endoskopie. Zduření na krku může být jediným příznakem, který přivede nemocného s karcinomem polykacích či dýchacích cest k lékaři. Pro krční lymfatickou metastázu je typické tužší, asymptomatické, pomalu rostoucí zduření. Kůže nad ním je obvykle klidná, uzliny jsou zpočátku pohyblivé vůči kůži i spodině. Při extrakapsulárním šíření se hybnost útvaru omezuje, uzlina se fixuje ke kůži a hlubším krčním strukturám, infiltrace hlavových nervů se může projevit jejich parézou. Podle lokalizace krční metastázy lze odhadnout místo primárního nádoru. Každé palpovatelné, jednostranné, tuhé zvětšení lymfatické uzliny u staršího pacienta by mělo být považováno za metastázu, dokud není stanovena jiná diagnóza.

ENDOSKOPIE A BIOPSIE

Oblasti nepřístupné přímému pohledu vyšetřujeme endoskopicky. Jedná se především o nádory dutiny nosní a paranasálních dutin, nosohltanu, kořene jazyka, hypofaryngu a laryngu. Úkolem endoskopického výkonu je stanovení rozsahu tu-

moru a klasifikace stadia T, popis hranic a vzhledu infiltrátu, odběr bioptických vzorků a vyloučení duplicitního nádoru, jehož výskyt není v ORL oblasti bohužel raritní. Důkladná endoskopie s biopsií z rizikových míst je základním vyšetřením i při neznámém primárním nádoru u nemocných s metastatickým postižením krčních uzlin. K diagnostickému vyšetření využíváme rigidní i flexibilní endoskopy.

Flexibilní laryngoskopie (obr. 8) je obvykle šetrnější, můžeme ji provést jen v lokální anestezii, dovoluje nám vyšetřit funkci nádorem postiženého orgánu (hybnost hlasivek, šíří glotické štěrby, rozsah nádorové stenózy). Mikrolaryngoskopické vyšetření přes pevný tubus umožní detailně přehlednout celou oblast hrtanu, umožní přesnou, cílenou biopsii. Rigidní endoskopy jsou přínosné pro vyšetření nosních a přínosných dutin, nosohltanu, kořene jazyka, hrtanu, piriformních sinů a proximální části jícnu. Při výkonu v celkové anestezii využíváme relaxace k hluboké palpaci kořene jazyka a spodiny dutiny ústní. Přesný endoskopický popis spolu s výsledkem zobrazovacích metod tvoří základ pro rozhodnutí o optimální léčebné strategii. Pro časnou diagnostiku maligních a premaligních lézí v dutině ústní, hltanu a zejména hrtanu lze v rámci videoendoskopie využít zobrazení v úzkém spektru vlnových délek – NBI.

BIOPSIE

Odběr reprezentativního vzorku suspektní nádorové tkáně je pro stanovení histologické diagnózy naprosto nezbytný. U části pacientů také pomáhá určit další histologické charakteristiky nádoru (např. stupeň diferenciaci, pozitivitu či negativitu antigenu p16 a dalších markerů apod.), které mohou mít vliv při rozhodování o vhodné terapii. Z dobře dostupných míst odběr tkáně provádíme v lokální anestezii přímo, u ostatních je biopsie součástí endoskopického výkonu.

AUDIOMETRICKÉ A TYMPANOMETRICKÉ VYŠETŘENÍ

Vyšetření sluchu a tlaku ve středouší má význam především u karcinomu nosohltanu. Dysfunkce



Obr. 7 – Bimanuální palpační vyšetření dutiny ústní. Foto: archiv autorky



Obr. 8 – Transnazální flexibilní laryngoskopie. Foto: archiv autorky

Eustachovy trubice je provázána převodní nedoslýchavostí s podtlakem a později i výpotkem ve středouší.

LABORATORNÍ A SÉROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

V časně diagnostice nádorů hlavy a krku má jen omezený význam. Nádorová onemocnění mohou být spojena se zvýšenou sedimentací erytrocytů, ale spíše až v pokročilých stádiích. Změny v krevním obraze bývají nepříznačné a reaktivní. Základní laboratorní vyšetření je nezbytné před každým výkonem v celkové anestezii. V ORL onkologii bohužel doposud nemáme žádný specifický sérový marker, který by bylo možné využít pro včasnou diagnostiku karcinomů a monitoraci případné rekurence nemoci. Detekce virové DNA u EB virózy a HPV může být využita pro diferenciální diagnostiku mezi primárním nádorem nosohltanu a orofaryngu. HPV pozitivita orofaryngeálních karcinomů je významným pozitivním prognostickým faktorem, předpokládá se, že této skutečnosti bude do budoucna využito pro stratifikaci léčby těchto nádorů. Klinickému využití dalších sérových nádorových markerů brání prozatím nízká senzitivita a specifita, nicméně jsou stále předmětem výzkumu.

SONOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ

Sonografické vyšetření může detekovat zvětšené uzliny i uzliny hraničních rozměrů, které vzhledem ke své lokalizaci a velikosti nejsou detekovatelné palpačním vyšetřením. Hodí se i pro diagnostiku časných karcinomů slinných žláz a štítné žlázy. Jde o vyšetření poměrně levné, dobře dostupné, neinvazivní a nezatažující pacienta. Využitím cytologického vyšetření materiálu získaného pomocí punkce tenkou jehlou pod sonografickou kontrolou lze získat i informace o histologické povaze tumoru. Sonografie břicha je součástí stagingových vyšetření k vyloučení duplexního tumoru nebo metastáz.

RTG PLIC, RTG PASÁŽE JÍCNEM

RTG plic je základním vyšetřením pro vyloučení metastatického rozsevu nebo duplicitního plicního tumoru. U pacientů s dysfagií je indikováno rentgenové vyšetření polykacího aktu a pasáže jícnem baryem k detekci funkčních a strukturálních změn hypofaryngu a jícnu.

CT, MR, PET

CT vyšetření patří dnes již ke standardu onkologického stagingu. Po podání kontrastní látky se tumory různou měrou vysycují, dobře můžeme rozeznat rozsah postižení, prorůstání do okolních tkání, postižení okolního skeletu. Malé povrchové rostoucí léze ale na CT ani MR nemusejí být patrné. V dutině ústní a orofaryngu je navíc obraz často rušen artefakty ze zubních výplní. MR indikujeme v případě nejasného CT nálezu, zejména pak k detailnějšímu zobrazení měkkých tkání, jejich cévního zásobení. Metastaticky postižené krční uzliny jsou typické kulatým tvarem, hypodenzním jádrem s dobře se sytící periferií, což jim dává charakteristický obraz „prstýnku“. PET nepatří mezi rutinní vyšetření v diagnostice ORL nádorů. Zobrazení metabolicky aktivního ložiska nádoru vychytávajícího radionuklidem označenou glukózu může být přínosné při hledání neznámého primárního nádoru při metastázách do krčních uzlin, k posouzení efektu léčby nebo vyloučení případné recidivy v diagnosticky nejasnějších případech.

Kompletní stagingová vyšetření před léčbou zahrnují u mužů i urologické vyšetření k vyloučení duplicitního nebo sekundárního tumoru, u žen gynekologické vyšetření. Stomatologická sanace chrupu před radioterapií je též žádoucí k prevenci komplikujících postradiačních osteomyelitid čelisti. Je-li plánován onkochirurgický výkon, pak je interní, popřípadě i plicní vyšetření s kategorizací ASA nezbytné. Výsledkem podrobného stagingového vyšetře-

ní je stanovení TNM klasifikace nádoru, která je pro indikační onkologické komise hlavních parametrem pro doporučení neoptimálnější léčebné modality.

Závěr

Přes pokroky v diagnostice a dostupnost moderních vyšetřovacích metod jsou nádory hlavy a krku stále diagnostikovány převážně až ve stadiu pokročilého onemocnění. V kancerogenezi těchto nádorů se uplatňuje více etiologických faktorů než běžně udávaná konzumace alkoholu a tabákových výrobků. Riziková populace se tak rozrůstá, navíc jsou ohroženější stále mladší věkové kategorie. Je proto nutné věnovat zvýšenou pozornost všem symptomům, které znamenají riziko maligního onemocnění. Obezřetný by měl být nejen pacient, jeho rodina a přátelé, ale zejména praktičtí lékaři, stomatologové, pneumologové, gastroenterologové, oftalmologové, dermatologové, neurologové a další lékaři, které pacient v době prvních nespecifických příznaků navštěvuje. Při každé pochybnosti je nutné pacienta odeslat ke specializovanému vyšetření. ■

Zkratky: ASA (American Society of Anesthesiologists), NBI (Narrow band imaging), EB virus (Epstein-Barrové), HPV (Human papilloma virus), CT (computerová tomografie), MR (magnetická rezonance), PET (pozitronová emisní tomografie), TNM (tumor, nodus, metastáza)

Literatura

- Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Clinical aspects of diseases of the mouth and pharynx*. In: Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Ear, nose and throat diseases with head and neck surgery*. Stuttgart: Thieme, 2009, p. 243–290
- Vokurka J a kol. *Atlas chorob sliznic dutiny ústní a parodontologie*. [online]. http://is.muni.cz/do/med/el/atlas_stomatolog/index.html
- Shah JP, Patel SG. *Cervical lymph nodes*. In: Shah JP, Patel SG. *Head and Neck Surgery and Oncology*. 3. vyd. Edinburgh: Mosby, 2002, p. 353–394
- Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guilly J, Laugier A, Schlienger M. *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas*. *Cancer*. 1994;74(7): 1933–1938
- Lukeš P, Zábrodský M, Lukešová E, Plzák J, Chovanec M, Astl J, Betka J Jr., Betka J. *Narrow Band Imaging (NBI) – endoskopická metoda pro diagnostiku karcinomů hlavy a krku*. *Otorinolaryng a Foniatri (Prague)*. 2013;62(4):173–179
- Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. *Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP*. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:340–348
- Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. *HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic*. *Lancet Oncol*. 2010;11(8): 781–789. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. *Epub* 2010 May 5
- Binková H, Horáková Z, Staniček J. *Pozitronová emisní tomografie v ORL onkologii*. *Otorinolaryng a Foniatri (Prague)*. 2011;60(3):132–138

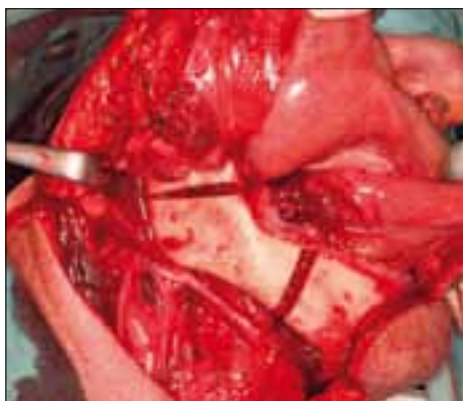
Chirurgická léčba karcinomů hlavy a krku

Doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D.,

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Chirurgická léčba je základem léčby přibližně dvou třetin všech solidních nádorů oblasti hlavy a krku.

Úloha chirurgické léčby se ale neustále vyvíjí a stále větší množství pokročilých karcinomů orofaryngu je léčeno primárně radioterapií nebo chemoradioterapií. Naproti tomu v oblasti dutiny ústní je většinou bez ohledu na pokročilost nádoru dáována přednost primární léčbě chirurgické. Při chirurgické léčbě je v poslední době položen důraz na co největší možné zachování funkce bez obětování délky přežití. Účinnost chirurgické léčby (podobně však i chemoradioterapie) klesá s pokročilostí onemocnění. Chirurgická léčba umožňuje odstranit primární nádor, radikálně ošetřit spádový lymfatický systém a zrekonstruovat operovanou krajinu.



Obr. 1 – Resekce tumoru hrany jazyka a spodiny se segmentální mandibulektomií. Foto: archiv autora

Klíčový význam při chirurgické léčbě má dostatečná radikalita – odstranění celého nádoru s dostatečně širokou bezpečnostní resekční linií (tzv. resekční okraje R_0). Nádor má být odstraněn s bezpečnostním lemem nejméně 1,5 cm za hmatnou nebo viditelnou hranici nádoru. Histopatologicky negativní resekční okraje jsou pak obvykle určeny vzdáleností nejméně 5 mm od resekčního kraje. Okraje do 5 mm jsou považovány za těsné; pokud invazivní karcinom nebo karcinom in situ dosahuje resekčního okraje, mluvíme o okraji pozitivním (NCCN guidelines, Head and Neck Cancers, Version 2.2013).

Chirurgická léčba karcinomu nosohltanu

Karcinom nosohltanu nelze dostatečně radikálně léčit chirurgicky, proto je léčen hlavně radioterapií, nejlépe v kombinaci s chemoterapií. Nádory nosohltanu jsou většinou také dobře citlivé k chemoradioterapii. V poslední době se ovšem ve velkých světových centrech zabývající se léčbou nádorů lební spodiny uvažuje o endonazální chirurgické léčbě těchto nádorů. Chirurgická léčba je dále vyhrazena pro léčbu reziduálních tumorů po vyčerpání chemoradioterapeutických možností, léčbu perzistujících metastáz anebo léčbu recidiv při předním okraji nádoru.

Chirurgická léčba karcinomu rtu, dutiny ústní a orofaryngu

Léčba obnáší podle primární lokalizace nádoru klínovou resekci rtu, parciální či totální glosektomii, resekci spodiny dutiny ústní či retromolárního trigona, rozšířenou tonzilektomií, resekci měkkého patra, patrových oblouků a resekci kořene jazyka. Transorální přístup je možné použít pouze u menších nádorů. U rozsáhlejších nádorů je třeba použít zevních přístupů, které buď ponechávají mandibulu celistvou, nebo ji protínají, u nádorů orofaryngu je používán navíc přístup transfaryngeální (mediální a laterální faryngotomie). U nádorů spodiny dutiny ústní bývá kombinován perorální i zevní přístup, přičemž bývá často prováděna parciální marginální mandibulektomie (odstranění např. alveolárního výběžku mandibuly při zachování její kontinuity).

Při laterální faryngotomii je proniknuto do faryngu boční stěnou hltanu za velkým rohem jazyky. Tento přístup zjednodívá dobrý přehled u nádorů kořene jazyka a boční stěny hltanu, nádory šířící se do fossa supratonsillararis a na patro jsou přístupné obtížněji. Při mediální faryngotomii je do hltanu proniknuto těsně nad jazyklou v oblasti valliculae glossoepiglotticae. Při tomto přístupu lze odstranit nádory kořene jazyka i boční stěny hltanu.

Při velmi rozsáhlých nádorech je výhodné použít operační přístup, při kterém se porušuje celistvost mandibuly. Při dočasné mandibulotomii (mediální, paramediální nebo laterální) je prořazena mandibula, zjednodívá přístup k nádoru a po operaci je provedena syntéza pomocí tzv. „miniplate“ systému. Je-li nádor v kontaktu s mandibu-

lou, je nutné nádor resekovat společně s příslušnou částí mandibuly. U nádorů retromolárního trigona se provádí tzv. transmandibulární buko-faryngektomie (obr. 1). Většinou lze tkáňový defekt při menším rozsahu nechat vygranulovat, při větším překrýt posunem tkání z okolí. Při velkém rozsahu lze defekt překrýt „čínským lalokem“. Resekci tkáně v oblasti dutiny ústní a orofaryngu je výhodné provádět pomocí CO_2 laseru, odběr histologických vzorků z resekčních linií ke kontrole bezpečného rozsahu resekce je nutností. Součástí operačních výkonů u nádorů s vysokým rizikem metastazování je bloková resekce i v případě klinicky negativního nálezu na lymfatických uzlinách. V případě totální glosektomie je zkoušen přenos volných laloků muskulo-kutánních s nervovou anastomózou.

Chirurgická léčba karcinomu hypofaryngu

Chirurgická léčba karcinomu hypofaryngu musí být vzhledem k velmi nepříznivé prognóze radikální. Pouze malé nádory jsou indikovány k samostatné parciální hypofaryngektomii. Většinou je nutno spolu s parciální nebo totální hypofaryngektomií provést i totální laryngektomii. Radikální chirurgický výkon bývá výrazně mutilující – vyskytují se potíže polykací, potíže s mluvením a vzhledem. Rekonstrukce hypofaryngu a jícnu je možné úspěšně provádět transpozicí žaludku. Chybějící část trávící trubice po resekci hypofaryngu lze rovněž rekonstruovat pomocí mikrochirurgie fasciokutánním lalokem z předloktí.

Dalším všeobecně využívaným volným lalokem k rekonstrukci faryngu a cervikálního jícnu je jejunum. Část tenkého střeva o potřebné délce (většinou kolem 8 cm) je získána z mediální laparotomie. Mortalita a morbidita je poměrně nízká. Radikální chirurgická léčba ovšem většinou nepřináší u pokročilých nádorů hypofaryngu dlouhodobé přežití, významnou úlohu při léčbě proto hraje radioterapie, popřípadě chemoradioterapie.

Chirurgická léčba karcinomu hrtanu

Karcinom hrtanu patří prognosticky k příznivějším lokalizacím rakoviny hlavy a krku. To je dáno skutečností, že většina nádorů hrtanu zůstává v časných stádiích omezena v prostorách ohraničených vazivovými membránami hrtanu a glotlický karcinom navíc metastazuje poměrně málo často, poněvadž hlasivky mají chudou lymfatickou dre-

náž. Tyto skutečnosti umožňují u méně pokročilých forem karcinomu hrtanu parciální resekci s dobrými funkčními výsledky – nemocní jsou většinou schopni adaptace na nové anatomické poměry a mohou dýchat, polykat i mluvit.

SUPRAGLOTTIS

Postižení suprahyooidní porce příklopky hrtanové je možné léčit epiglotektomií. Supraglottická horizontální laryngektomie je vhodná pro nádory, které jsou omezeny na laryngeální povrch epiglottis a/nebo vestibulární řasy bez postižení aryepiglottických řas nebo arytenoidní oblasti. Tumor nesmí zasahovat níže, než je dolní plocha vestibulární řasy. Kontraindikací tohoto operačního postupu je rovněž postižení valem a kořene jazyka pro rekonstrukční problémy po resekci kořene jazyka. Při operaci je odstraněna horní polovina štítné chrupavky spolu s ventrikulárními řasami. Pohyblivost hlasivek (hlas) je zachována a uzávěrem glottis při polykání jsou chráněny dolní dýchací cesty před aspirací. Vytvoření alternativních stereotypů při polykání trvá určitou dobu, proto v pooperačním období může být přechodně snížena kvalita života pro zaskakování potravy do dýchacích cest. Již u malých supraglottických nádorů je vysoké riziko uzlinových metastáz, proto je i u klinicky negativního krku indikována krční bloková disekce a/nebo pooperační radioterapie.

GLOTTIS

Pro endoskopickou chordektomii jsou nejvhodnější T1a nádory hlasivky, které se šíří dorzálně maximálně po hrot vokálního výběžku arytenoidní chrupavky, nešíří se na druhostrannou hlasivku, nepřestupují dolní obloukovitou linii do subglottis ani horní obloukovitou linii do ventrikulu. S výhodou je k této resekci používán CO₂ laser. Frontolaterální laryngektomie je indikována pro T1–T2 nádory hlasivky, které přesahují při přední komisuře na druhou hlasivku do 2 mm, dorzálně se nešíří do vokálního výběžku arytenoidní chrupavky a subglotticky se nešíří více než 8 mm. Cílem této operace je odstranění vertikální části štítné chrupavky spolu s tumorem a přilehlými měkkými tkáněmi hrtanu. S vytnutou částí chrupavky je potom odstraňována hlasivka ev. až k arytenoidnímu hrbolu, podle rozsahu i ventrikulární řasa. Nádory velikosti T3 jsou většinou indikovány k totální laryngektomii, hemilaryngektomie je vhodná pouze pro vybrané případy.

Totální laryngektomie umožňuje léčbu pokročilejších nádorů T3–T4 (obr. 2). Odstraněním celého orgánu je většinou splněna podmínka dostatečné chirurgické radikality, ovšem za cenu obětování funkce hrtanu. Výsledkem operace je trvalé oddělení dýchacích a polykacích cest, pacient dýchá tracheostomatem a hypofarynx přechází v místě tzv. faryngoezofageálního segmentu volně v jícnu. Ochrannou funkci hrtanu lze částečně nahradit různými typy filtrů, například tzv. HME filtrem (zkratka vychází z anglického popisu funkce Heat and Moisture Exchanger), který částečně obnovuje dechový odpor a zároveň ohřívá a zvlhčuje vzduch vdechovaný do průdušnice. Hlas lze rehabilitovat pomocí jícnového hlasu nebo hla-

sově protézy, při neúspěchu lze použít elektrolynx. Jícnový hlas spočívá v nabrání vzduchu o dostatečném objemu do jícnu a jeho zpětném vypuzování přes hltan a dutinu ústní. V místě faryngoezofageálního přechodu dochází k rozkmitání sliznice a podslizniční vrstvy, při kterém vzniká vlastní jícnový hlas. Tímto způsobem komunikuje asi 20–30 % pacientů po totální laryngektomii. Při tvorbě hlasu pomocí tracheoezofageální píštěle s jednocestným ventilem (tzv. hlasovou protézou) je vzduch nabírán z průdušnice, hlas se opět tvoří ve výše zmíněném faryngoezofageálním segmentu a plynulá řeč se naučí asi 80 % pacientů. Nevýhodou této hlasové protézy je nutnost opakované výměny, možnost chronického dráždění zánětem v místě píštěle a cena protézy.

SUBGLOTTIS

Subglottická lokalizace karcinomu laryngu je poměrně vzácná, onemocnění bývá dlouho bez příznaků a většinou bývá rozpoznáno až v pokročilém stadiu. Základní léčebnou metodou při léčbě subglottického karcinomu (obr. 2) je proto kombinace totální laryngektomie s následnou radioterapií. Prognosticky patří subglottická lokalizace karcinomu hrtanu k nejméně příznivým, je to dáno i směrem lymfatické drenáže do mediastinu (souvinnost s embryologickým vývojem). Exstirpace mediastinálních a paratracheálních uzlin ovšem nemá větší vliv na přežití pacienta.

Chirurgická léčba nádorů paranazálních dutin

Cílem chirurgické léčby paranazálních dutin je nejen odstranit tumor u onkologicky bezpečných chirurgických hranicích, ale i vytvořit podmínky pro drenáž postižené dutiny do dutiny nosní a zrekonstruovat operovanou krajinu. Krční bloková disekce je vzhledem k poměrně malé incidenci metastatického postižení uzlin doporučována jen u pacientů s klinicky pozitivními uzlinami.

Nádory nosu a vedlejších dutin nosních lze operovat přístupem endoskopickým, zevním, sublabiálním a pomocí kombinované kraniofaciální resekce.

ENDOSKOPICKÝ PŘÍSTUP

Šetrný endoskopický přístup je vyhrazen především pro benigní nádory vedlejších dutin nosních, eventuálně invertovaný papilom. Endoskopický přístup bude pravděpodobně využit také u málo pokročilých karcinomů, které nepostihují orbitu nebo lebeční spodinu. Sublabiální rintonomie („midfacial degloving“) je dobrou přístupovou cestou pro případy, kdy je třeba u nevelkých nádorů zpřístupnit přední stěnu maxily s následnou expozicí fossa infratemporalis a rinobaze. Výhodou metody je dobrý přehled operované krajiny a dobrý kosmetický efekt.

TRANSFACIÁLNÍ PŘÍSTUPY

Nejběžnějším přístupem zvláště u pokročilých karcinomů paranazálních dutin jsou tzv. transfaciální přístupy. Laterální rintonomie s různými modifikacemi umožňuje přístup jak k parciálním,



Obr. 2 – Vyjmutý hrtan se subglottickým karcinomem. Foto: archiv autora

tak k totálním výkonům na paranazálních dutinách. Řez je veden od dolního okraje obočí distálně uprostřed mezi spojnicí středu nosního kořene a mediálního canthu až k okraji nosního křídla, které obkružuje. Při nádorech čelistních dutin bývá dle rozsahu prováděna parciální nebo totální maxilektomie podle potřeby i s exenterací orbity. U nádorů čichového labyrintu bývá prováděna ethmoidektomie, resekce maxily a orbity, ev. v kombinaci s neurochirurgickým přístupem a ošetřením rinobaze. U nádorů čelních dutin bývá prováděna Jansen-Ritterova či Riedlova operace, při větším rozsahu dle potřeby ethmoidektomie, resekce maxily a orbity v kombinaci s neurochirurgickým přístupem a ošetřením rinobaze. Nádory sfenoidální dutiny jsou léčeny podobně jako karcinom nosohltanu, je zde dáována přednost radioterapii.

Defekt po totální maxilektomii s exenterací orbity je možné krýt proteticky. Rovněž defekt tvrdého patra je možno řešit různými druhy obturátorů. Výhodou tohoto řešení je kratší operační výkon a možnost snadné kontroly operační dutiny, k nevýhodám patří nedokonalý uzávěr dutiny ústní, dlouhodobé hojení spojené s nutností častého pooperačního ošetření, nepříznivý estetický a funkční výsledek. Defekt po rozsáhlých maxilektomiích může být s výhodou nahrazen dvoustrůvkovým muskulokutánním lalokem s definovanou cévní stopkou (obr. 3, 4).

OPERABILITA NÁDORŮ HLAVY A KRKU

Dosud nebylo dosaženo všeobecné shody v otázce pojmu operabilní versus inoperabilní nádor. Termín inoperabilní (neresekabilní) nádor je používán celá desetiletí, ale je nepřesně definován. Inoperabilní nádor je v podstatě nádor, který není možné odstranit, poněvadž by tento zákrok při-

nesl nepřijatelnou morbiditu pacienta. Většinou se za inoperabilní nádor považuje takový nádor, u něhož pochybujeme o možnosti jeho odstranění v bezpečných anatomických hranicích, anebo pokud nemáme jistotu, že nádor budeme moci zvládnout i s pomocí pooperační radio-terapie (NCCN guidelines, Head and Neck Cancers, Version 2.2013). Typicky takové nádory postihují krční obratle, plexus brachialis, hluboké krční svaly, karotidy, obě vnitřní jugulární žíly současně a lebeční spodinu. Za inoperabilní nepovažujeme nádory, které nejsou operovány pro špatný celkový stav nemocného, pro nesouhlas nemocného anebo jsou-li přítomny vzdálené metastázy, pokud by lokální nález chirurgickou léčbu umožnil.

REKONSTRUKCE POOPERAČNÍCH DEFEKTŮ

Ke krytí malých pooperačních tkáňových defektů je možné přesunout tkáň z okolí nádoru. Výhodou je jednoduchost, dobrý kosmetický efekt, nevýhodou je výrazné omezení rozsahu nahrazované tkáně. Při rozsáhlejších defektech jsou využívány buď stopkaté laloky, anebo volné laloky. Deltopektorální stopkatý lalok popsal v roce 1965 Bakamjian. Na některých pracovištích je používán tento lalok jako vaskularizovaný kožní kryt obličeje, krku, karotické arterie a k faryngozofageální rekonstrukci.

Další možností nahrazení chybějící tkáně po rozsáhlých resekcích v oblasti hlavy a krku je použití volných laloků s definovanou cévní stopkou. Mikrochirurgická technika umožňuje přímo našít přívodné a odvodné cévy přeneseného laloku na cévy v místě defektu. Tím je zajištěna dostatečná výživa tkáně v místě původního defektu, umožňující i časně pooperační ozáření. Použití fasciokutánního laloku z předloktí (tzv. čínský lalok) je výhodné při rekonstrukci rozsáhlých defektů po resekcích v dutině ústní, orofaryngu a hypofaryngu. Relativně dobrých funkčních i estetických výsledků je dosaženo při použití muskulokutánních laloků (nejčastěji z m. latissimus dorsi nebo m. rectus abdominis) po resekcích v oblasti maxily. Při totálních maxilektomiích je používán dvoustrůvkový lalok umožňující krytí defektu jak v dutině ústní, tak zevně ve tváři (obr. 3, 4). Rekonstrukce pomocí laloků s definovanou cévní stopkou zvyšuje možnost odstranění nádorů dostatečně široko do zdravé tkáně a umožňuje rychlejší hojení s příznivým kosmetickým a funkčním výsledkem. K nevýhodám patří obtížnější vyhledání lokálních recidiv. Ke snížení rizika recidivy pod lalokem je nutná velmi dobrá erudice chirurga provádějícího „destrukční část“ výkonu.



Obr. 3 – Dvoustrůvkový muskulokutánní lalok. Foto: archiv autora

LÉČBA REGIONÁLNÍCH KRČNÍCH METASTÁZ

Pravděpodobnost metastazování karcinomů oblasti hlavy a krku je poměrně vysoká, a proto léčba metastáz maligních nádorů hlavy a krku do krčních uzlin podstatně ovlivňuje úspěšnost léčby. Klinicky zjistitelné metastázy se vyskytují v době zahájení léčby u nemocných s nádorem T3 u karcinomu tonzily v 70 %, kořene jazyka v 75 %, supraglottis v 65 %, hypofaryngu v 80 % a nosohltanu v 89 %. Léčba je většinou chirurgická, často v kombinaci s radioterapií. Je-li jako definitivní léčba použita chemoradioterapie, pak je chirurgická léčba rezervována jen pro perzistující nádor v uzlinách. Chirurgická léčba spočívá v odstranění spádových lymfatických uzlin v jednom bloku společně s primárním nádorem. Podle předpokládaného rozsahu postižení lymfatických uzlin provádíme blokové disekce jako úplné (komprehenzivní) – odstranění všech uzlin na krku (oblast I–VI), selektivní – jsou odstraněny pouze ty skupiny uzlin, které mají největší pravděpodobnost postižení, a rozšířené, kde je zahrnuta i resekce dalších lymfatických a nelymfatických struktur. Tyto disekce se dále modifikují podle rozsahu šetření důležitých struktur – n. accessorius, v. jugularis interna a m. sternocleidomastoideus. V otázce preventivně prováděných (elektivních) krčních blokových disekcí panují rozdílné názory. Karcinomy oblasti hlavy a krku je možné podle rizika metastazování rozdělit do tří skupin. Do skupiny s nízkým rizikem přítomnosti klinicky nezjistitelných krčních metastáz lze zařadit hlasivky, sliznici alveolárních výběžků, maxilární dutiny a nádory parotis s nižším stupněm malignity. Do skupiny se středním rizikem lze zařadit ret, bukální sliznici, kožní spinaliomy a nádory štítné žlázy. Do skupiny s vysokým rizikem výskytu skrytých krčních metastáz lze zařadit jazyk, spodinu dutiny ústní, orofarynx, supraglottis, subglottis, hypofarynx, nádory submandibulárních a sublingválních slinných žláz a nádory parotis s vyšším stupněm malignity. U skupiny nádorů s vysokým rizikem metastatického rozsevu by měla být provedena elektivní bloková disekce krčních uzlin i v případě klinicky negativního nálezu na uzlinách. Samostatným tématem u regionálně pokročilých nádorů je perzistence lymfatických uzlin po primární radioterapii/chemoradioterapii. V současné době se již konsensus posunul na stranu indikace disekce krčních uzlin pouze v případě klinické perzistence uzlinových metastáz.

KOMBINACE CHIRURGICKÉHO VÝKONU A NECHIRURGICKÉ ONKOLOGICKÉ LÉČBY

U časných stadií nádorů hlavy a krku by měl být zvažován operační výkon nebo radiační léčba na základě předpokládaných funkčních a kosmetických výsledků a preference plně informovaného pacienta v rámci multidisciplinárního týmu. Obdobně i zhodnocení výsledku primární léčby musí být multidisciplinární. Nedostatečná odpověď (perzistence) nádoru po radioterapii je důvodem k indikaci operačního výkonu jako záchranného postupu. Naopak zjištěné rizikové



Obr. 4 – Stav po maxilektomii s plastickým krytím defektu. Foto: archiv autora

faktory z histopatologického vyšetření chirurgického resekátu (těsný nebo pozitivní resekční okraj, postižení lymfatických uzlin, perineurální šíření, angio-/lymfangioinvasze atd.) jsou důvodem k indikaci pooperační radio-terapie, případně chemoradioterapie.

U lokálně a/nebo regionálně pokročilých nádorů je již primárně zvažována kombinovaná léčba. Za standardní postup resekabilních nádorů pokládáme operační výkon s pooperační radio-terapií. Pokud by byl rozsah operačního výkonu z funkčního či kosmetického hlediska pro pacienta neakceptovatelný, je alternativou léčba onkologická, jejímž základem je radioterapie. Operační výkon je pak ponechán jako možnost záchranné léčby. Tento postup je obecně akceptován hlavně u nádorů laryngu a hypofaryngu v rámci tzv. zachovných protokolů. Analogicky lze tento přístup použít i v dalších lokalitách ORL oblasti, nicméně argumentem proti bývá horší operabilita dříve ozářeného terénu, nejistota resekce ve zdravé tkáni v oblasti fibrózy, horší hojení atd.

Závěr

S bouřlivým rozvojem techniky souvisí zavedení některých metod, jako jsou moderní zobrazovací metody, kvalitní mikroskopická technika, počítačem navigované operace zejména v oblasti rino-baze, robotická chirurgie; dále laser, koblace apod. Použití cévní mikrochirurgie umožňuje rozsáhlé rekonstrukce tkáňových defektů pomocí laloků s definovanou cévní stopkou. Došlo také k pokroku v jiných medicínských oborech, například v anesteziologii, což umožňuje provádět mnohahodinové operace s minimální morbiditou a s navazující intenzivní péčí. Vývojové možnosti zlepšení chirurgické léčby jsou na rozdíl od konzervativní onkologické léčby téměř vyčerpány, chirurgická léčba se tak dostává k hranicím možností a zdá se, že již příliš nepřispěje ke zlepšení přežití nemocných. ■

Význam humánních papilomavirů u nádorů hlavy a krku

Prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.,

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol, Praha

Humánní papilomaviry (HPV) jsou v lidské populaci široce rozšířeny. Jde pravděpodobně o nejrozšířenější sexuální přenosnou infekci vůbec.

HPV je malý DNA virus, který se skládá ze dvou řetězců DNA a kapsidy, tvořené dvěma strukturálními proteiny. Virový genom obsahuje časné (E) a pozdní (L) geny. Geny E6 a E7 vysoce rizikových (HR) typů HPV kódují onkoproteiny odpovědné za kancerogenezi, pozdní geny L1 a L2 kódují strukturální proteiny kapsidy. Virus infikuje bazální vrstvy epitelu a jeho maturace je úzce vázána na diferenciaci této tkáně. Dnes je plně charakterizováno přes 100 typů HPV, které se z klinického hlediska rozlišují na kožní a slizniční. Podle svého onkogenního potenciálu se dělí na níže rizikové (LR) a vysoce rizikové (HR). LR HPV typy (nejčastěji jsou detekovány HPV 6 a 11) jsou typicky spojovány s benigními lézemi, jako je papilomatóza hrtanu, genitální a perianální bradavice. HR HPV typy (nejčastěji jsou detekovány HPV 16, 18, 31, 33, 35) jsou spojovány s karcinomem hrdla děložního a některými dalšími tumory genitooanální oblasti u žen i mužů a také s částí tumorů hlavy a krku.

Skupina pacientů s nádory hlavy a krku, jejichž etiologie souvisí s infekcí HPV, byla identifikována teprve v posledních letech. Prevalence HPV pozitivita je významná u nádorů orofaryngu, zejména patrové tonzily, kde dosahuje až 80 %. V ostatních lokalizacích nádorů hlavy a krku je výskyt HPV podstatně méně častý a o významu HPV pozitivita v jiných lokalizacích než v orofaryngu je zatím nedostatek informací. Pacienti s HPV pozitivními nádory se liší od HPV negativních pacientů po stránce epidemiologické, molekulárně biologické a klinické.

Epidemiologie

Nejdůležitějšími rizikovými faktory nádorů hlavy a krku zůstávají konzumace tabáku a alkoholu. Kouření a pití alkoholu je charakteristické pro většinu pacientů s karcinomy dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu. Naproti tomu pacienti s HPV pozitivními nádory se vyznačují nízkou prevalencí kuřáctví a alkoholismu. U pacientů s HPV pozitivními karcinomy je někdy popisován vyšší počet sexuálních partnerů a častější praktikování orogenitálního sexu, avšak evropské studie včetně našich tuto souvislost nenacházejí.

Prevalence HPV pozitivita u orofaryngeálních nádorů v posledních desetiletích stoupá a stoupá i inci-

dence karcinomu orofaryngu, zejména tonzily. Podle nedávné metaanalýzy narostla prevalence HPV pozitivita u orofaryngeálního karcinomu ze 40 % ve studiích přijímajících pacienty před rokem 2000 na 72 % ve studiích s pacienty zařazenými po roce 2005. Zajímavé je, že ve starších studiích byly významné regionální rozdíly. V USA byla prevalence přibližně dvojnásobná než v ostatních regionech. Tento rozdíl v pozdějších studiích zcela vymizel a podíl HPV pozitivních nádorů orofaryngu je dnes v Evropě stejný jako v Severní Americe. Je otázkou, zda se na těchto výsledcích částečně nepodílela i rozdílná kvalita detekčních metod, jak bude ještě zmíněno.

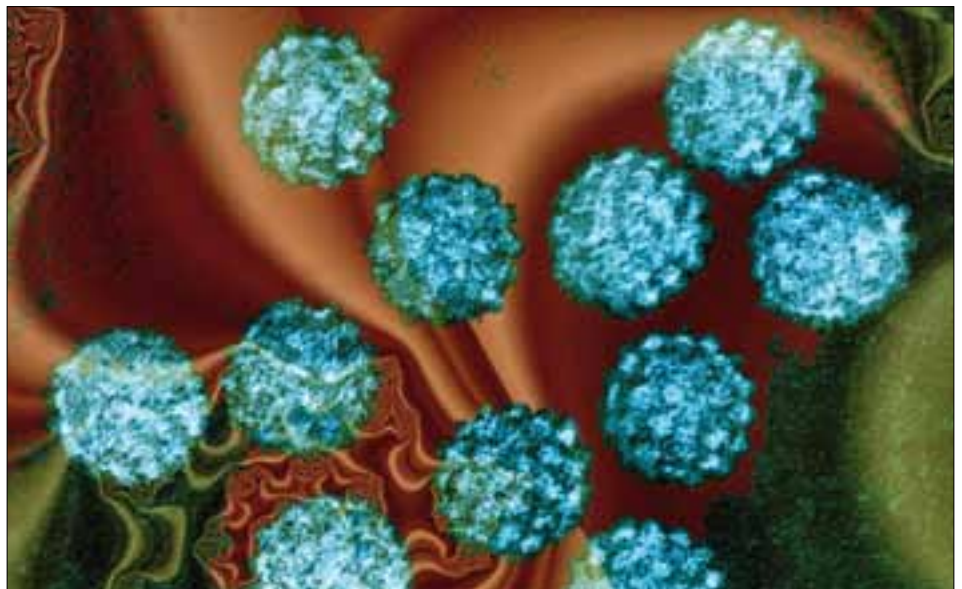
Data o vývoji prevalence HPV pozitivita nejsou z České republiky k dispozici, v našich studiích realizovaných po roce 2000 je prevalence HPV u orofaryngeálních karcinomů rovněž kolem 70 %. Evidentní, více než 3,5násobný je v tuzemsku nárůst incidence nádorů orofaryngu v posledních 30 letech a podobný vývoj je pozorován i v jiných zemích. Naproti tomu incidence nádorů vázaných na tabák je stabilní nebo dokonce mírně klesá, a to i v zemích, kde se významně nesnižuje konzumace tabáku. V České republice klesá konzumace tabáku teprve v posledních několika letech, přesto pozorujeme velmi mírný pokles incidence nádorů některých lokalizací, které jsou typicky vázané na tabák, např. laryngu. V zemích, kde proběhly již přibližně před 30 lety úspěšné protitabákové kampaně s následným snižováním spotřeby cigaret (např.

Severní Amerika), je pokles incidence na tabák vázaných nádorů daleko významnější.

Uvedená fakta podporují teorii, že šířící se infekce HR HPV vysvětluje změny v epidemiologii nádorů hlavy a krku, které pozorujeme v posledních několika desetiletích. Je možné předpokládat, že tyto trendy, tedy klesající incidence karcinomů vázaných na tradiční rizikové faktory a stoupající incidence nádorů orofaryngu etiologicky vázaných na HR HPV, bude pokračovat.

Molekulární úroveň

Molekulární studie ukazují, že existují dvě oddělené metabolické cesty v kancerogenezi karcinomů horních cest dýchacích a polykacích. První je primárně dána mutagením efektem tabáku a alkoholu a druhá je mediována HPV. Kancerogeneze podmíněná HPV je komplexní proces, rozhodující roli v ní hrají onkoproteiny E6 a E7, které mají celou řadu cílových proteinů s různými funkčními následky. Nejvýznamnějším efektem těchto onkoproteinů je inaktivace produktů tumor supresorových genů p53 a pRb. Hlavní funkcí onkoproteinu E6 je degradace tumor supresorového proteinu p53. Na rozdíl od tabákem indukovaných nádorů není u HPV pozitivních nádorů gen p53 mutován a je zde proto diagnostikován divoký (nemutovaný) gen p53. Přesto není mutační stav genu p53 dobrým markerem HPV etiologie. I u HPV pozitivních nádorů mohou být přítomny mutace tohoto genu, které nenarušují jeho funkci. Navíc je stanovení mutací genu p53



Molekuly HPV. Ilustrační foto: Profimedia



Očkování proti HPV. Ilustrační foto: Profimedia

pracné a imunohistochemická detekce p53, někdy používaná namísto genové analýzy, neurčuje spolehlivě mutační stav genu. Onkoprotein E7 narušuje kontrolu buněčného cyklu destabilizací komplexu proteinu pRb. Inaktivace pRb vede, patrně mechanismem negativní zpětné vazby, ke zvýšené expresi proteinu p16, který je rovněž tumor supresorový. Protein p16 může být diagnostikován imunohistochemicky a může fungovat jako náhradní marker přítomnosti HPV. V kombinaci s detekcí HPV DNA jde o vysoce senzitivní a specifický marker zapojení HPV do kancerogeneze. Obecně je třeba mít na paměti, že pouhá přítomnost HR HPV DNA v tumoru nemusí nutně znamenat virovou etiologii nádoru. Za důkaz HPV etiologie je obvykle považována přítomnost mRNA onkoproteinů E6 a E7, která svědčí pro jejich přepis a tím s vysokou pravděpodobností pro jejich funkční uplatnění. Stanovení mRNA je zlatým standardem, nicméně je pracné a drahé, a proto jsou hledány jiné markery, které by byly vhodné pro klinickou praxi a zároveň co nejpřesněji vyjadřovaly zapojení viru do kancerogeneze. Řada nezodpovězených otázek se týká interakce mezi tabákovými kancerogeny a HPV infekcí. Jak bylo uvedeno, HPV pozitivní tumory se vyskytují častěji u nekuřáků, nicméně se vyskytují i u kuřáků. Některé experimentální výsledky u myši a na buněčných kulturách ukazují na možnou kooperaci mezi tabákovými kancerogeny a virovými onkogeeny. Klinické výsledky nejsou jednoznačné, nicméně prognóza HPV pozitivních nekuřáků je lepší než HPV pozitivních kuřáků.

Klinický význam

Jak bylo uvedeno, nejvýznamnějším rozdílem mezi pacienty s HPV pozitivními a negativními tumory je konzumace tabáku. Ostatní někdy uváděná specifika HPV pozitivních tumorů, jako je nižší věk pacientů, vyšší zastoupení žen, nižší klasifikace T a vyšší klasifikace N, jsou jinými autory zpochybňována. Z klinického hlediska je nejdůležitějším rozdílem mezi HPV pozitivními a negativními tumory lepší prognóza HPV pozitivních. Uvádí to převážná většina

autorů a lepší přežití je zpravidla nezávislé na velikosti nádoru, stavu regionálních uzlin, věku a pohlaví. Lepší prognóza je patrně dána rozdíly v mechanismu kancerogeneze, jak bylo zmíněno v minulém odstavci. HPV pozitivní tumory mají méně a jiné genetické změny, což může vést k lepší odpovědi na terapii. Výhodou HPV pozitivních nádorů může být i jejich vyšší imunogenita, případně absence plošné kancerizace, charakteristické pro nádory související s kouřením.

HPV status je zdaleka nejvýznamnějším prognostickým faktorem u nádorů orofaryngu. Je významnější než velikost nádoru nebo regionální metastazování. Zdá se dokonce, že přítomnost regionálních metastáz, která je u nádorů spojených s tradičními rizikovými faktory nejdůležitějším prognostickým faktorem, který zhoršuje přežití až o 50 %, nemá u HPV pozitivních tumorů prognostický význam.

U HPV pozitivních tumorů je HPV DNA nalézána i v regionálních metastázách. Vzhledem k tomu, že orofarynx a zejména tonzily jsou zdaleka nejčastější lokalizací HPV pozitivních tumorů, může být detekce HPV pozitivní významným vodítkem v případech krčních metastáz s neznámým primárním nádorem.

Vzhledem k prognostické výhodě pacientů s HPV pozitivními tumory nabývají na významu otázky kvality života přežívajících pacientů. V poslední době je diskutována možnost snížení intenzity léčby u pacientů s virem indukovanými tumory. V současnosti však neexistuje klinické doporučení rozdílných postupů u HPV pozitivních a negativních tumorů. Vzhledem k tomu, že se zdá, že HPV pozitivní případy mají lepší prognózu bez závislosti na použité léčbě, nové léčebné strategie se musejí soustředit na snížení toxicity léčby. Může jít o volbu méně agresivních chirurgických postupů, snížení dávek radioterapie, vynechání chemoterapie nebo její náhrada biologickou terapií a v budoucnosti i specifická protivirová léčba. V současnosti probíhá několik studií, které se snaží ověřit možnosti dezintenzifikace léčby u HPV pozitivních nádorů, aniž by byly ohroženy dosavadní velmi dobré terapeutické výsledky u těchto pacientů. Obecně lze předpoklá-

dat, že v blízké budoucnosti bude HPV status hrát roli ve stanovení intenzity léčby a možná i ve volbě léčebné modality.

Než bude HPV status rutinně používán v klinickém rozhodování u karcinomu orofaryngu, je potřeba vyřešit řadu otázek. Jednou z nejdůležitějších je standardizace detekčních metod vhodných pro klinické použití. Mnoho klinických pracovišť v poslední době zavedlo do praxe testování přítomnosti HPV nebo náhradních markerů HPV pozitivivity, především imunohistochemické stanovení proteinu p16. Přesto dodnes neexistuje doporučení standardního postupu pro detekci HPV ve tkáni nádoru. To může být zdrojem chyb při srovnávání studií zahrnujících různé skupiny pacientů z různých pracovišť. Také referované rozdíly v prevalenci HPV v různých částech světa mohou být částečně způsobeny rozdílnou kvalitou a charakteristikami použitých detekčních metod. Na zlepšování diagnostických metod se podílí řada pracovišť na celém světě. Kromě různých metod detekce HR HPV ve tkáni nádoru a imunohistochemického stanovení proteinu p16 jsou zkoumány i méně invazivní metody, jako je zjišťování přítomnosti HPV DNA v buňkách z výplachů úst nebo ze stěrů a detekce protilátek proti HPV v sérech pacientů. Zejména titry protilátek proti onkoproteinům E6 a E7 jsou velmi kvalitním markerem HR HPV infekce, který by mohl být v budoucnu využit i pro sledování pacientů po léčbě. Se vzrůstající důležitostí stanovení HPV a vzhledem k jeho budoucímu významu pro volbu léčebné strategie je principiální najít konsensus ohledně markerů pro použití v klinické praxi. Takové markery by měly mít vysokou senzitivitu a specifitu, být robustní a levné.

Dalším významným klinickým aspektem je možný dopad profylaktické vakcinace na výskyt nádorů hlavy a krku v případě jejího rutinního použití. Je vysoce pravděpodobné, že plošná vakcinace proti HPV nejen dívek, ale i chlapců, by měla významný vliv nejen na prevalenci karcinomu hrdla děložního a ostatních genitoanálních nádorů žen a mužů, ale i části nádorů hlavy a krku. Vzhledem ke stoupajícímu podílu orofaryngeálních HPV pozitivních nádorů hlavy a krku lze předpokládat i stoupající dopad vakcinace na tyto nádory. Vedle opatření k omezení konzumace tabáku by v budoucnosti mohla mít vakcinace proti HPV rozhodující roli v prevenci karcinomů horních cest dýchacích a polykacích.

Závěr

Zjištění podílu HPV na vzniku části nádorů hlavy a krku bylo jedním z nejvýznamnějších objevů, který rozšířil naše znalosti o epidemiologii a biologii těchto nádorů a zároveň má velký klinický význam. Vzhledem k trendům incidence nádorů vázaných na HPV má hledání optimálních diagnostických metod, ověřování eventuálních modifikací terapeutických přístupů a výzkum specifických antivirových léčebných postupů vzrůstající důležitost. ■

Poděkování

Program výzkumu HPV u nádorů hlavy a krku na klinice Otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK by byl nemožný bez spolupráce se špičkovou laboratoří. Poděkování proto patří RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D. a jejímu týmu spolupracovníků z Oddělení experimentální virologie ÚHK.

Systemová terapie nádorů hlavy a krku

Současné konvenční léčebné postupy karcinomů hlavy a krku jsou neselektivní a mohou způsobit, zvláště chemoterapie nebo chemoradioterapie, poškození normální tkáně. Ve snaze selektivně postihnout cesty, které jsou při karcinogenezi aktivní, se výzkum zaměřuje na molekulární biologii.

Cílem specifické cílené terapie je vytvořit „magic bullet“, která by selektivně ničila nádorové buňky. Recentní studie genomického profilování identifikovaly některé genetické abnormality, které by potenciálně mohly být cílem a mohly být blokovány existující systémovou terapií.

Systemová terapie nádorů oblasti hlavy a krku patří mezi nepříliš úspěšné kapitoly klinické onkologie. Historicky byla její úloha v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku omezená na paliativní podání u nemocných s recidivujícím nebo metastatickým postižením, podání v jiných indikacích nebylo příliš úspěšné. Určitý optimismus přinesl pro použití systémové terapie rozvoj molekulární biologie se snahou postihnout selektivní signální cesty karcinogeneze.

Chemoterapie jako součást multimodální terapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy/krku vyžaduje spolupráci více odborníků. Chirurg je většinou první specialista, který se nemocnému s karcinomem věnuje, radioterapie a systémová terapie se stávají stále významnější součástí protinádorové léčby nejen v paliaci, ale i v dřívějších stádiích choroby. Odpovědnost za léčbu pacienta s recidivujícím či metastatickým onemocněním je pak převážně v rukách radioterapeuta a klinického onkologa. Záměrem systémové terapie je maximalizovat kontrolu místně pokročilých nádorů, eradikovat okultní metastázy nebo zmenšit, být dočasně, nádorovou nálož.

Cytotoxická chemoterapie nebo cílená (biologická) terapie může být použita v různých kombinacích jako součást multidisciplinárního přístupu. Léčebný plán musí být založen na pochopení potenciálního benefitu a akutní a oddálené toxicity každé léčebné složky a na možných negativních

interakcích. Klinický onkolog musí být obeznámen s klinickou farmakologií přípravků, které jsou součástí léčebného plánu, musí znát potenciální toxicitu a benefit nových a daných přípravků nebo jejich kombinací, často v integraci s chirurgií a radioterapií. Dodržovány by měly být standardní léčebné postupy (ESMO, NCCN). Alternativou ke standardům jsou experimentální protokoly pro klinické studie. V tabulkách 1 a 2 je uvedeno postavení systémové léčby v komplexním léčebném protokolu.

Chemoterapie

Před r. 1980 nebyla účinná forma chemoterapie součástí léčby karcinomů oblasti hlava/krk. Použití cytostatické léčby je dnes indikováno v následujících situacích:

- Lokoregionálně pokročilé onemocnění – jako definitivní místní terapie neresekabilního onemocnění, v kombinaci s radioterapií; s cytostatickou indukci nebo bez ní.

- Recidivující, metastatické onemocnění – se záměrem zmírnění symptomů a prodloužení života, v kombinaci s radioterapií.

- Resekabilní onemocnění – se záměrem možnosti zachování orgánu, především laryngu, v kombinaci s radioterapií; s indukční chemoterapií nebo bez ní.

LOKÁLNĚ POKROČILÉ ONEMOCNĚNÍ

Většina nemocných s nádory oblasti hlavy a krku přichází již s lokoregionálně pokročilým stadiem onemocněním, definovaným jako:

- Stadium III, T3 N0 M0, nebo T1–3 N1 M0

- Stadium IV, T4 N0 M0, nebo T1–T4 N2–3 M0

Chemoterapie místně pokročilých nádorů se vyvíjela od radioterapie až po složitější multidisciplinární postupy.

OPERABILNÍ ONEMOCNĚNÍ

ChemoRT – využívá se chirurgie následovaná pooperační radioterapií (RT), resp. chemoRT pro pacienty vysokého rizika (pozitivní okraje resekce, extranodální, extrakapsulární rozsev, perineurální invaze a pozitivní uzliny, resekce R1). V řadě studií byl prokázán vyšší účinek chemoRT proti samotné RT. Kombinace s RT má své opodstatnění v senzibilizaci nádorových buněk. Samotná adjuvantní chemoterapie se nedoporučuje, její benefit na přežití nebyl ve studiích fáze II prokázán. Akutní toxicita chemoRT je však vyšší než samotné RT.

Postoperační konkomitantní chemoRT je u místně pokročilých karcinomů, zvláště těch s vysokým rizikem, postupem standardním. Pro pacienty bez známého vyššího rizika je přínos chemoterapie k RT méně jasný.

INOPERABILNÍ ONEMOCNĚNÍ

Konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou – je standardem pro neresekovatelné pacienty. Je ovšem nutno vzít v úvahu, že kombinace je spojena se značnou toxicitou, což může být problém zvláště u starších nemocných. Účinnost a účinnost byla doložena studií Pignona a spol. z r. 2009 a 2011 na 17 346 pacientech.

Indukční chemoterapie – chemoterapie jako součást multimodální terapie u místně pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku představuje v indukci strategii pro redukci nádorové nálože a redukci vzdálených metastáz před definitivní léčbou. O účelnosti postupu se vedou urputné diskuse. I když přidání taxanů k cisplatině a fluorouracilu (TPF)2 výsledky indukční chemoterapie zlepšilo, současné studie fáze III benefit přežití ve srovnání se samotnou chemoradioterapií neprokazují a jeho účelnost zpochybňují.

Racionálnost indukční chemoterapie je založena na dvou hypotézách:

- Pro dosud neléčený nádor je místní kontrola podáním cytostatika zlepšena.

- Časná eradikace mikrometastáz zlepšuje vzdálenou kontrolu.

Od r. 1980 bylo publikováno několik studií fáze III. Většina uváděla vysoké procento remisí bezprostředně po indukční chemoterapii a některé i pokles vzdálených metastáz. Nebyl ale podán průkaz o zlepšení celkového přežití. Nejistota účinnosti indukční chemoterapie vyplývá z přehledu MACH-NC, v kterém nebylo potvrzeno zlepšení 5letého přežití, i když v 15 studiích kombinace PF (cisplatin + 5-fluorouracil) byl prokázán hraniční benefit přežití ($p = 0,05$, $HR = 0,88$). Lepších výsledků bylo dosaženo kombinací TPF ve dvou studiích

Tab. 1 – RT05 0522: Chemoradioterapie s cetuximabem nebo bez cetuximabu

	cisplatin + RT	cisplatin + RT + cetuximab
2 roky PFS	64,3 %	63,4 %
2 roky OS	79,7 %	82,6 %

Tab. 2 – Zařazení cetuximabu v indukci léčby nádorů hlava/krk

Indukce	Hlavní terapie
cetuximab + TPF	radioterapie + cetuximab
cetuximab + cisplatina	radioterapie + cetuximab + cisplatina
cisplatina	radioterapie + cetuximab + cisplatina
cetuximab + cisplatina	radioterapie + cetuximab + cisplatina ----- cetuximab

fáze III. Tyto studie (TAX 323 a 324) jsou často citovány pro podporu indukční terapie. Žádná z nich ani metaanalýza ostatních nemůže odpovědět na otázku, zda indukce může nahradit samotnou chemoradioterapii (CRT). Postup indukční chemoterapie (ICT) následovaný CRT (sekvenční chemoradioterapií) je proto hodnocen jako investiční.

Haddad uvedl na ESMO 2013 výsledky studie fáze III PARADIGM. Cílem studie bylo zlepšit u místně pokročilých karcinomů oblasti hlavy a krku výsledek vzdálených metastáz, místní kontrolu a podpořit zachování orgánu indukční chemoterapií TPF (paclitaxel, cisplatina, 5-fluorouracil) následovanou současnou chemoradioterapií vs. samotnou chemoradioterapií. Nebyly zjištěny rozdíly v přežití nebo DFS (disease free survival). Ve skupině s indukci byla zaznamenána větší neutropenie.

Indukce může být také posuzována jako prediktivní faktor účinnosti další terapie, jako ve studii TREMPIN, ve které dle účinnosti indukční terapie jsou pacienti buď léčeni chemoradioterapií, nebo v případě negativní odpovědi prodělají chirurgický výkon s adjuvantní radioterapií.

Boggs nedávno přispěl k diskusi o účelnosti indukční terapie studií 72 pacientů s pokročilými karcinomy dutiny ústní. Léčení byli buď protokolem indukční selekce, nebo primární chirurgií. Pacienti léčení primární chirurgií měli 2,5x větší pravděpodobnost přežití. Wang (University of California) komentuje, že může existovat malá podskupina pacientů s karcinomem dutiny ústní, pro které je primární chemoradioterapie vhodným přístupem, ale použití indukční chemoterapie jako kritéria pro selekci se nezdá být strategií efektivní. Uvedené výsledky jsou konzistentní se zkušenostmi z většiny hlavních center léčby nádorů hlava/krk. Efektivní pro výběr kandidátů pro primární chemoradioterapii by mohla být snad až strategie selekce dle molekulárních markerů.

Záchovní protokol: Indukce TPF následovaná radioterapií je diskutovanou možností pro zachování orgánu u pacientů s pokročilými karcinomy laryngu a hypofaryngu, které by jinak vyžadovaly laryngektomii. Zvážení zvolení indukce nebo CRT orgán zachovávající protokol odvisí od řady faktorů jako anatomická lokalizace, tolerance léčby, celkový stav, věk a další. Ne každý pacient je pro záchovní protokol vhodný. Nevhodní jsou například pacienti s masivním postižením chrupavky. Vzhledem k možnosti záchranné chirurgie není nebezpečí negativního dopadu na DFS nebo OS. Navíc je zde tendence k redukci vzdálených metastáz. Forastierová přispěla k diskusi o účelnosti záchovního protokolu prezentací 10letých výsledků studie, ve kterých srovnávala CRT, IC + RT a RT. Největší podíl pacientů se zachovaným laryngem byl v rameni CRT 82 %, IC + RT 68 % a RT 64 %. Celkové přežití bylo po 10 letech 28 % pro CRT, 29 % pro

IC-RT a 32 % pro RT4. Na základě těchto a dalších výsledků Vermorken v diskusi uzavřel: standardní strategií pro zachování místně pokročilého laryngu nebo hypofaryngu je stále CRT.

RECIDIVUJÍCÍ A METASTATICKÉ ONEMOCNĚNÍ

Pro nemocné s pokročilým, recidivujícím nebo metastatickým onemocněním není mnoho léčebných možností. Pro tyto nemocné je zvažováno použití paliativní chemoterapie. Možný přínos chemoterapie spočívá většinou ve zmírnění symptomů způsobených tlakem rostoucího nádoru. Ve srovnání s podpůrnou léčbou je dosahováno 15–30 % krátkodobých remisí, přežití je prodlouženo jen nevýrazně. Indikace chemoterapie musí být pečlivě zvážena z hlediska celkového stavu, předchozí léčby, rozsahu a lokalizace nádorového onemocnění, z hlediska možné toxicity a zvážení, zda paliativní léčba je vůbec indikována.

V paliativní indikaci byla zkoušena celá řada cytostatik. Určitý přínos cisplatin byl prokázán již před 20 lety. Již dříve byly podávány metotrexát nebo 5-fluorouracil. Ve studiích fáze II byl studován účinek taxanů (paclitaxel a docetaxel) a jen ojediněle dalších látek jako gemcitabin, vinorelbin, ifosfamid, irinotekan. V současné době je nejvíce doporučována kombinace cisplatin/5-fluorouracil. Pro pacienty v horším stavu je účelná pouze monoterapie, například týdenní podání metotrexátu.

Častou otázkou je, zda u nemocných s pokročilým onemocněním je možné se po neúspěchu první řady pokusit o podání chemoterapie druhé řady. V několika málo studiích byla doložena jen 3% remise s mediánem přežití 3,5 měsíce. Použití chemoterapie druhé řady se proto považuje za velmi problematické.

Cílená molekulární terapie nádorů hlavy a krku

Cílem specifické molekulární cílené terapie je vytvořit „magic bullet“, která selektivně postihne nádorové buňky.

Současná konvenční chemoterapie je neselektivní, provázená významnou toxicitou. Také chemoradioterapie je spojena se systémovou toxicitou, může snížit compliance a často nedojde k dokončení plánované terapie. Ve snaze zlepšit léčebné výsledky se dnes zaměřuje pozornost na molekulární biologii nádorů hlavy a krku ve snaze postihnout selektivní signální cesty, které jsou zapojeny v karcinogenezi. Specenier zdůrazňuje, že cytotoxická chemoterapie zaměřená na jednotlivé fáze proliferativního cyklu je stále platná, ale nyní je nutno se zaměřit na subcelulární problematiku, na molekulárně cílené látky.

Cílená terapie představuje nadějný léčebný postup, který je v současné době vyvíjen pro léčbu některých karcinomů. Fyziologické buněčné procesy jako dělení, diferenciace, syntéza bílkovin a apoptóza jsou závislé na funkci různých genů a jejich buněčných produktů. Pochopení biologie signální cesty vedlo k zavedení nových léčebných

postupů, které jsou schopny zasáhnout specifické molekulární faktory zapojené do nádorového růstu. Ve srovnání s konvenční chemoterapií působí tyto látky selektivněji na nádorové buňky než na buňky zdravé.

EGFR

Metabolická cesta EGFR (receptoru pro epidermální růstový faktor) je u nádorů hlavy a krku abnormálně aktivovaná. EGFR jsou zapojeny do autonomního a dysregulovaného růstu a vývoje nádorových buněk. Tyto faktory se vážou na tyrosinkinázovou doménu transmembránových receptorů. EGFR hraje klíčovou roli v karcinogenezi, jeho signální cesta vede k aktivaci buněčného dělení, inhibici apoptózy, angiogenezi, metastazování, zaznamenána byla i rezistence na radioterapii, chemoterapii a hormonální léčbu, která nakonec vede k růstu cév, inhibici apoptózy, invazi a aktivní proliferaci nádorových buněk.

EGFR je jedním z rodiny transmembránových receptorů erB/HER, kam dále patří HER2 (HER2/neu, erbB2), HER3 (erbB3) a HER4 (erbB4). Jeho extracelulární doména je určena pro vazbu ligand a intracelulární doména svou tyrosinkinázovou aktivitou zprostředkovává přenos signálu do buňky. Nejčastějšími endogenními ligandy jsou EGF a TGF alfa. Navázání ligand na receptor způsobí jeho dimerizaci a autofosforylaci s následným přenosem signálu do buněčného jádra, kde dochází k transkripci cílových genů.

Molekulární biologie nádorů hlavy a krku se rychle vyvíjí s cílem zasáhnout specifické komponenty nádorové buňky, které se v normální buňce nevyskytují. Po úspěšných dosažených imanitibem v léčbě CML se předpokládalo, že cílená léčba proti EGFR by mohla být v léčbě nádorů hlavy a krku stejně nadějným postupem. Vysokou hladinu EGFR má 90–95 % nádorů hlavy a krku. Klinickým zkoušením prošla celá řada látek: inhibitory EGFR (cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab), EGFR TK (gefinitib, erlotinib, lapatinib, afatinib, dacomitinib), VEGFR (benacizumab, sorafenib, sunitinib, vandetanib), P13K, mTOR, MET, IGF-1R.

Účinnost v léčbě karcinomu hlavy/krku prokázal pouze cetuximab. Hodně se očekávalo od jiného inhibitoru EGFR, zalutumumabu. Studie DAHANCA 19, prezentovaná na ESMO 2013, srovnala ve studii fáze III s 619 pacienty účinek radioterapie proti radioterapii + zalutumumabu. Přežití za 3 roky bylo 78 % vs. 79 %. Pozornost se proto soustředila na cetuximab, chimérickou monoklonální protilátku třídy IgG1, namířenou proti receptoru EGF. Váže se na extracelulární doménu 5x až 10x více než endogenní ligandy.

Cetuximab

V léčbě nádorů hlavy a krku bylo cetuximabu během poslední dekády věnováno mnoho prací a odborných jednání s tematikou účelné indikace. Diskuse se zaměřily na otázky prevence, účelnosti indukce, záchovných protokolů, optimalizace kombináčnických postupů, IMRT nebo reiradiace. Častá byla otázka, jaký bude další vývoj, jak zlepšit současné léčebné výsledky. Může být cílená terapie proti EGFR, která přinesla výrazné změny po-

stupů a strategie léčby u řady jiných malignit, hodnotitelným přínosem i v léčbě nádorů hlavy a krku? Mohou nové cíle pro léčbu získané genomickým profilováním a nové molekulární cílené terapie významně ovlivnit další vývoj léčby nádorů hlavy a krku?

Během posledních let však dochází k určité stagnaci. Příčinou jsou relativně nízké odpovědi na podání cetuximabu, vysoký podíl recidiv, primární i získaná rezistence. Objevily se otázky týkající se optimálního zařazení cílené terapie proti EGFR, nových cílů získaných genomickým profilováním, nové molekulárně cílené terapie nebo kombinace blokad. Ovšem cetuximab je stále jedinou látkou s cíleným efektem v léčbě nádorů hlavy a krku, akceptovanou v USA i v Evropě.

Je třeba pokusit se odpovědět na otázku, jak cetuximab v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku optimálně použít.

CETUXIMAB V KOMBINACI S RADIOTERAPIÍ

Konkomitantní chemoradioterapie byla vyvinuta a akceptována jako standardní postup pro léčbu lokoregionálně pokročilých, inoperabilních karcinomů hlavy a krku. Vzhledem k toxicitě cisplatin vznikl zájem o možnou náhradu cisplatin cetuximabem. Na podkladě experimentálních prací Huanga, Fana a Milase o synergii cetuximabu s radioterapií byla publikována celá řada studií fáze II o kombinaci cetuximabu a radioterapie u nemocných stadia III a IV. Reprezentativní je práce Bonnera a spol., který srovnal v randomizované studii léčbu stadia III a IV karcinomu orofaryngu, hypofaryngu nebo laryngu a srovnal samotnou radioterapii s radioterapií + cetuximab. Ve studii bylo zařazeno 213 a 211 pacientů. Pětileté celkové přežití bylo 45,6 % pro kombinaci a 36,4 % pro samotnou radioterapii.

Chemoradioterapie s cisplatinou byla a je standardem pro léčbu neresekabilních místně pokročilých nádorů hlavy a krku, což je doloženo metaanalýzou Pignona (17 346 pacientů) z roku 2011. Výstupy Bonnerovy studie poukazují, že kombinací cetuximabu a radioterapie lze dosáhnout stejných výsledků při menší toxicitě.

Závažným problémem je skutečnost, že dosud nebyla publikována randomizovaná studie srovnávající účinnost RT/cisplatinu vs. RT/cetuximab. Na základě dosud publikovaných studií Vermorken soudí, že cetuximab může nahradit cisplatinu v kombinaci s radioterapií především v situacích, kdy je cisplatin kontraindikována.

CETUXIMAB V KOMBINACI S CHEMORADIOTERAPIÍ A CISPLATINOU

I při optimálním režimu kombinace cisplatinu s radioterapií dochází ve vysokém procentu k recidivám, proto bylo zvažováno, jak zvýšit její účinek. Otázkou je, zda může přidání cetuximabu k CTR zlepšit výsledky v léčbě místně pokročilých karcinomů hlavy a krku.

Publikované studie fáze II měly společné poměrně vysoké procento dvouletého přežití. Naděje na uvedení úspěšné kombinace ale byla ukončena studií RTOG 052211. Ve studii s 940 pacienty byla u nemocných s karcinodem orofaryngu, hypofa-

ERBITUX®
CETUXIMAB

Erbitux přináší v léčbě lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů hlavy a krku:

- prodloužení přežití^{1,2}
- zachování kvality života³

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinodem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvalé přerušování léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychieum). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 12/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Bonner JA et al. N Engl J Med 2006; 354:567–578. 2. Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11:21–28. 3. Curran D et al. J Clin Oncol 2007; 25:2191–2197.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, E-mail: erbitux@merck.cz

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck

MERCK

rygu a laryngu stadia III a IV srovnávána akcelerovaná RT + cisplatinou se stejnou terapií + cetuximabem. Výsledky byly rozčarováním. PFS a OS v obou ramenech byly bez rozdílů.

Proč selhalo přidání cetuximabu? Na jednání ICHNO v Barceloně byla studie Anga a spol. podrobně diskutována. Selhání bylo vysvětlováno tím, že cetuximab a cisplatinou senzibilizují nádor na radioterapii cestou stejného mechanismu inhibiči oprav DNK a proliferace. Cisplatinou v daných dávkách dosahuje maximální tolerability. Bylo navrženo místo cisplatinou kombinovat cetuximab s taxany.

CETUXIMAB U RECIDIVUJÍCÍCH MÍSTNĚ POKROČILÝCH KARCINOMŮ HLAVY A KRKU

Specenier potvrzuje, že u pacientů s recidivujícím LA, inoperabilním a rezistentním na cisplatinu, je vhodná indikace pro podání cetuximabu. Sám používá kombinaci cetuximabu a gemcitabinu. Sosa na ESMO 2013 uvedl studii s 42 pacienty, u kterých podal v druhé linii kombinaci cetuximabu a docetaxelu. ORR byl 52 % a celkové přežití 11 měsíců.

CETUXIMAB V ADJUVANTNÍM PODÁNÍ

Na základě dvou velkých randomizovaných studií fáze III je chemoradioterapie s cisplatinou současným standardem pro pacienty s vysokým rizikem recidivy. Kies a spol. ve studii RTOG 0234 provedli u rizikových pacientů randomizovanou studii, kde srovnali pooperační podání kombinace RT a cetuximabu s dalším týdenním podáním cisplatinou nebo docetaxelu. Dvouleté přežití bylo 69 % a 79 %, DFS 57 % a 66 %. Doporučuje se další studium kombinace docetaxelu, cetuximabu s radioterapií.

CETUXIMAB V INDUKCI

Účinek cetuximabu v indukčním podání byl hodnocen v několika studiích fáze II. Je zajímavé sledovat, jak bylo pro cetuximab hledáno nejučinnější zařazení.

Dle Kiese je jedním z významů indukce časné zhodnocení účinnosti indukce; u pacientů, kteří na systémovou léčbu odpovědí, pokračovat v chemoterapii, zatímco ostatní budou nejlépe léčeni chirurgicky.

Jednu z nejvíce sledovaných studií indukce uvedli Lefebvre a spol. (2009). Do studie fáze II (TREMPLIN) bylo zařazeno 110 pacientů s karcinomem laryngu a hypofaryngu vhodných pro laryngotomii. Léčba byla zahájena 3 cykly indukce TPF. Pokud nebylo dosaženo alespoň částečné remise, byli pacienti předáni k laryngotomii. Pacienti s dosaženou parciální remisí (82 %) byli randomizováni pro radioterapii s cisplatinou nebo cetuximabem. V obou skupinách nebyl rozdíl v celkovém přežití, pouze menší toxicita v rameni cetuximab + radioterapie, v kterém byla i lepší compliance – 71 % pacientů dokončilo plánovanou léčbu, na rozdíl od 42 % pacientů, u kterých byly plánovány tři cykly cisplatinou. Zachování laryngu, hodnoceno 3 měsíce po léčbě, bylo 95 % pro cisplatinu a 93 % pro cetuximab. Lokoregionální selhání při sledování 36 měsíců bylo 11,7 % a 21,4 %.

Tab. 3 – Cetuximab v indukci místně pokročilých nádorů hlavy/krku

Autor	Počet pacientů	Indukce	Terapie	RR
Argiris 2008	39	TPF + cet	chir + cet	78 % po IC 100 % po CRT
Mesia 2009	50	TPF + cet	chir + cet	78 % po IC
Kies 2010	47	PC + cet	chir + cisp	96 % po IC
Wanebo 2010	74	PC + cet	chir + Ccet	67 % po IC 98 % po CRT
Mercke 2010	54	TP + cet	chir + cet	85 % po IC
Jordan 2010	152	TP + cet	chir + cet	82 % po IC
Tsousoy 2010	13	TP + cet	chir + Ccet	CR u 11 pacientů
Seiwert 2011	110	KP + cet	RT + cisp	2r OS 89,5 % po IC
Keil 2013	49	TPF	RT + cet	2r OS 63 % po IC
Adkins 2013	30	APF + cet	RT + cis	2r OS 84 % po IC
Ghi 2013	421	TPF	CRT	CR 36 % po IC
		–	RT + cet	CR 39 % po IC
Schmitz 2013	22	cet	chir	odpověď na FGF-PT u 90 %

TPF = docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil, PC = paclitaxel + cisplatin, TP = docetaxel + cisplatin, KP = karboplatin + cisplatin, ACF = nab-paclitaxel + cisplatin + 5-fluorouracil, R = radioterapie, IC = indukční terapie, CR = kompletní remise, OS = celkové přežití, FDG-PT = fluorin pozitronová emisní tomografie, Ccet = cisplatin + cetuximab

Young Mi Seola a spol. podali v indukci docetaxel a cisplatinou, následované radioterapií s cetuximabem nebo cisplatinou. Celkové přežití bylo v obou ramenech stejné s menší toxicitou pro cetuximab.

V recentně publikované práci Schmitz a spol. podali cetuximab dva týdny před operací u 33 pacientů určených primárně k chirurgickému léčení. Podání bylo bezpečné a indukovalo vysoký stupeň odpovědi na FDG-PT (2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glukózová pozitronová emisní tomografie). 90 % pacientů léčených cetuximabem mělo dle FDG-PT metabolickou odpověď.

Úloha indukční chemoterapie v léčbě místně pokročilého karcinomu oblasti hlavy a krku zůstává kontroverzní, postup je většinou autorů stále považován za investigativní. Postup zůstává možností v léčbě lokoregionální choroby u pacientů s vysokým rizikem recidivy. Přínos cetuximabu v režimu indukce je zatím nejasný.

PROBLÉM DEESKALACE

Vzhledem k tomu, že HPV/p16+ pacienti odpovídají lépe na léčbu, současné studie se zaměřují na šetření, zda deeskalace léčby může redukovat toxicitu bez snížení účinku léčby. Retrospektivní analýzy O. Sullivana tvrdí, že to možné je. Studie fáze III RTOG 1016 a TROG 12.01 se touto problematikou zabývají, v obou se hodnotí substituce cisplatinou cetuximabem v chemoradioterapii (týdenní podání cetuximabu + RT vs. týdenní podání cisplatinou + RT u HPV+ orofaryngeálních karcinomů).

Názory na indukční chemoterapii se mezi Evropou a USA značně liší. Lassenová uvádí v listopadu 2013 na Medscapu, že nemáme preklinické údaje, které by prokazovaly, že HPV+ karcinomy skutečně lépe odpovídají na samotnou chemoterapii, a soudíme, že indukce (nebo neoadjuvantní chemoterapie) není strategie, na kterou bychom se měli zaměřovat, zvláště ve světle metaanalýz, které benefit indukční chemoterapie neprokazují. V USA jsou aktivní studie s indukční chemoterapií následovanou deeskalací dle nádorové odpovědi. U této velmi selektované skupiny pacientů s dobrou

prognózou je velmi těžké zhodnotit rozdíly výsledků.

CETUXIMAB V UDRŽOVACÍ TERAPII

Délka podání cetuximabu je otevřenou otázkou, 8–10 týdnů, 3 měsíce, půl roku nebo déle? Několik málo studií na tuto otázku neodpovědělo. Mesia srovnal u 91 místně pokročilých karcinomů hlavy a krku definitivní radioterapii + cetuximab vs. stejný režim, ve kterém byl cetuximab podáván dalších 21 týdnů. Výsledky v obou ramenech nebyly rozdílné, přežití za rok 60,5 % a 56,8 %. Také jiné studie, kde cetuximab byl podáván až jeden rok, nepřinesly přesvědčivé důkazy o prospěšnosti dlouhodobého podání.

RECIDIVUJÍCÍ/METASTATICKÉ KARCINOMY HLAVY A KRKU

Jak bylo výše uvedeno, dřívější studie neprokázaly hodnotitelný benefit pro přežití podáním monoterapie nebo kombinační chemoterapie. Až studie EXTREME, provedená v 60 centrech 17 zemí, prokázala, že přidání cetuximabu ke standardní chemoterapii cisplatinou/5-fluorouracil může přinést prodloužení přežití. Výsledky studie EXTREME byly potvrzeny Burtnessovou a spol. ve studii ECOG. U 117 pacientů byla podána v rameni A cisplatinou + cetuximabem a v rameni B pouze cisplatinou. Přidání cetuximabu redukovalo riziko progresu o 22 %.

Vermorken zdůrazňuje a studie EXTREME potvrzuje, že nový režim s cetuximabem má superioritu nad standardní chemoterapií s cisplatinou. Vermorken, Licitrová a spol. nedávno uveřejnili výsledky studie fáze II, ve které použili kombinaci pemtredexu, cisplatinu a cetuximabu u 60 recidivujících/metastatických nádorů hlavy a krku. Objektivní odpověď byla dokumentována u 29,3 % pacientů.

Na základě uvedených studií doporučuje Vermorken podání cetuximabu v kombinaci s cisplatinou v terapii v první linii u nemocných s recidivujícím/metastatickým karcinomem hlavy a krku, kteří jsou schopni tolerovat kombinační chemoterapii s cisplatinou.

Léčba nemocných s recidivujícím/metastatickým onemocněním po selhání léčebných postupů první řady je problematická. Stav těchto pacientů je většinou natolik špatný, že další intenzivní léčbu vylučuje. Vzhledem k nízké toxicitě by účinnost cetuximabu v této indikaci mohla být zajímavá. V několika studiích fáze II monoterapie cetuximabu nebo kombinačních postupů bylo referováno 10–13 % objektivních remisí. Specenier tvrdí, že cetuximab je pro tyto nemocné užitečná možnost a jeho podání najdeme v doporučeních NCCN, EMEA a dalších.

Vermorken hodnotí na jednání ICHNO (únor 2013) situaci léčby nádorů hlavy a krku. Zařazením biologických látek se zatím situace příliš nezměnila. Biologická a genetická heterogenita nádorů oblasti hlavy a krku brzdí vývoj nových léčebných postupů. Indikací pro podání cetuximabu, jediné účinné látky s cíleným efektem, zůstávají vhodní pacienti s kontraindikací pro cisplatinu, komorbiditami nevhodnými pro podání cisplatinu, nádory orofaryngu HPV+ a recidivující/metastatické karcinomy první (druhé) řady.

BIOMARKERY, PREDIKCE A REZISTENCE

EGFR zahajuje důležitou signální transdukční cestu v karcinogenezi HNSCC. Problémem jsou nízké odpovědi a recidivy nádorů, za které je odpovědná primární a získaná rezistence. Léčebná rezistence anti-EGFR terapie může vzniknout z mechanismů, které kompenzují redukovanou EGFR signalizaci, a/nebo mechanismu, který moduluje EGFR-dependentní signalizaci. Lepší poznání molekulárních mechanismů rezistence na inhibitory EGFR může přinést identifikace biomarkerů, které by bylo možné klinicky využít k predikci odpovědi na blokádu EGFR a připravit nové léčebné možnosti k překonání rezistence. Zatím není v klinice užitečný marker pro predikci rezistence u nádorů HNSCC.

DaCosta a spol. hodnotili EGFRv3 a PTEN jako prognostické markery u HNSCC léčených cetuximabem. Zatím pro hodnocení účinnosti cetuximabu u HNSCC nejsou efektivní biomarkery. EGFRv3 (EGFR varianta mutace 3) – extracelulární doména mutace EGFR má rozdílné hodnoty u HNSCC, ale zda je spojena s prognózou účinnosti cetuximabu, není známo. Autoři uvádějí retrospektivní přehled údajů o pacientech s HNSCC léčených cetuximabem v letech 2007–2010. Hodnotili účinek cetuximabu, expresi v EGFRv3, EGFR, PTEN, CD44 a CD44v6, vliv na celkové přežití, procento remisí a PFS. Biomarkery byly analyzovány imunochemicky v tkáňových mikroarrayích. Při mediánu sledování 13 měsíců mělo 61 pacientů s mírně pokročilými HNSCC, léčených kombinací radioterapie + cetuximab, medián přežití 22,7 měsíce a medián PFS 8 měsíců. Nejdůležitějšími prediktory byly adjuktace na věk, komorbidita a PS. Při mediánu sledování 10,9 měsíce mělo 44 pacientů medián přežití 13 měsíců a medián PFS 7,0 měsíce při 53,7 % remisí. EGFRv3 byl exprimován v 27,1 % vzorků a nebyl spojen s klinickými výsledky. Pozitivita EGFR byla spojena s vyšším procentem remisí u LA HN, negativita PTEN byla spojena s kratším celkovým přežitím. V neselektované populaci pa-

cienti s mírně pokročilými HNSCC měli výsledky podání cetuximabu v kombinaci s radioterapií horší, než se očekávalo dle studie fáze III. Dle autorů jsou PTEN a exprese EGFR pro pacienty léčené cetuximabem potenciálními biomarkery.

Psyrriová, Lee a spol. zdůrazňují, že identifikace mechanismu rezistence na EGFR je kritickým nedostatkem léčby HNSCC. Ve studii fáze II E2303 autoři studovali u pacientů s resekabilním karcinomem prediktivní biomarkery, indukci týdenního podání karboplatiny, paclitaxelu, cetuximabu a CRT. Do studie bylo zařazeno 63 pacientů v operabilním stadiu III/IV HNSCC, indukce s týdenním podáním cetuximabu, paclitaxelu a karboplatiny \times 6, následované CRT se současným týdenním podáním cetuximabu, paclitaxelu a karboplatiny. Použitím automatické kvantitativní bílkovinné analýzy (AQUA) a tkáňovou mikroarray byly stanovovány koncentrace b-cateninu, E-cadherinu, EGFR Variant III (EGFRvIII), insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R), NF-kappa b, p53, p13Kp85, p13Kp110a, PTEN, NRAS a exprese pRb proteinu. Pro každý marker byly stanoveny pomoci Kaplan-Meiera celkové přežití, OS, PFS a EFS. K určení významu pro primární lokalizaci (orofarynx a non-orofarynx) byl použit multivariabilní Coxův proporcionální model. Pro zlepšení EFS byla signifikantním prediktorem nízká hladina pRb ($p = 0,048$). Autoři soudí, že potenciálně důležitý prediktivní biomarker odpovědi na cetuximab je hladina pRb. HPV E7 onkoprotein se váže a degraduje pRb, proto jasným markerem pro asociaci s HPV může být nízká hladina proteinu pRb s rezistencí na cetuximab u HN. S rezistencí na cetuximab u karcinomů hlavy a krku by mohla být spojena metabolická cesta Ras/MAPK/ERK. Ganci a spol. sledovali výskyt mutace TP53, která je u lidských karcinomů častou genetickou alterací, u nádorů hlavy a krku se vyskytuje ve 20–80 %. Mutace TP53 je spojena s kratší dobou recidivy a kratším celkovým přežitím. Ve své studii zjistili přítomnost mutace TP53 u 53 % karcinomů hlavy a krku a potvrdili spojení s kratší dobou recidivy a celkového přežití.

Diskuse

U pokročilých karcinomů oblasti hlavy a krku dochází v systémové terapii ke zlomové situaci, odklonu od tradičních postupů a hledání nových cest, predikce a překonání rezistence. Fundamentální problém pro podání cetuximabu je selekce pacientů s možnou senzitivitou na cetuximab.

ASCO 2013 Top List in Oncology uvádí pod bodem 5: nepoužívejte cílenou terapii proti specifickým genetickým aberacím, pokud nádorové buňky nemají specifický biomarker, který predikuje efektivní léčebnou odpověď.

Příčinou omezeného úspěchu cílené léčby je mechanismus rezistence na hladině EGFR nebo nižších efektorů. Rezistence na inhibici EGFR by mohla být mediována aktivací alternativní signální cesty, která má EGFR a aktivuje extracelulární signál-regulující kinázu ERK1/2. I když mechanismy rezistence byly u některých nádorů identifikovány, je stále více jasné, že díky biologické a genetické nádorové heterogenitě platí, že co je relevantní pro jeden nádor, nemusí být použitelné pro jinou nádorovou formu. Také aktivace alternativní paralelní signální cesty může mít za následek rezistenci na anti-EGFR léčbu. Je třeba hledat nové cíle získané genomickým profilováním a nové molekulárně cílené terapie, P13K – AKT, NOTCH1, ALK1 a další.

Terapeutické implikace

Nezbytným cílem je nalezení markeru, který by predikoval odpověď na chemoradioterapii nebo cetuximab, pro který je dnes jako marker hodnotitelný pouze HPV a intenzita rashe.

Některé nádory uniknou z vlivu inhibičního transformujícího růstového faktoru beta (TGFbeta) díky somatické mutaci nebo ztrátou klíčových genů chromozomů. Somatické mutace a genetické změny ukazují, že často je aktivována cesta P13K/PTN/AKT. Studium mechanismu a rezistence na inhibici EGFR u HPV negativních karcinomů je cestou k identifikaci nových aktivních terapeutických postupů zaměřených na překonání známých mechanismů rezistence k inhibici EGFR.

Genetická profilace identifikuje několik nových potenciálních cílů. V r. 2013 studie genomického profilování identifikovaly recidivující genetické abnormality, které mohou být potenciálně zacíleny a blokovány existujícími látkami. Nové mutace a abnormality byly zjištěny v FGFR1, FGFR2, DDR2, EPHA2 a p13K. Některé látky, které tyto dráhy postihují, jsou již v klinickém testování.

Identifikace prognostických a prediktivních markerů pro strategii individuální léčby je v současné době hlavním cílem systémové léčby nádorů hlavy a krku. ■

Literatura u autora.

Tab. 4 – Cetuximab v léčbě první linie u recidivujících/metastatických nádorů hlavy/krku

Autor	Fáze	Režim	ORR – %	PFS – měsíce	OS – měsíce
Burtness (2005)	III	cisplatin + cetuximab	26	4,2	9,2
		cisplatin + placebo	10	2,7	8
Bourhis (2006)	I/II	PF + cetuximab	36	5,1	9,8
Vermorken (2008)	III	PF + cetuximab	36	5,6	10,1
		PF	20	3,3	7,4
Hitt (2007)	II	paclitaxel + cetuximab	60	5	NR
Buentzel (2007)	II	paclitaxel + karboplatina + cetuximab	56	5	8

Vermorken JB, et al. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 7) 252–261

PF = platina + 5-fluorouracil, PFS = medián přežití bez progresu, ORR = míra objektivní odpovědi, OS = celkové přežití, NR = neuvedeno

Současný pohled na diagnostiku a terapii rinosinusitid

MUDr. Jaroslav Kraus,

Otorinolaryngologické oddělení Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, a. s.

Zánětlivá onemocnění sliznice dutiny nosní a vedlejších dutin nosních (VDN) jsou jedním z nejčastějších onemocnění vůbec.

Vzhledem k tomu, že výstelka VDN je totožná s dutinou nosní a tvoří s ní funkční jednotku, zánět dutiny nosní (rhinitis) je prakticky vždy doprovázen zánětem VDN (sinusitis) a obráceně. Proto dříve používané rozdělení bylo již opuštěno a správným termínem v současnosti je rinosinusitida (rhinosinusitis). Dřívější označení můžeme přesto stále najít v lékařských zprávách, někdy s úmyslem vyjádřit místo hlavního problému (např. sinusitis maxillaris) při vědomí, že jde o věcně nesprávný termín.

Vysokou prevalencí, která u akutní rinosinusitidy (ARS) dosahuje až 15 %, představuje toto zánětlivé onemocnění také významný socioekonomický problém. Bylo zjištěno, že dospělí trpí průměrně dvěma až pěti epizodami virové ARS, u školních dětí dosahuje toto číslo dokonce 7 až 10 epizod ročně. V USA tvoří záněty horních cest dýchacích třetí nejčastější důvod návštěvy praktického lékaře a z tohoto počtu je asi třetina diagnostikována jako ARS. V Německu je stanovena diagnóza ARS ročně u 6,3 miliónu pacientů a na tomto základě vydáno 8,3 miliónu předpisů léčiv. U chronické rinosinusitidy je přesně stanovená prevalence obtížnější, protože chyběla přesná data, definice klinických jednotek nebyla zcela jednotná a vyvíjela se, ale dle posledních studií prevalence dosahuje 5–15 % populace v Evropě i USA. Z uvedeného vyplývá i zvýšený zájem o tuto problematiku s poměrně velkým množstvím publikací, zejména v poslední dekádě.

Pro určitou rozptýlenost v popisech klinických jednotek, etiologicko-patofyziologických definicích, doporučených diagnostických a terapeutických postupech byl Evropskou akademií alergologie a klinické imunologie (EAACI) v roce 2005 vydán tzv. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), který shrnoval dosavadní poznatky o rinosinusitidě a nosních polypech s důrazem na principy medicíny založené na důkazech (EBM – Evidence Based Medicine). Tento dokument byl přijat Evropskou rinosinologickou společností (ERS – European Rhinologic Society) a s ohledem na další výrazný rozvoj výzkumu a získávání nových poznatků byl společně

aktualizován v roce 2007 (EPOS 2007), kdy shrnutím a doporučeními na základě randomizovaných studií pomohl zejména ve správném postupu u ARS, minimalizaci zbytečných RTG vyšetření, nadužívání antibiotik a indikaci intranazálních kortikoidů. Další revizi na stejných principech EBM vznikl zatím poslední aktuální dokument EPOS 2012. Na téměř 300 stranách rekapituluje současné poznatky o tématu rinosinusitid a nosních polypů od základního výzkumu po jasná klinická doporučení. Vyšel jako zvláštní číslo časopisu *Rhinology* a je také volně ke stažení na internetových stránkách www.epo3os.org nebo www.rhinologyjournal.com.

Definice rinosinusitidy

Rinosinusitida je zánětlivé onemocnění nosu a vedlejších dutin nosních, které je u dospělých pacientů charakterizováno dvěma nebo více příznaky, z nichž alespoň jeden je nosní obstrukce/kongesce nebo sekrece z nosu (přední nebo také zatékání do nosohltanu – anterior/posterior nasal drip), bolest/tlak ve tváři, snížení/ztráta čichu a dále endoskopické známky nosní polypózy a/nebo edematózní/slizniční obstrukce či mukopurulentní sekrece ze středního nosního průchodu a/nebo změny na CT v oblasti ostiomeatální jednotky a/nebo VDN. U dětí je v definici příznaků poruchy čichu nahrazen symptomem kašle.

Závažnost onemocnění dle subjektivních příznaků lze hodnotit podle vizuální analogové škály (VAS), kde pacient určuje tíži symptomů na úsečce od 0 (žádné obtíže) do 10 (nejhorší představitelné obtíže). VAS > 5 ovlivňuje kvalitu života pacienta. Dle délky trvání lze rinosinusitidy dělit na akutní s kompletním vymizením příznaků do 12 týdnů a na chronické s trváním více než 12 týdnů s trvajícím příznaky, případně s exacerbacemi.

Akutní rinosinusitida

Vysoká prevalence akutní rinosinusitidy má sezónní výkyvy s vyšším výskytem v zimních měsících, ovlivněna je klimatickými podmínkami, stoupá s vlhkostí a znečištěním prostředí. Predisponující faktory vzniku akutní rinosinusitidy mohou být zejména anatomické, měly by být vzaty v úvahu a aktivně vyhledávány především u recidivujících zánětů. Patří mezi ně Hallerovy sklepy, deviace nosní přepážky, bulózní koncha, nosní polypy a další afekce v oblasti tzv. ostiomeatální

jednotky, která je klíčovou oblastí pro vznik a rozvoj rinosinusitidy. Jedná se o místo středního nosního průchodu, kde pod střední skořepou ústí vývody předních čichových sklípků a dutiny čelní i čelistní.

Dále by měla být vyloučena choanální obstrukce či hypertrofie adenoidní tkáně, častější zejména u dětí. Odontogenní etiologie zánětu čelistní dutiny není vzácností a hlavně u recidivujících bakteriálních afekcí se zapáchajícím sekretem, zvláště jsou-li jednostranné, je stomatologické vyšetření na místě. Poruchy mukociliárního transportu a imunodeficit jsou prokázanými predisponujícími faktory, je studován vliv kouření, extraezofageálního refluxu a zejména alergie, kde většina studií potvrzuje její význam u rinosinusitid, zejména pak chronických.

PŮVODCI ONEMOCNĚNÍ

Drtivá většina akutních rinosinusitid je virové etiologie. Nejčastějšími původci jsou rinoviry a koronnaviry, dále viry chřipky a parainfluenzy, adenovirus, respirační syncytiální virus a enterovirus. Jen malé procento rinosinusitid je bakteriálních a většinou vznikají jako bakteriální superinfekce původně virového zánětu (cca 2 % ARS). Nejčastějšími původci akutní bakteriální rinosinusitidy (ABRS) jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* a *Staphylococcus aureus*, uplatňují se i další druhy streptokoků a anaeroby. Se zavedením pneumokokové vakcíny je pozorováno snížení podílu *S. pneumoniae* s navýšením incidence ostatních jmenovaných bakterií.

PŘÍZNAKY

Akutní rinosinusitida je charakterizována náhlým začátkem typických příznaků nosní obstrukce, sekrece z nosu (může být i ve formě tzv. zadní rýmy, často mukopurulentní), poruch čichu a bolesti či tlaku v hlavě a obličejí, které se často zhoršují v předklonu a mohou vyzařovat do očí, ucha, zubů a dalších oblastí. Lokální příznaky mohou být doprovázeny i výraznými příznaky celkovými – zvýšená teplota, únava, malátnost atd.

Obvykle proběhne onemocnění pod obrazem tzv. běžného nachlazení (angl. „common cold“) – akutní virové rinosinusitidy, kdy výše uvedené příznaky do 10 dnů bez následků odezní. Pokud dojde ke zhoršení příznaků po 5 dnech nebo je-

jich trvání déle než 10 dní, je stav označován termínem postvirová akutní rinosinusitida (post-viral ARS). Jen výjimečně se postvirová ARS rozvine bakteriální superinfekcí v akutní bakteriální rinosinusitidu (ABRS), která se projeví zejména purulentní sekrecí a výraznou bolestí (obojí obvykle unilaterální), celkovými příznaky s horečkami a elevací zánětlivých parametrů laboratorně. Časté je náhlé zhoršení klinického stavu po období relativního odeznění příznaků.

DIAGNÓZA

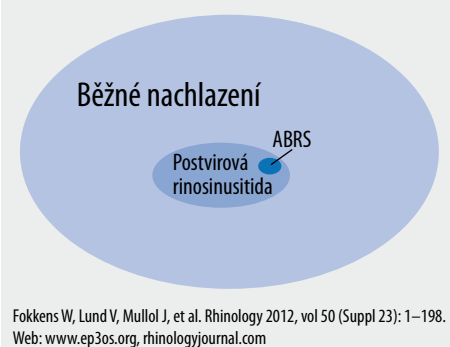
Pro stanovení diagnózy akutní rinosinusitidy je rozhodující klinický obraz s přítomností typických příznaků. U běžného nekomplikovaného průběhu onemocnění je zcela dostačující a obvykle je diagnostika a terapie v rukou lékaře první linie. Může být přítomna palpační či pokleповá bolestivost nad čelní nebo maxilární krajinou, zarudnutí sliznic horních cest dýchacích, sekrece z nosu a/nebo patrné zatékání sekretu z nosohltanu po zadní stěně orofaryngu. Otorinolaryngolog může přesněji posoudit stav dutiny nosní pomocí přední rinoskopie nebo ještě lépe s použitím rinoendoskopie, která je dnes již standardem běžné ORL ambulance. Umožňuje detailně posoudit stav nosní sliznice, zejména pak oblast středního nosního průchodu, kde nacházíme u ARS otoky, obstrukce, patologickou sekrecí nebo přítomnost nosních polypů a dalších možných patologií. Endoskopicky lze přehlédnout i nosohltan a dále přesně provést některé diagnostické i léčebné výkony.

Dříve rutinně prováděný prostý RTG snímek VDN v semiaxiální projekci má minimální přínos v diagnostické rozvaze a nedoporučuje se. Přesnější posouzení stavu ostiomeatální jednotky a dalších detailů VDN umožňuje CT vyšetření, které se však u akutních stavů běžně neprovádí a je indikováno zejména u těžkých průběhů nebo suspekce na komplikace. Další dvě metody nezatěžují pacienty ionizujícím zářením, ale jejich přínos v diagnostice je velmi sporný. Obě umožňují v různé míře posouzení pouze čelních a čelistních dutin. Zejména diafanoskopie VDN je značně orientační a v dnešní době prakticky opuštěnou metodou. Ultrazvukové vyšetření je naopak relativně moderní metodou, využívanou často u dětí, ale její význam pro diagnostiku a terapii je diskutabilní. Z laboratorních vyšetření se stanovují zánětlivé parametry, přínosné je hlavně rychlé stanovení CRP z kapilární krve, kde je výsledek znám do několika minut a je dobrým pomocníkem k rozlišení bakteriální etiologie zánětu a tím k racionální antibiotické farmakoterapii. Kultivace ze stěrů z nosu má nízkou relevanci, pokud není odběr proveden cíleně ze středního nosního průduchu, případně z punktu maxilární dutiny.

TERAPIE

Velká část nekomplikovaných akutních virových rinosinusitid (běžné nachlazení) odezní během několika dní bez léčby a mnoho pacientů vůbec nenavštíví lékaře. S jistou nadsázkou lze tedy říci, že platí staré známé rčení o léčené a neléčené rýmě trávající týden. V terapii proto začínáme symptomaticky – podáváme dekongescenční látky, analgetika – antiflogistika – antipyretika,

Schéma 1 – Vzájemný vztah a četnost jednotlivých typů akutní rinosinusitidy



vitaminy, výplachy nosu salinickými roztoky. Dekongescenty nejčastěji pacienti užívají lokálně ve formě kapek nebo nosních sprejů a většinou představují výraznou subjektivní úlevu od ucpaného nosu. Je však třeba varovat před jejich dlouhodobým používáním, které může na základě rebound fenoménu způsobit chronickou medikamentózní rýmu (někdy také označována jako „sanorinismus“ dle hojně užívaného preparátu). Krátkodobé podání do cca 10 dnů se však považuje za bezpečné. Perorální dekongescenty jsou často kombinované preparáty se složkou alfa-sympatomimetického aminu (pseudoefedrin, fenylefrin) a antihistaminika nebo nesteroidního analgetika.

Vzhledem k riziku zneužití většina léčiv tohoto druhu podléhá zvláštnímu režimu prodeje v lékárnách nebo je přímo vázána na lékařský předpis. Snad i proto se rozšiřuje nabídka fytofarmak na trhu a u některých z nich byly prokázány dobré výsledky v léčbě, počet provedených studií je však stále nedostatečný. Podobně je to u mukolytik, která jsou též podávána jako pomocná terapie k dekongescenčním či antibiotikům, předpokládá se účinek na rozmělnění hlenovitého sekretu a usnadnění jeho odstranění, ale jednoznačný efekt na průběh ARS dle EBM nebyl prokázán a jejich podání zejména u dětí není doporučeno.

Pokud klinické příznaky přetrvávají déle než 10 dní nebo dojde k jejich zhoršení po 5 dnech, hovoříme již o postvirové rinosinusitidě, kterou můžeme označit za středně závažné zánětlivé onemocnění, z něhož se jen v malém procentu rozvine akutní bakteriální rinosinusitida (ABRS). Diagnóza rinosinusitidy je pátou nejčastější v preskripci antibiotik a tvoří až 21 % všech předepsaných antibiotik v USA, přestože většina randomizovaných studií neprokazuje přínos u lehkých a středně závažných rinosinusitid proti placebo a jejich podání v těchto indikacích nedoporučuje. S přihlédnutím k těmto zjištěním, vedlejším účinkům antibiotické léčby a stoupající rezistenci vyvolávajících bakteriálních kmenů by mělo být podání antibiotik vyhrazeno u vybraných pacientů s těžkým průběhem rinosinusitidy, zejména s vysokými horečkami, silnými (jednostrannými) bolestmi tváře a případnými dalšími známkami akutní bakteriální rinosinusitidy. V odlišení ABRS může být dobrým pomocníkem již zmiňované rychlé stanovení CRP z kapilární krve.

Naopak dobrý efekt v léčbě akutní rinosinusitidy byl prokázán u intranazálních kortikoidů, které byly dříve indikovány pouze u chronických stavů. U středně závažných stavů postvirové rinosinusitidy se doporučuje dokonce i v monoterapii, u ABRS se kombinuje s celkovou ATB léčbou. Z antibiotik se používají penicilinová ATB, nejčastěji amoxicilin, amoxicilin-klavulanát, dále cefalosporiny, eventuálně makrolidy. Poslední studie neprokázaly lepší účinek nových cefalosporinů a makrolidů oproti penicilinům a nebyl nalezen významný rozdíl v účinnosti jednotlivých preparátů. U ABRS se proto doporučuje podání penicilinu nebo amoxicilinu na 7–14 dní.

Dříve běžná punkce maxilárního sinu byla dnes již prakticky opuštěna a provádí se zcela ojediněle. Může mít význam jako pomocná symptomatická terapie u empyému čelistní dutiny s úpornými bolestmi hlavy a těžkým celkovým stavem, kdy se pacientovi většinou výrazně uleví, jinak nemá významný vliv na průběh onemocnění. Při správném provedení s lokální anestezí má tento často mezi veřejností demonizovaný výkon minimum komplikací a není výrazně bolestivý. Jeho indikace v současné době je však, jak již řečeno, spíše raritní. Naopak velmi dobrá klinická zkušenost je s cílenou anemizací sliznice středního nosního průchodu, kde se nachází většina vývodů VDN; cílenou aplikací lokálních dekongescenčních v této oblasti se snažíme o obnovení ventilace a drenáže dutin.

Chirurgická léčba je u ARS indikována výjimečně, někdy u zjevné překážky v oblasti ostiomeatální jednotky, například polypu, kdy poměrně jednoduchým odstraněním můžeme dosáhnout dobrého efektu uvolnění vývodu dutiny. Jinak je chirurgie u akutní rinosinusitidy rezervována pro komplikace.

Komplikace ARS mohou být velmi závažné, naštěstí jejich incidence není příliš vysoká, činí asi 3 na milion obyvatel za rok a není ovlivněna užitím ATB. Nejčastější jsou komplikace orbitální, které jsou asi dvakrát častější než intrakraniální, následované komplikacemi kostními. Nejuzívanější klasifikace orbitálních komplikací je Chandlerova, která je dělí v jednotlivých stupních progresu na preseptální celulitidu, orbitální celulitidu, subperiostální absces, orbitální absces a trombozu kavernózního splavu. Tato klasifikace však podléhá určité kritice, kdy někteří autoři poukazují na to, že orbitální septum tvoří přední hranici orbity a preseptální celulitida jako postižení očního víčka a spojivky by neměla být zařazena mezi orbitální komplikace, stejně jako trombozu kavernózního splavu mnozí řadí mezi intrakraniální komplikace.

Infekce se nejčastěji do očníce šíří z ethmoidů, buď přímou cestou přes tenkou lamina papyracea, která je často dehiscentní, nebo žilní cestou. V prvním stadiu se projeví zarudnutím, bolestivostí a otokem víčka, překrvením spojivek a někdy horečkou. S postupem zánětu vzniká orbitocelulitida s chemózou spojivky, bolestí, napětím a protruzí bulbu, bolestivé jsou oční pohyby. Stav vyžaduje okamžitou hospitalizaci a nasazení ATB intravenózně, zároveň je třeba doplnit CT (popřípadě MRI) vyšetření. Při včasné a správné terapeutice

tické intervenci lze většinu orbitálních komplikací zvládnout konzervativně. Pokud však nedojde do 48 hodin podávání i.v. antibiotik k zlepšení lokálního nálezu a celkového stavu, dochází k poruchám vizu nebo je zobrazovací metodou diagnostikován subperiostální nebo intraorbitální absces, je to jednoznačná indikace k chirurgickému výkonu, optimálně endoskopickému.

Je vhodné poznamenat, že zvláště u dětí může orbitální komplikace probíhat za absence bolesti. Intrakraniální komplikace se mohou projevat nespecifickými příznaky bolestí hlavy, vysokých horeček, letargie, poruch vědomí nebo fokálními neurologickými symptomy, případně projevy nitrolební hypertenze. Intrakraniální komplikace vykazují až 30% mortalitu a 60% morbiditu. Nejobvyklejší kostní komplikací je osteomyelitida maxilární (typicky u dětí) a frontální kosti. Řešení komplikací je multidisciplinární, vždy s účastí oftalmologa u orbitálních komplikací, neurologa, případně neurochirurga u intrakraniálních komplikací.

Chronická rinosinusitida

Chronická rinosinusitida (CRS) je klinický syndrom charakterizovaný perzistentním symptomatickým zánětem sliznice dutiny nosní a paranasálních dutin. Jedná se o komplexní onemocnění, jehož patofyziologie je ovlivňována mnohočetnými faktory vnějšího prostředí a genetickými faktory. Je definována již uvedenými příznaky, které trvají alespoň 12 týdnů. Má úzký vztah k nosní polypóze, která je v současné době považována za určitou podjednotku CRS. Rozlišujeme tedy chronickou rinosinusitidu s nosními polypy (angl. zkratka CRSwNP) a bez nosních polypů (CRSsNP).

Polypy jsou slizniční duplikatury s výrazně edematózním stromatem a zánětlivým infiltrátem s bohatým zastoupením eozinofilů. Jen velké polypy bývají patrné pouhou přední rinoskopií, proto by měli být všichni pacienti se suspekci na CRS vyšetřeni endoskopicky se zaměřením na střední nosní průduchy. Ten je stejně jako u ARS klíčovým místem pro vznik a perzistenci zánětu, zejména pak ostiomeatální jednotka, jejíž obstrukce a dysfunkce vede k poruše ventilace

a drenáže VDN. Podstatná je porucha mukociliárního transportu slizničního epitelu.

Přes intenzivní výzkum nejsou přesné etiopatogenetické mechanismy a vztahy k dalším nosologickým jednotkám zcela jasné. Základním procesem je neadekvátní nebo extenzivní imunitní reakce na cizí podněty na sliznicích dutiny nosní, vedoucí k trvalému zánětu, který se přirozenou cestou dýchacích cest, popřípadě z nosohltanu, rozšíří do oblasti vedlejších dutin nosních. V malém procentu případů je cesta šíření zánětu opačná, tedy z primárního fokusu paranasální dutiny dále na sliznici dutiny nosní, nejspíše u odontogenní nebo iatrogenní sinusitidy.

Zvláštními formami CRS jsou sekundárně vzniklé záněty na podkladě systémových onemocnění typu Wegenerovy granulomatózy nebo sarkoidózy. Genetické faktory hrají roli ve spojení CRS s cystickou fibrózou a systémovými imunodeficity. Není jasné, jestli CRS vzniká jako nekompletně vyléčená ARS, ani podíl bakterií na vznik CRS, jejichž vliv u ARS je jasně definován a mohou prokazatelně způsobovat akutní exacerbace. Se zjištěním výskytu mykotických organismů na nosní sliznici prakticky u všech pacientů vznikla tzv. fungální hypotéza vzniku CRS, ale přes počáteční nadšení se dle posledních výsledků studií ukázala centrální úloha houbových organismů v patogenезi CRS nepravděpodobná. Mykotické infekce však mohou tvořit zvláštní formy zánětu – od alergické fungální rinosinusitidy (AFRS) nebo mycetomu u imunokompetentních osob až po život ohrožující invazivní záněty u imunokompromitovaných pacientů.

Dále se studují vlivy vnějšího prostředí (ovzduší, průmyslové škodliviny, prach a podobně), ukazuje se významný vliv kouření na vznik a průběh CRS. Jedním z nejdiskutovanějších faktorů je atopie a alergie s vysokou prevalencí u CRS. Výskyt nosních polypů u alergických pacientů dosahuje dle studií 10–64 %, význam mohou mít dle recentních prací i alergie potravinové s pozitivitou kožních testů až v 81 % u pacientů s nosní polypózou. Pacienti s intolerancí aspirinu (kyseliny acetylsalicylové) mají CRSwNP v 36–96 %. Souvislost CRS a bronchiálního astmatu je opakovaně

prokázána, přesná patofyziologie tohoto jevu však není jasná. Až 26 % pacientů s CRSwNP trpí astmatem. Dříve se hovořilo také o tzv. sinobronchiálním syndromu. Sliznice horních a dolních dýchacích cest tvoří jednu funkční jednotku a stav bronchiální a nosní sliznice se vzájemně ovlivňuje, na což bychom měli brát při diagnostice a terapii zřetel.

PŘÍZNAKY

Příznaky CRS se v podstatě příliš neliší od akutního zánětu, ale jejich obraz a intenzita mohou výrazně kolísat. Většinou nejsou tolik výrazné, ale variabilnější a o nic méně obtěžující. Dominuje nosní obstrukce a otok nosní sliznice, sekrece z nosu nebo zatékání do nosohltanu (obojí často mukopurulentní), tlak nebo bolest hlavy a obličej, ztráta nebo porucha čichu. Kromě těchto příznaků bývají přítomny i symptomy vzdálené a celkové, mezi které patří postižení a iritace v oblasti faryngo-laryngeální a průdušnice, které se projevují škrábáním a bolestmi v krku, chraptotem a kašlem, může být přítomna i ospalost, malátnost, nevykonnost či zvýšená teplota.

DIAGNÓZA

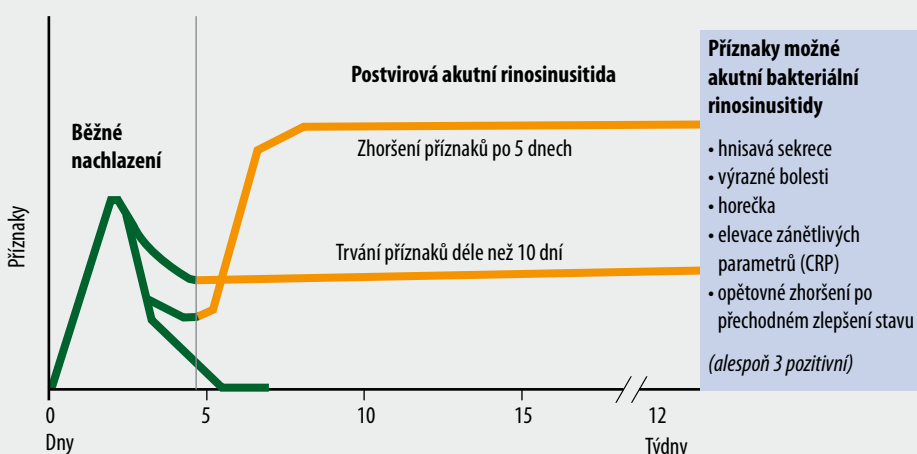
Diagnóza je postavena na přítomnosti typických příznaků trvajících déle než 12 týdnů spolu s endoskopickým vyšetřením, případně CT vyšetřením. Při rinoendoskopii nacházíme překrvení sliznic, jejich otok, sekreci – často mukopurulentní a typicky z oblasti pod střední skořepou, obstrukce v oblasti ostiomeatální jednotky a přítomnost polypů. Nosní polypóza může být jen diskrétní, ale svou lokalizací a obstrukcí v oblasti ostiomeatální jednotky funkčně významná, nebo také masivní, kdy často kompletně vyplňuje dutinu nosní a VDN.

Rinoendoskopie je zásadní metodou v diagnostice CRS a v současné době by jí měl být schopen provést každý otorinolaryngolog ve standardně vybavené ambulanci. Lze jí dobře prohlédnout ostiomeatální jednotku, ale i nosohltan. Pouhou přední rinoskopií lze snadno přehlédnout patofyziologii v zadní části nosní dutiny, včetně tumorů. Zároveň je možno uvést, že při normálním rinoendoskopickým nálezu je málo pravděpodobnou příčinou bolestí hlavy CRS. Prostý RTG snímek byl prakticky opuštěn, vhodnou zobrazovací metodou je CT VDN, které se však také neuplatňuje paušálně, ale u vybraných stavů – vždy před chirurgickým výkonem, většinou u nosní polypózy, u jednostranných symptomatologií, při podezření na komplikace, tumory a podobně nebo při výrazné diskrepanci mezi subjektivním a objektivním nálezem. Nosní endoskopie má však lepší specifitu v diagnostice rinosinusitidy než CT. Při podezření na alergii je na místě vyšetření a terapie alergologem.

TERAPIE

V terapii CRSsNP (symptomaticky i u CRSwNP) byl prokázán dobrý efekt salinických roztoků ve formě sprejů nebo výplachů, používá se většinou mořská nebo minerální voda (například Vincentka). Glukokortikoidy působí efektivně u obou forem CRS i v kombinaci s bronchiálním astmatem.

Schéma 2 – Časové souvislosti akutní rinosinusitidy



Systémově podané mají dobrý účinek, ale pro známé nežádoucí účinky při dlouhodobém podávání se užívají spíše v krátkodobých pulsech, nejčastěji u CRSwNP. Nejvýznamnějšími léky v léčbě CRS jsou inhalační kortikosteroidy, jejichž účinnost i bezpečnost podání byla dlouhodobě ověřena. Některé z preparátů byly úspěšně vyzkoušeny i na dětech a jejich podání se považuje za bezpečné. Perorální antibiotika mají efekt v některých indikacích u CRS v krátkodobém, ale i dlouhodobém podání, naproti tomu topická ATB se nedoporučují. Vhodná je léčba případné alergie, ale účinek orálních antihistaminik na vlastní CRS je nejistý, stejně tak účinek mukolytik. Chirurgická léčba je indikována při nedostatečném efektu konzervativní léčby, kterou by se mělo vždy začínat. Metodou volby je funkční endoskopická chirurgie (functional endoscopic sinus surgery – FESS, syn. functional endonasal surgery – FES), která vychází z fyziologických principů obnovy drenáže a ventilace vedlejších dutin nosních. Za splnění těchto podmínek má nosní sliznice dalekosáhlou schopnost regenerace, a proto se maximálně šetří. Hlavní místo zásahu není v oblasti vlastních dutin, ale jejich ostíí, kam směřuje mukociliární transport. Zevní výkony byly v podstatě opuštěny a endoskopický přístup se užívá i u řešení komplikací rinosinusitid, mukokél, odstranění cyst VDN, tumorů a dalších, včetně adenotomie u dětí. Adenotomie zlepšuje stav u 50 % operovaných dětí s CRS. Zda je to z důvodu příznivého vlivu na průběh CRS, nebo zda původní symptomy byly vázány k adenoidní vegetaci, není jasné.

Komplikace spojené s CRS jsou vzácnější a méně dramatické než u ARS, jejich diagnostika a terapie však může být obtížnější. Patří mezi ně mukokély, ostitidy, kostní eroze, metaplazie a neuropatie optického nervu.

Závěr

Rinosinusitidy představují svou vysokou prevalencí významné onemocnění, se kterým se setkávají lékaři mnoha specializací, v první linii zejména praktičtí lékaři a pediatři. Ke správnému postupu v diagnostice i terapii je často třeba multidisciplinární spolupráce, hlavně s otorinolaryngology, ale i dalšími specializacemi – alergolog, pneumolog, stomatolog. Aktuální poznatky a doporučené postupy na základě EBM shrnuje EPOS, který je dobrou pomůckou pro všechny, kteří se s pacienty s rinosinusitidami setkávají. ■

Literatura

1. Wytske J, Fokkens, Valerie J, Lund, Joachim Mullol et al.: *The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. *Rhinology*. 2012 Suppl. 23: 1-299.
2. Schalek P.: *Rinosinusitidy – současný stav problému*. *Postgraduální medicína* 2008; 10:16-25
3. Kraus J.: *Diagnostika a léčba rinosinusitidy*. *Practicus*. 2008, roč. 7, č. 1, s. 35-39. ISSN: 1213-8711
4. Kastner J.: *Doporučený postup u rinosinusitidy směrnicí Evropské rinologické společnosti z r. 2007*. *Zdravotnické noviny, Lékařské listy* 5/2008; str. 10
5. Kastner J.: *Léčba rinosinusitid*. *Zdravotnické noviny, Lékařské listy* 3/2010; str. 13

Současné postupy diagnostiky a terapie hyperkinetické dysfonie

MUDr. Jitka Vydrová,

Hlasové a sluchové centrum Praha, Medical Healthcom spol. s r. o., Praha

Hyperkinetická dysfonie je termín označující poruchu hlasu, která souvisí s nadměrnou hlasovou produkcí či chybným tvořením hlasu. Hlas je tvořen s námahou, má chraptivou a později i dyšnou příměs. Vyskytuje se často již v dětském věku.

Terapie tohoto onemocnění vycházela celá desetiletí z představy, že postižení lidé mají chybné návyky dechové i rezonanční techniky, že jejich hlasový projev je příliš hlučný. Onemocnění bylo řazeno mezi choroby funkční. Terapie se soustředila především na nácvik hlasových technik a dlouhodobé držení hlasového šetření a hlasového klidu.

V posledních letech je zcela zřejmé, že onemocnění souvisí s poškozením sliznice hrtanu v důsledku průniku kyselého či slabě kyselého refluxátu nad horní jícnový svěrač do oblasti hrtanu a hypofaryngu. Diagnostika pH na sliznici hltanu



Obr. 1 – Vřetenovité ztlustění hlasivek v místě největšího rozkmitu. Foto: archiv autorky



Obr. 2 – Normální nálezní kmitání hlasivek.
Foto: archiv autorky

a hrtanu či diagnostika pH ve vydechovaném vzduchu posunula názor na onemocnění hyperkinetickou dysfonií mezi choroby organické, způsobené poškozením sliznice hrtanu a zejména hlasivek.

Poškození sliznice hrtanu způsobené aktivací pepsinu slabě kyselým či kyselým pH je příčinou poruchy kmitavého pohybu sliznice hlasivek. Porucha kmitavého pohybu hlasivek je důvodem příměsí neharmonických zvuků v hlase – chraptivost. Zánětlivé změny na sliznici hlasivek vedou k otoku a vřetenovitému zbytnění hlasivek zejména v místě jejich největšího rozkmitu při fonaci. Nad tímto ztluštěním vzniká při fonaci nedomykavost. Důsledkem této nedomykavosti je dyšná příměs v hlase. Zdroj zvuku lidského hlasu – hlasivka – je v takovém případě poškozena. Zdrojová frekvence zvuku má příměs neharmonických zvuků, chraptivost i dyšnost. zesílení takto nekvalitní základní frekvence zvuku hlasu je velmi obtížné. Vede postiženého k přehnanému tlaku na oblast hrtanu.

Diagnostika

Správná diagnostika onemocnění vychází z řady vyšetřovacích metod. V anamnéze si pacient stěžuje na nepříjemnou chraptivost i dyšnou příměs v hlase, námahu při mluvení, hlasovou únavu, která se zhoršuje v průběhu dne, bolest a tlak v krku, zejména v oblasti hrtanu. Subjektivní pocity je možno objektivizovat vyplněním VHI (Voice Handicap Index) dotazníku, který shrnuje jak fyzické, tak emocionální důsledky poruchy hlasu.

OPTICKÉ VYŠETŘOVACÍ METODY

Zvětšovací laryngoskopie a laryngostroboskopie nám ukazuje charakteristický nálezní vřetenovitý ztluštění hlasivek, zejména v místě jejich největšího rozkmitu. Nad vřetenovitým ztluštěním hlasivek bývá nedomykavost při fonaci, která je příčinou dyšné příměsí v hlase. V iniciální fázi onemocnění může být laryngoskopický nálezní normální. Kmitání hlasivek je však vždy nepravidelné. Poruchu kmitavého pohybu hlasivek je možno přesně verifikovat pomocí videokymografického vyšetření. Vidíme asymetrii v kmitavém pohybu pravé a levé hlasivky. Vyšetření ukazuje, že kmitavý pohyb se nešíří jako vlna po celé hlasivce. Je příkrácený. Porucha kmitání je příčinou chraptivé příměsí v hlase.

AKUSTICKÉ METODY DIAGNOSTIKY

Poruchu hlasu je možné verifikovat i pomocí akustických metod, můžeme použít metody analýzy hlasu, které objektivizují příměs neharmonických zvuků v hlase (jitter, shimmer, DSI).

DIAGNOSTIKA PH

Bylo prokázáno, že řada onemocnění v ORL oblasti souvisí s poškozením sliznice v důsledku aktivace pepsinu kyselým či slabě kyselým pH. Od roku 2008 vyšetřujeme nemocné s hyperkinetickou dysfonií pomocí vyšetřovacích metod, které diagnostikují průnik kyselého či slabě kyselého refluxátu na sliznici hrtanu a hypofaryngu.

V dětském věku používáme metodu Res-tech (Respiratory Technology). Vyšetřovací katetr se zavádí nosem do nosohltanu a po dobu 24 hodin měří pH ve vydechovaném vzduchu. U větších dětí a dospělých používáme ještě přesnější diagnostiku pomocí multikanálové 24hodinové jícnové impedance – pH. Sondou zavádíme nosem do jícnu tak, aby měřila pH ve vzdálenosti 5 cm nad dolním jícnovým svěračem a poslední impedanční senzor byl zároveň umístěn nad horním jícnovým svěračem – tedy v oblasti hypofaryngu v těsné blízkosti zadní komisy hrtanu. Pokud je dítě příliš malé a 24hodinová monitorace by přinesla neúměrný stres, je možné použít tzv. diagnosticko-terapeutický test. Test spočívá



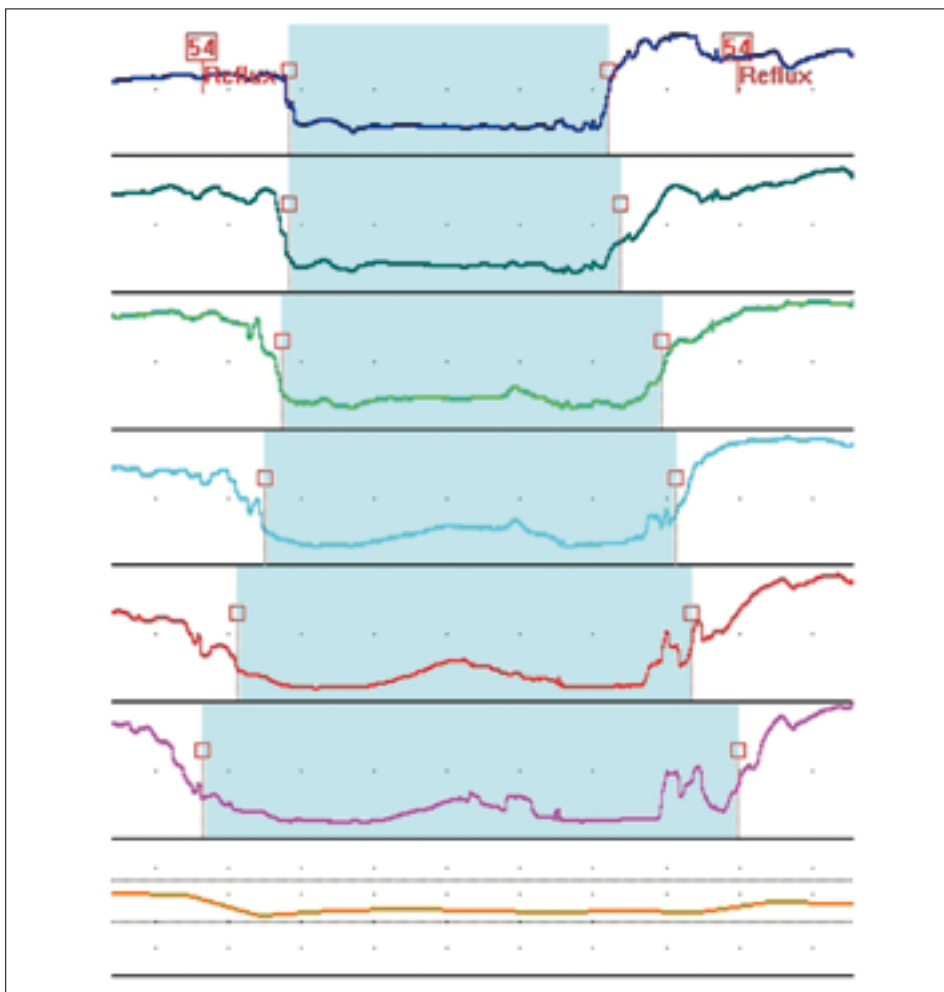
Obr. 3 – Porucha kmitavého pohybu hlasivek.
Foto: archiv autorky

v užívání inhibitorů protonové pumpy po dobu 3 měsíců a následném vyhodnocení laryngoskopického nálezu a akustických metod vyšetření hlasu.

V případě správné diagnózy se během 3 měsíců poškození sliznice hrtanu zmírní, pacient či jeho rodiče udávají subjektivní zlepšení hlasu a v mnoha případech i méně častou nemocnost v oblasti horních cest dýchacích.

Terapie

Z dosavadních zkušeností vyplývá, že tzv. hyperkinetická dysfonie jak u dětí, tak u dospělých je onemocnění způsobené poškozením sliznice



Obr. 4 – Refluxní epizoda: 24hodinová jícnová impedance pH, reflux tekutého obsahu zasahuje všechna čidla impedanční sondy včetně čidla umístěného nad horním jícnovým svěračem

hrtanu a zejména hlasívek pepsinem aktivovaným kyselým či slabě kyselým refluxátem. Úspěšná terapie je možná podáváním inhibitorů protonové pumpy (IPP). IPP zmenšují množství refluxátu a omezují jeho kyselost. Léčba hlasových návyků a dechové techniky slouží pouze jako léčba doplňková. Měli bychom si však být vědomi toho, že pomocí inhibitorů protonové pumpy léčíme následek onemocnění, nikoliv jeho příčinu. Příčinou jsou často problémy psychické a emocionální.

Závěr

U nemocných, u kterých byla provedena diagnostika pomocí verifikace pH, jsme zjistili, že epizody vysokých refluxů, které jsou příčinou poškození sliznice hypofaryngu, probíhají téměř vždy v denní době v bdělém stavu. V nočních hodinách a vleže zaznamenáváme vysoké refluxní epizody u těchto nemocných jen zřídka. Je tedy zřejmé, že na vině není inkompetence dolního jícnového svěrače, ale tzv. přechodné relaxace horního i dolního jícnového svěrače. Původ těchto přechodných relaxací je velmi pravděpodobně psychogenní, způsobený zvýšenou emocionalitou, pracovním přetížením a stresem. Porucha tvoření hlasu, zejména dechových stereotypů, je často kofaktorem vzniku onemocnění. ■

Literatura:

1. Vydrová J, Zeleník K, Brandtl P, Lukáš K, Chlumský J, Sedláč V, Turzíkova J, Vojtišková J, Seifert B. Extraesofageální refluxní choroba – mezioborový konsensus
2. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B et al. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*. 2007;117:1036–1039
3. Johnston N, Wells CW, Samuels TL et al. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(9):677–685
4. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:47–58
5. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:559–563
6. Gill GA, Artur C, Hampson F, Dettmar PW, Moorghan M, Pignatelli M. Characterisation of acid and



Obr. 6 – a. Nález vřetenovitého ztluštění hlasívek při hyperkinetické dysfonii. b. Nález po 12měsíční terapii IPP (Omeprazol tbl à 20 mg 1-0-1). Foto: archiv autorky

- pepsin damaged laryngeal and oesophageal mucosa. *Gastroenterology* 2002;122(4 suppl):A415
7. Hoppo T, Sanz AF, Nason KS, Carroll TL, Rosen C, Normolle DP, Shaheen NJ, Luketich JD, Jobe BA. How much pharyngeal exposure is “normal”? Normative data for laryngopharyngeal reflux events using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance (HMII). *J Gastrointest Surg*. 2012;16(1):16–24
 8. Belafsky CP, Postma GN, Amin RM, Koufman JM. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J*. 2002;81(9 Suppl 2):10–13
 9. Belafsky CP, Postma GN, Koufman JM. The validity and reliability of the reflux finding score. *Laryngoscope*. 2001;111:1313–1317
 10. Zeleník K, Kopřivová H, Stárek I, Schwarz P, Komínek P. Reflux finding score. *Otorinolaryng a Foniatri (Prague)*. 2010;59(1):28–31
 11. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274–277
 12. Sataloff RT, Castell DO, Katz PO, Sataloff DM. *Reflux laryngitis and related disorders*. Third edition. San Diego, California: Plural Publishing Inc, 2006, p. 52–53
 13. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78
 14. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:7–9
 15. Altman KW, Irwin RS (eds.). *Cough: An Interdisciplinary Problem*. *Otolaryngol Clin N Amer* 2010;43(1):1–220

16. Zeleník K, Komínek P, Stárek I, Machytka E. Extraesofageální reflux (1. část). *Epidemiologie, patofyziologie a diagnostika. Otorinolaryng a Foniatri (Prague)*. 2008;57(3):143–150
17. Zeleník K, Komínek P, Stárek I, Machytka E. Extraesofageální reflux (2. část). *ORL manifestace a léčba. Otorinolaryng a Foniatri (Prague)*. 2008;57(3):151–158
18. Rozmanic V, Velepik M, Ahel V, Bonifacic D, Velepik M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(3):278–280
19. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2005;54(10):1492–1499. doi: 10.1136/gut.2004.053025
20. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009
21. Švec JG, Šram F, Schutte HK. Videokymography. In: Fried MP, Ferlito A (eds.). *The Larynx*. Vol. I. 3rd ed. San Diego, Oxford, Brisbane: Plural Publishing, 2009, p. 253–274
22. Xiao YL, Lin JK, Cheung Shay S, Tutuian R, Sifrim D et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. Jun 2004;99(6):1037–1043
23. Xiao YL, Lin JK, Cheung TK et al. Normal values of 24-hour combined esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in the Chinese population. *Digestion*. 2009;79(2):109–114
24. Zentilin P, Iiritano E, Dulbecco P et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pHmetry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis*. 2006;38(4):226–232
25. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian–French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):1011–1021
26. Milutinović Z. *Classification of Voice Pathology*. *Folia Phoniatri Logop*. 1996;48:301–308. doi:10.1159/000266424
27. Wuyts FL, De Bont MS, Molenberghs G, Remacle M, Heylen L, Millet B, Van Lierde K, Raes J, Van de Heyning PH. The dysphonia severity index: an objective measure of vocal quality based on a multiparameter approach. *J Speech Lang Hear Res*. 2000;43(3):796–809. doi:10.1044/jslhr.4303.796
28. Morrison MD, Nichol H, Rammage LA. Diagnostic criteria in functional dysphonia. *Laryngoscope*. 1986;96(1):1–8



Obr. 5 – a. Nález vřetenovitého ztluštění hlasívek při hyperkinetické dysfonii. b. Nález po 8měsíční terapii IPP (Omeprazol tbl à 20 mg 1-0-1). Foto: archiv autorky

Volně prodejné léky užívané v otorinolaryngologii

MUDr. Jaroslav Kraus,

Otorinolaryngologické oddělení Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, a.s.

Volně prodejná léčiva hrají v léčbě onemocnění stále větší roli. Významný podíl je zejména v zahraničí, například v USA, ale i u nás lze bez lékařského předpisu zakoupit velké množství léků, jejichž počet se zvyšuje.

Toto sdělení nemá ambice podat úplný výpis všech volně prodejných léků, ale mělo by sloužit pouze k základnímu přehledu léčivých přípravků, které lze pacientovi doporučit bez nutnosti vystavení receptu k zakoupení v lékárně. V době přísných limitů zdravotních pojišťoven na preskripci má doporučení volně prodejných léků podstatný význam pro rozpočet ambulancí, a může tak pomoci předejít finančním ztrátám ve formě sankcí ze strany pojišťovny.

Výhodou z hlediska celospolečenského je také určitá edukace pacienta, který má větší tendence k získávání informací o svém onemocnění a starost o svůj zdravotní stav. Působí jistě i nutnost kompletní finanční úhrady z prostředků pacienta, která bývá obvykle vyšší než doplatky u léčiv preskribovaných s částečnou úhradou zdravotní pojišťovnou. Zcela to platí u léčiv s úplnou úhradou zdravotní pojišťovnou, kde může vznikat pocit, že lék je tzv. zadarmo.

S rozšířením volně prodejných léků jistě vzniká na druhou stranu riziko, že pacient nesprávným přístupem podcení příznaky vážné nemoci a samoléčbou oddálí návštěvu lékaře. Dalším nebezpečím je nesprávné použití léku nebo přímo jeho zneužití k jiným účelům, ke kterým nebyl určen. Přesto je třeba respektovat svobodnou vůli pacienta a zároveň jej přimět k individuální zodpovědnosti za vlastní zdraví. Lékař se stává spíše partnerem pacienta v jeho nemoci než jako dříve převážně velícím důstojníkem. Tento trend je zcela jasný a současně celospolečenský.

Základní pojmy

Definice léčivého přípravku je dána zákonem. Léčivý přípravek je jakákoli látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem léčby nebo předcházení nemocem, stanovení lékařské diagnózy, obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím jejich účinku. Léčivý přípravek v určité lékové formě připravený ke svému zamýšlenému použití – podání pacientovi –, je-li podán správným způsobem, stává se

v tomto okamžiku lékem. Pojem léčivý přípravek je v běžné mluvě volně zaměnitelný s pojmem lék. Léčivé přípravky se mohou prodávat pouze v lékárnách, s výjimkou tzv. vyhrazených léčivých přípravků. V současné době existují čtyři kategorie výdeje léčivých přípravků.

LÉKY VÁZANÉ NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS

Jedná se o přípravky, které mohou i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, pokud jsou použity bez lékařského dohledu, jsou často a ve velmi širokém rozsahu používány nesprávně a v důsledku toho mohou představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro zdraví lidí, nebo obsahují látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost nebo nežádoucí účinky vyžadují další sledování, nebo jsou určeny k parenterálnímu podání, nebo jejichž použití může vyvolat velmi závažné nežádoucí účinky vyžadující, aby lékařský předpis byl vystaven podle požadavků odborného lékaře a aby byl zajištěn zvláštní dohled během léčby. Další tři kategorie jsou volně prodejné za daných podmínek.

LÉKY VYDÁVANÉ BEZ LÉKAŘSKÉHO PŘEDPISU S OMEZENÍM

Tyto léky nesplňují kritéria definovaná pro výdej na lékařský předpis, mohou však přímo nebo nepřímo představovat nebezpečí pro zdraví lidí, neboť jsou často a v širokém rozsahu používány nesprávně nebo jejich správné použití předpokládá nezbytně odbornou poradu s farmaceutem. Jako omezení pro výdej může být stanovena např. věková hranice, množství balení, které je možné poskytnout v rámci jednoho výdeje, zákaz zásilkového (internetového) výdeje apod. Lék zařazený do této skupiny je možné vydat pouze osobě, které je určen. Lékárník povinně vede dokumentaci o jeho výdeji v požadovaném rozsahu.

LÉKY VYDÁVANÉ BEZ LÉKAŘSKÉHO PŘEDPISU

Tyto léky mají nízkou toxicitu i nízké riziko závažných nežádoucích účinků, mohou být používány u onemocnění, která si pacient dokáže určit sám (tzv. samodiagnóza) a riziko ohrožení zdraví při nesprávném užívání přípravku je nízké. Jejich užívání by nemělo zakrýt příznaky závažnějšího onemocnění, které pacient nerozpozná, a nevyhledá tak včas lékaře. Výdej těchto léků je možný v lékárnách nebo zásilkovým prodejem prostřednictvím internetové stránky kamenné lékárny.

VYHRAZENÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tyto přípravky je možné prodávat i mimo prostory lékáren u tzv. prodejců vyhrazených léčiv, jejichž seznam je k dispozici v databázi lékáren. Jde o humánní léky, určené k pokrytí akutní dostupnosti pro individuální potřeby bez nutnosti odborné konzultace, velikost balení odpovídá takovému účelu. Patří sem například léčivé čaje a směsi, multivitaminové přípravky, některá antiaritmika a antiemetika, běžná analgetika (paracetamol, ibuprofen), dezinfekční přípravky, náplasti s derivačními látkami s místním působením nebo nikotinové přípravky k odvykání kouření.

Volně prodejné jsou i doplňky stravy a potraviny určené pro zvláštní výživu, které ovšem nejsou léčivem a řídí se podle potravinářské legislativy (zákon o potravinách), jejich regulace ale spadá do kompetence ministerstva zdravotnictví a SÚKL. Rozdíly mezi léčivým přípravkem a doplňkem stravy shrnuje tabulka.

Doplňky stravy se mohou podobat lékům nejen svou formou (tablety, sirupy, kapsle a podobně), ale mohou obsahovat i stejnou aktivní látku. Podstatný rozdíl je však v procesu registrace léčivého přípravku, u kterého musí být prokázána účinnost, nákladová efektivita a bezpečnost účinné látky, a na tomto základě je teprve možné přidělit léčebnou indikaci, to znamená povolení použití u konkrétní diagnózy. Naproti tomu se u doplňků stravy deklaruje pouze zdravotní nezávadnost a výrobce dokonce nemusí uvádět ani možné nežádoucí účinky, ačkoli mohou být stejné jako u léčivého přípravku. Stejná účinná látka se může tedy vyskytovat v léčivém přípravku i v doplňcích stravy.

Typickým příkladem látky, která je poměrně hojně užívána i v otorinolaryngologii, je extrakt z ginkgo biloby (jinan dvoualocný), který nalezneme v léčivých přípravcích (Tanakan, Tebokan, Gincosan, Gingio) i v potravinových doplňcích (Ginkoprím, Bioaktivní biloba, Ginkgoaktiv).

Přehled schválených doplňků stravy lze nalézt v Registru rozhodnutí hlavního hygienika. Pro všechny volně prodejné přípravky mimo registrované léčivé přípravky můžeme nalézt výraz parafarmaceutika. Často se také pro volně prodejný sortiment používá anglická zkratka OTC (over the counter), která však nemá jednotný výklad. Někdy se užívá pouze pro léčivé přípravky vydávané bez lékařského předpisu, jindy zahrnuje celý volně prodejný sortiment.

Při vědomí rozdílů mezi jednotlivými skupinami uvedenými výše nebude v dalším přehledu zařazení jmenovaných preparátů více řešeno.

Vybrané skupiny použití OTC v klinické ORL praxi

ANALGETIKA, ANTIPYRETIKA, NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

Tato skupina léků patří k vůbec nejužívanějším. Bolest a zvýšená teplota doprovázejí téměř každý zánět oblasti hlavy a krku a horních cest dýchacích, mohou být i součástí systémového onemocnění. Tlumení bolesti se ale uplatní i v pooperačních a poúrazových stavech.

V našich podmínkách se nejčastěji užívá paracetamol (Paralen, Panadol, Efferalgan) a ibuprofen (Brufen, Ibalgin, Ibuprofen, Nurofen), často i se střídavým podáním obou látek. Kyselina acetylsalicylová (ASA), dříve hojněji používaná, se nedoporučuje u horečnatého onemocnění pro děti do 16 let kvůli riziku vzniku Reyova syndromu (Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin). Aloxipirin obsahuje ASA vázanou na oxid hlinitý (Superpyrin). Nežádoucí účinky obecně celé skupiny těchto léků jsou zejména gastrointestinální (dráždění žaludeční sliznice, riziko vzniku vředu), hepatopatie a poruchy srážlivosti krve (u ASA se využívá i terapeuticky).

Látky se velmi často užívají také v kombinacích – s kyselinou askorbovou (Acylpyrin+C, Aspirin C, Upsarin C, Efferalgan Vitamin C) nebo s kofeinem, který zvyšuje analgetický účinek (Acylcoffin, Neocephyl, Panadol extra, Paralen extra). Kromě potence kofeinem se přidává i guaifenezin (Aтарgin).

Guaifenezin patří do skupiny centrálních myorelaxancií odvozených od propandiolu. Zvyšuje analgetické a snižuje akutní toxické účinky paracetamolu. Snižuje psychické a emoční napětí s pocitem úzkosti, má mírné sedativní účinky, snižuje svalový tonus a působí expektorálně (užívá se u léčby kašle).

Chlorfenamin patří mezi klasická H1 antihistaminika, která potlačují účinky histaminu při reakcích imunitního systému. Při chřipkových onemocněních zahrnují tyto reakce zvýšení permeability kapilár v žilní oblasti a konstrikci hladkých svalů,

zvláště bronchů. Chlorfenamin potlačuje tyto procesy vyvolané histaminem. Oplasknutí nosní sliznice a snížení tvorby hlenu umožní snazší dýchání. Kombinuje se s paracetamolem (Humex Cold), případně ještě dále s vitamínem C a kofeinem (Trigrip, Grippostad). Podobných účinků na nosní sliznici se využívá u sympatomimetických aminů a užívají se kombinace nesteroidních analgetik-antiflogistik s pseudoefedrinem (Aspirin Complex, Paralen plus, Panadol plus grip, Modafen, Nurofen Stopgrip) a fenylefrinem (Paralen Grip, Coldrex, Flufix, Ibalgin grip).

Pseudoefedrin je sympatomimetikum působící přímo i nepřímo na α -adrenergní receptory sliznice respiračního traktu. Má vazokonstrikční a dekonjescenční účinky na hyperemické sliznice horních cest dýchacích, čímž zvyšuje průchodnost nosu a schopnost odvodu sekretu z dutin. Vykazuje rovněž účinky na β -sympatické receptory. Nevýznamným způsobem ovlivňuje krevní tlak a slabě stimuluje činnost CNS. Možné kombinace jsou široké, často opět s askorbátem, ale také antitusikem dextrometorfanem, který působí příznivě u suchého neproduktivního kašle (Paralen plus, Panadol plus grip), případně se přidává i promethazin (Coldrex noční léčba).

ZÁNĚTY HLTANU A DUTINY ÚSTNÍ

Lokální léčba se uplatní samostatně u lehkých zánětů horních cest dýchacích nebo jako doplňková u závažnějších, ale také po operačních výkonech (např. tonzilektomii). Používají se přípravky ve formě pastilek, sprejů nebo roztoků.

Jedná se v první řadě o antiseptika, často v kombinaci s lokálními anestetiky. Aminotridekan (Septisan), cetylpyridinium (Halset, Neoseptolet) a benzalkonium (Septolet) s dobrým antibakteriálním účinkem se kombinují s mentolem a mátovou silicí, které mají taktéž mírný antiseptický účinek. Dalšími jsou benzydamin (Tantum lemon, Tantum verde), dichlorbenzylalkohol/amylnetakrezol (Neoangin, Strepsils) a chlorhexidin (Septofort, Corsodyl). Obvyklé kombinace s anestetiky jsou benzoxonium s lidokainem (Orofar), chlorhexidin

s benzokainem (Hexoral) a nebo tetrakainem (Drill), dichlorbenzylalkohol/amylnetakrezol s lidokainem (Strepsils plus).

Používá se i lokální anestetikum lidokain samostatně (Trachisan) nebo také flurbiprofen, tedy nesteroidní analgetikum-antiflogistikum, v lokální formě (Strepfen).

Často používaný je také hexetidin, který patří do skupiny chemoterapeutik a vykazuje dobrou smáčivost a přilnavost ke sliznicím a tím i déletrvajícím účinek (Stopangin).

Vynikající účinky jedových preparátů v protizánětlivé terapii obecně jsou dobře známy a využívá se jich i v oblasti hltanu a dutiny ústní ve formě roztoku či spreje – iodpovidon (Jox).

Fusafungin je antibiotikum se širokým antibakteriálním spektrem, má také účinek protizánětlivý. Používá se ve formě spreje s nástavcem do krku i nosu, včetně dětského (Bioparox).

Při bolestivých afekcích dutiny ústní zánětlivého původu, ale také při drobných poraněních, otlačích od zubů, protěž a podobně lze doporučit léčiva ve formě dentální pasty či gelu s obsahem cholin salicylátu (Mundisal) nebo dialyzát telecí krve (Solcoseryl).

Z fytofarmak bývá při zánětech a v pooperačních stavech užíván heřmánkový květ nebo šalvěj s baktericidními účinky.

ONEMOCNĚNÍ NOSU A VDN

V léčbě zánětů nosní sliznice a vedlejších dutin nosních (rinosinuitid) se užívají salinické roztoky v různém ředění – izotonické nebo hypertonické (obvykle v koncentraci ekvivalentní 2–3,5% roztoku NaCl). Zvlhčují nosní sliznici, přispívají k obnově mukociliárního transportu a hypertonické roztoky vykazují i šetrný dekonjescenční efekt.

Užívá se mořská voda (Quixx, Mar, Physiomer, Sterimar) nebo minerální voda (Vincentka). V poslední době jsou v nabídce i zvláštní nosní konvičky, kterými lze salinický roztok aplikovat a provést výplach nosní dutiny.

Další skupinou hojně využívanou při rýmě jsou dekonjescenční látky, zejména lokální. Mají výrazný

Srovnání charakteristik léku a doplňku stravy

	Doplňek stravy	Lék
Účel	Koncentrovaný zdroj živin nebo jiných látek, jejichž účelem je doplňovat běžnou stravu. Na obalu doplňku stravy nesmí být uvedena tvrzení o léčebných, preventivních vlastnostech doplňku.	Látka nebo kombinace látek s léčebnými či preventivními vlastnostmi.
Použití		
Schvalovací proces	Nejsou schvalovány, výrobce či dovozce má pouze informační povinnost vůči Ministerstvu zdravotnictví ČR, kam musí před prvním uvedením na trh zaslat text české etikety doplňku stravy; před uvedením na trh není výrobce povinen ověřovat účinnost či bezpečnost doplňku stravy.	Léky musí před uvedením na trh projít schvalovacím řízením (registrací), v tomto procesu se hodnotí účinnost, jakost a bezpečnost přípravku, výrobce předkládá toxikologické a farmakologické zkoušky, klinická hodnocení atd.
Způsob prodeje	Užívání není vázáno na lékařský předpis, doplňky stravy jsou volně prodejné.	V oprávněných případech je s ohledem na látky obsažené v léku jeho užití vázáno na lékařský předpis, tzn. pacient jej získá pouze na základě doporučení lékaře.
Dostupnost	Doplňky stravy se dají sehnat v lékárnách, v běžných obchodech s potravinami, v drogeriích atd. Často se doplňky stravy distribuují i formou prezentačních akcí.	Léky mohou být vydávány pouze v lékárnách, prostřednictvím jejich internetových nabídek nebo u prodejců vyhrazených léčiv.
Požadavky na prodávajícího	Zákonem není nijak vymezena odborná způsobilost personálu prodejen doplňků stravy.	Léky mohou vydávat jen osoby stanovené zákonem (farmaceuti, farmaceutičtí asistenti, prodejci vyhrazených léčiv).
Prodej prostřednictvím internetových stránek	Doplňky stravy jsou často prodávány prostřednictvím internetu, i internetový prodejce je provozovatelem potravinářského podniku.	Zásilkový prodej léků může provozovat pouze schválená „kamenná“ lékárna, prostřednictvím zásilkového (internetového) prodeje lze prodávat jen léky bez lékařského předpisu.
Jednoznačné povinné označení na obalu	Každý doplňek stravy musí být označen slovy „doplňek stravy“.	Každý lék musí být označen registračním číslem SÚKL, případně Evropské lékové agentury.

efekt na překvrvení a otok nosní sliznice, čímž značně zlepšují průchodnost nosní při zánětech. Jsou určeny ke krátkodobému použití, za bezpečné se považuje podávání do 7–10 dnů. Při dlouhotrvajícím abúzu může na základě tzv. rebound fenoménu vzniknout chronická medikamentózní rýma.

Užívají se sympatomimetické aminy: nafazolin (Sanorin), oxymetazolin (Nasivin, Oxamet), tramazolin (Muconasal plus), xylometazolin (Olynth, Otrivin). Kombinace mohou být s antihistaminikem – fenylefrin/dimetinden (Vibrocil), nafazolin/antazolin (Sanorin-Analergin), s dexpanthenolem – xylometazolin/dexpanthenol (Nasic), s anticholinergikem – xylometazolin/ipratropium (Otrivin rhinostop), ale i s mořskou vodou (Mar rhino).

V nabídce jsou i lokální antihistaminika samostatně užívaná u alergické etiologie – azelastin (Allergodil) a levokabastin (Livostin).

Topické intranazální kortikosteroidy jsou dle posledních studií dobře účinné v léčbě akutní i chronické rinosinuitidy. Z volně prodejných preparátů jsou k dispozici beclometason dipropionát (Beclomet nasal aqua) a budesonid (Rhinocort aqua). Z lokálních antibiotik se užívá již zmíněný fusafungin (Bioparox), oblíbené je i chemoterapeutikum karbetopendecinium (Mucoseptonex).

Lokální léčbu mohou doplnit přípravky s obsahem vitamínu E (alfa-tokoferolu), éterických olejů a dalších látek (Coldastop, Pinosol), olej ze sezamového semínka může pomoci u suché nosní sliznice (Nozoil).

Celkové dekongescenty dostupné bez receptu se kombinují s dalšími látkami, zejména s nesteroidními analgetiky-antiflogistiky a byly zmíněny výše.

K podpůrné léčbě rýmy jsou určena i fytofarmaka s obsahem hořčinů, saponinů, flavonoidů a steroidních triterpenů (Biotussil, Sinupret), včetně doplňků stravy (Sinupo).

KAŠEL

Kašel je jedním z nejčastějších příznaků zánětů dýchacích cest, může však doprovázet i další chorobné stavy. Primárně jde o důležitý obranný reflex. Zjednodušené dělení kašle na suchý dráždivý a vlhký kašel odpovídá nejčastěji užívaným skupinám léků, jedná se o antitusika a mukolytika.

Antitusika rozdělujeme na látky kodeinového a nekodeinového typu. Kodeinová antitusika jsou látky odvozené od kodeinu, charakteristické morfinanovým jádrem v molekule a mají vždy centrální mechanismus působení – předpokládá se existence centrálního „vrátkového“ mechanismu v prodloužené míše. Z této skupiny jsou k dispozici dvě účinné látky – kodein, vázaný vždy na lékařský předpis, a dextrometorfan. Antitusické účinky dextrometorfanu jsou srovnatelné s kodeinem, nepůsobí analgeticky, má minimální sedativní účinek a nevede ke vzniku fyzické závislosti (Humex, Robitussin, Stopex). Často bývá dextrometorfan kombinován s analgetiky-antipyretiky (Paralen Grip, Coldrex noční léčba, Paralen plus). Antitusika nekodeinového typu působí periferně na sliznici dýchacích cest a ovlivňují vedení dostředivých i odstředivých nervových vzruchů reflexního oblouku kašle nebo působí centrálně útlumem centra pro kašel. Nemají analgetické vlastnosti, neovlivňují respirační centrum ani peri-

staltiku, mají zanedbatelné riziko vzniku závislosti. Butamirát působí centrálně (Sinecod, Tussin), dropropizin (Ditustat) a levodropropizin (Levopront) na periférii. Levodropropizin vykázal ve studiích u zvířat také lokálně anestetickou aktivitu.

Léky užívané k léčbě vlhkého kašle se někdy shrnují pod mukolytika a expektorancia, tradičně se potom dělí na mukolytika, sekretolytika a sekretomotorika. V současnosti by se látky užívané k léčbě produktivního kašle měly označovat jako „mukoaktivní či mukomodifikační“ a zahrnují: mukoregulační látky (potlačují hypersekreci hlenu – karbocystein, bromhexin, erdostein), mukolytika (snižují viskozitu hlenu – ambroxol, bromhexin, acetylcystein), mukokinetika (zlepšují pohyblivost hlenu a clearance – ambroxol), expektorancia (reflexně či osmoticky zvyšují produkci řídkého hlenu s usnadněním kašláním – guaifenezin, salinická expektorancia, emetin, extrakt z břechťanu). Acetylcystein (ACC, ACC long, NAC, Mucobene, Solmucol) a karbocystein redukuje a štěpí vazby mezi dvěma molekulami síry v bílkovinách hlenu, což vede ke snížení viskozity. Bromhexin (Bromhexin) je používán v praxi již od poloviny 60. let, jeho metabolit ambroxol (Ambrobene, Ambrosan, Ambroxol, Mucosolvan) zvyšuje tvorbu surfaktantu. Guaifenezin je derivát propandiolu s centrálním myorelaxačním, anxiolytickým a mukolytickým účinkem (Coldrex Broncho proti kašli, Robitussin Expectorans na odkašlávání, Guajacuran).

Kombinace antitusika a mukolytika je poněkud kontroverzní, v některých indikacích se však používá – butamirát/guaifenezin (Stoptussin). Nabídka fytofarmak k léčbě kašle je velmi široká – nejčastěji se používá břechťan (Hedelix), jitrocelový list (Mucoplant), černý bez, lipový květ, slézový květ a další.

SYSTÉMOVÁ ENZYMOTERAPIE

Enzymatické preparáty se směsí účinných látek (pankreatin, trypsin, chymotrypsin, bromelain, papain, amyláza, lipáza, rutosid) se dobře uplatňují v poúrazových a pooperačních stavech i při zánětech. Mají účinek antiflogistický, antiedematózní, lipolytický, imunomodulační a sekundárně analgetický. Při operačních výkonech je třeba vzít v úvahu účinek fibrinolytický. U nádorů hlavy a krku nacházíme velmi často úporné postiradiační edémy, které jsou rezistentní k obvyklé antiedematózní terapii a z klinické zkušenosti mohou dobře reagovat na systémovou enzymatickou léčbu. (Wobenzym, Phlogenzym).

REFLUXNÍ CHOROBA

Extraezofageální reflux (EER) je stav, kdy dochází k průniku (duodeno) gastrického refluxátu nad úroveň horního jícnového svěrače – do hltanu a horních cest dýchacích, a je považován za významný faktor u zánětlivých procesů hltanu a horních cest dýchacích (refluxní laryngitida, granulomy hlasivek, globus faryngeus, zahlenění, časté odkašlávání, subglotické a tracheální stenózy, těžko ovlivnitelné asthma bronchiale, záchvatovitý kašel). V posledních letech bylo zjištěno, že patofyziologie EER se v mnoha ohledech liší od patofyziologie refluxní nemoci jícnu. Významnou roli zde hraje pepsin a také slabě kyselý refluxní epizody. S tím souvisejí i nové léčebné strategie.

Kromě tradičních inhibitorů protonové pumpy, jako jsou omeprazol (Omeprazol, Helicid, Ortolon) nebo pantoprazol (Controloc, Pantecta, Pantoloc), se uplatňují suspenze alginátu a prokinetika. Kyselina alginová je gelotvorná látka, která po kontaktu s žlučedním obsahem tvoří viskózní tekutinu a následně tenkovrstvý gel, navazuje pepsin a žlučové kyseliny ze žlučedního sekretu (Gaviscon). Domperidon je prokinetikum účinné při tlumení příznaků nedostatečné funkce dolního jícnového svěrače, účinek nastupuje během 30–60 minut a trvá 7–9 hodin (Motilium).

ANTIEMETIKA

Zvracení může v ORL doprovázet celou řadu stavů, typicky nemoci vnitřního ucha (m. Meniér), ale i pooperační stavy, záněty, otravy a podobně. Volně prodejná antiemetika se ovšem uplatní zejména u kinetóz. Dimenhydrinát (Travel-Gum) i moxastin mají tlumivý účinek (nevhodné pro řidiče) a působí také jako účinná antihistaminika. Kombinace s kofeinem má omezit tlumivé účinky (Kinedryl). Z doplňků stravy je hojně využíván závor a jeho extrakt.

NOOTROPIKA

Přesný mechanismus účinku nootropik není zcela jasný, ale předpokládá se zlepšení utilizace glukózy a kyslíku, urychlení metabolismu proteinů a ochrana před volnými radikály v nervovém systému, dále také zlepšují prokrvení tkáně a reologické vlastnosti krve. Kromě různých typů demenci (Alzheimer, mozková arterioskleróza atd.) a kognitivních poruch se využívají po úrazech hlavy, při otravách, často u lehké mozkové dysfunkce u dětí, v ORL praxi při poruchách sluchu nebo tinnitu. Volně jsou k dispozici pyritinol (Encephabol) a piracetam (Geratam, Nootropil, Pirabene, Piracetam). Účinnost je významně závislá na dávce, doporučují se poměrně vysoké (300–600 mg pyritinolu, 2,4 g piracetamu). Dále extrakt z listů jinanu dvoulaločného (Gingko biloba folium) (Tanakan, Tebokan, Gingio) a extrakt z kořene žen-šen, a to i v kombinaci (Bilobil duo, Gincosan).

Bylo by možno pokračovat výčtem dalších mnoha oblastí využití v ORL a desítek či spíše stovek výrobků. Zahrnuje například dermatologika pro projevy zánětů v oblasti hlavy a krku, bakteriálních, mykotických i alergických, s projevy na obličej, ale také v oblasti zevního zvukovodu. Dále herpetické infekce, pooperační a poúrazové stavy a otoky, imunomodulační léčbu, ošetření očí při projevech zánětů, ale také při lagofthalmu doprovázejícím parézu lícního nervu atd. atd. To však přesahuje rámec tohoto sdělení a zájemce o problematiku a bližší informace odkazujeme na literaturu u autora.

Závěr

Možnosti využití OTC sortimentu v otorinolaryngologii jsou velmi široké a pacienti mohou přípravky používat v rámci tzv. samoléčby. Nesmíme však zapomenout, že základem dobré léčby je vždy také správná diagnóza. Proto při jakýchkoli pochybnostech a omezeném efektu volně prodejných léků je na místě návštěva a vyšetření lékařem. Ovšem i lékař může mnohdy s výhodou doporučit léky vydávané bez lékařského předpisu. ■

Předoperační RT mezoteliomu – vyšší šance na tříleté přežití?

Vzhledem ke špatné prognóze pacientů s mezoteliomem jsou s nadějami sledovány i studie hodnotící vliv některých léčebných postupů u tohoto onemocnění na přežití. Právě v tomto ohledu se jako slibný ukázal postup, který v malé klinické studii vyzkoušeli Kanadáné: podáváním vysokých dávek radioterapie v předoperačním, zrychleném režimu u pacientů s pokročilým mezoteliomem docílili tříletého přežití u dvojnásobného počtu osob oproti konvenčnímu postupu.

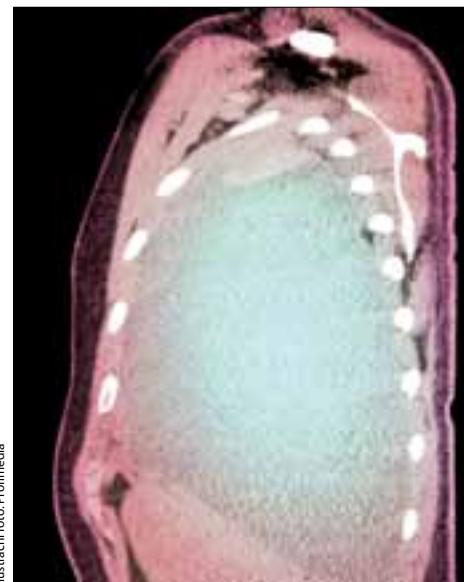
Mezoteliomy, nádory serózních blan, patří mezi nejobávanější maligní nádory vůbec. Důvody jsou agresivita nádoru, jeho rezistence vůči léčbě a velmi špatná prognóza. Až 80 % mezoteliomů se vytváří v pleurální dutině, zároveň jsou nejčastějšími primárními nádory pleury. Roční incidence maligního mezoteliomu pleury (MMP) je v současnosti odhadována na 1–2,5/1 000 000 žen a 10–66/1 000 000 mužů. U 50–80 % pacientů s mezoteliomem pleury bývají patrné známky vystavení azbestu, u části ze zbývajících 20–50 % nemocných potvrzuje expozici azbestu histologické vyšetření plic. V úvahách o dalších možných rizikových faktorech vzniku mezoteliomu v současné době nechybí genetická predispozice, zkoumána je také možná spojitost s infekcí virem SV40 (experimenty in vitro na buňkách lidského mezotelu, in vivo na křečcích naznačují, že společně s krocidolitem lze virus SV40 označit za kokarcergen). Konvenční léčba zahrnuje všechny dostupné metody – chirurgické postupy, radioterapii a chemo-

terapii, z novějších modalit imunoterapii, genovou terapii, hypertermii a fotodynamickou terapii. U polymorbidních pacientů a v pokročilých stádiích onemocnění bývá užívána podpůrná léčba.

Celosvětový nárůst incidence mezoteliomu je patrný od 60. let 20. století, kdy došlo k rozvoji průmyslu používajícího azbest. Ve většině průmyslově vyspělých zemí sice již před více než 30 lety došlo k zákazu používání azbestu, ovšem vzhledem k jeho hojnému používání v mnoha rozvojových zemích je očekáváno, že incidence maligního mezoteliomu pleury i nadále poroste – vrcholu by podle předpokladu měla dosáhnout kolem roku 2020.

Kanadáné zkusili ozařovat před operací

Jak informoval server MedPageToday.com, Kanadáné dokázali jednotýdenní léčbou v režimu SMART (chirurgie pro mezoteliom po radioterapii) u 25 hodnotitelných pacientů zvýšit tříleté přežití z předpokládaných 32 % (odhad podle výsledků konvenční tera-



Ilustrační foto: Profimedia

pie) na 72 %. U žádného pacienta přítomná radioterapie nepůsobila toxicitu 3. až 5. stupně. Závěry autoři publikovali v on-line vydání Journal of Thoracic Oncology.

„Terapeutické indikace pro SMART se liší od indikací pro standardní indukční protokoly ozáření a chemoradiace, protože krátké vystavení záření neumožňuje smysluplné cytoredukční přiblížení,“ uvedli Dr. Marc de Perrot z Princess Margaret Cancer Center v Torontu a jeho kolegové.

„Snahou SMART je vyvolat tumorostatický a tumoricidní účinek tak, aby v době extrapleurální pneumonektomie vedly k oddálení úspěšné implantace klonogenů do vzdálených míst nebo účinkovaly jako prevence této implantace.“ *dokončení na str. 11*

Mezinárodní tým pod vedením Čechů optimalizoval léčbu ALL

„Mimořádný příklad úspěšné mezinárodní spolupráce“ – tato slova si lze přečíst v editorialech k práci, která byla 20. ledna publikována v Journal of Clinical Oncology. Historicky první studie v onkologii dětí i dospělých, kdy v čele výzkumného týmu stáli čeští lékaři, navíc dokázala u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) optimalizovat léčbu.

„Vyhodnocení provedené po pěti letech od propuknutí nemoci ukázalo, že celkově se podařilo zachránit život 82 % dětí, v České republice úspěšnost dosáhla 89 %. Je třeba počítat s případy relapsu, celková úspěšnost by ale neměla klesnout pod 85 %. Optimalizací léčby jsme vylepšili naději na vyléčení naprostě většiny malých pacientů,“ uvedl k úspěchu celosvětového významu prof. MUDr. Jan Stary, DrSc., přednosta Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN

Motol, Praha, a hlavní koordinátor studie, na tiskové konferenci 31. ledna. Na základě výsledků klinického hodnocení lékaři mohli změnit postup při terapii ALL – nyní ji dokážou „ušít na míru“ konkrétnímu pacientovi. Prof. Starý dodal, že v posledních 30 letech nebyl do počáteční léčby dětské leukémie zařazen žádný nový lék, přesto je dosahováno pokroku v léčbě, a to optimalizací dávek a léčebných schémat.

dokončení na str. 11

Z obsahu

Komentář doc. R. Soumarové	str. II
Urogynnekologické výkony patří do rukou speciálně vyškolených lékařů	str. III
Kulatý stůl ZN: Biosimilars pohledem lékařů a jejich pacientů	str. IV–VI
BG-12 míří k pacientům s RS i v Evropské unii	str. VI
Prof. J. Žaloudík: Pochybování nad kanadskou retrostudií o mamárním screeningu	str. VII
Z odborného tisku	str. VIII
Mnohovrstevná osobnost profesora Charváta	str. IX
Do vaší knihovny	str. IX
Lučba lékařská se již 130 let učí česky	str. X
Prof. A. Šedo:	
Všechny cesty vedou přes biochemii	str. X

Předoperační RT mezoteliomu – vyšší šance...

dokončení ze str. 1

Medián přežití u pacientů s mezoteliomem je méně než jeden rok, největší šanci na jeho prodloužení dnes nabízí extrapleurální pneumonektomie (EPP). Autoři potvrdili, že optimální léčba pro pacienty s resekalitelným mezoteliomem zůstává kontroverzní.

Neoadjuvantní chemoterapie následovaná EPP a adjuvantní radioterapií vede k tříletému přežití v 53 % a mediánu přežití téměř 5 let u pacientů bez lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Tato strategie však ponechává pacienty náchylné k tvorbě vzdálených metastáz. Tvorba vzdálených metastáz by podle de Perrota a jeho týmu mohla odrážet bezděčné uvolnění mikroskopického množství rakovinných buněk během operace. De Perrot s kolegy vyšli z hypotézy, že za takových okolností by dosažení tumoricidního nebo tumorostatického účinku neoadjuvantní léčbou mohlo tomuto šíření zabránit. Vedení touto myšlenkou

vytvořili protokol SMART a klinickou studii fáze I/II. Investigátoři do studie zařadili pacienty s dříve neléčným mezoteliomem T1-3N0M0, který bylo možné odstranit EPP. Předoperační radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) byla podávána v dávce 25 Gy rozdělené do pěti denních frakcí, se zvýšením o 5 Gy do míst výskytu nádoru a do traktu. Do týdne po ukončení neoadjuvantní radioterapie všichni pacienti podstoupili EPP. Nemocní s postižením lymfatických uzlin v mediastinu byli způsobilí k adjuvantní chemoterapii.

Všech 25 pacientů protokol SMART dokončilo. ELS byla provedena v průměru 6 dní po ukončení IMRT. U jednoho pacienta se vytvořil empyém a nemocný zemřel 88 dnů po operaci.

U všech pacientů finální patologické vyšetření prokázalo stadium III nebo IV a pět ze 13 pacientů s postižením uzlin podstupovalo adjuvantní chemoterapii.

Medián sledování činil 23 měsíců, tříletého přežití po ukončení studie dosáhlo 84 % z 16 pacientů s epi-

liálním subtypem onemocnění a 13 % z devíti pacientů se subtypem bifázovým.

Dr. Jae Y. Kim z City of Hope v Duarte v americkém státě Kalifornie označil výsledky za povzbuzivé a zasluhující další studium, upozornil však, že design studie jen obtížně umožňuje vyvozovat definitivní závěry. „Důležitou otázkou je, zda tento typ léčby lze začlenit mezi plíce šetřící přístupy,“ zdůraznil Dr. Kim. „Na našem pracovišti se snažíme o co největší záchovu plic, proto kdykoli je to možné, snažíme se spíše o provedení radikální pleurektomie než o extrapleurální pneumonektomii. Při tomto přístupu je viditelný tumor odstraněn, ale plíce ponechána na místě. Bylo prokázáno, že nabízí podobné přežití jako extrapleurální pneumonektomie, ale lepší kvalitu života.“ Dodal, že na základě dat přednesených na loňském jednání Americké společnosti radiční onkologie bylo navrženo uznat za bezpečný postup i podávání radioterapie po radikální pleurektomii. *esr*

Komentář doc. R. Soumarové

Prognóza pacientů s maligním pleurálním mezoteliomem zůstává špatná. Ačkoli je zřejmé, že multimodální terapie je nezbytná pro zlepšení dlouhodobých výsledků, jasná léčebná schémata dosud nebyla jednoznačně stanovena. Single-modality terapie nemá zásadní vliv na dlouhodobé přežití a kombinace jednotlivých léčebných metod je dále vyhodnocována.

Radioterapie (RT) je standardně zařazována do léčby maligního mezoteliomu až po radikální operaci. Její optimální načasování a eventuelní kombinace s chemoterapií by vždy měly být diskutovány v multidisciplinárním týmu složeném z chirurgů, radičních a klinických onkologů, patologů a pneumologů. Předpokladem adjuvantní RT je také dobrý celkový stav pacienta po operaci. V těchto případech a také při indikaci RT neoadjuvantní neboli předoperační je hlavním cílem RT dosažení optimální lokální kontroly a snížení pravděpodobnosti vzniku implantačních metastáz. Předpokladem neoadjuvantní nebo i adjuvantní RT je velmi kvalitní a špičková radioterapeutická technika. K plánování RT se využívá vyšetření CT a PET a k vlastnímu ozaření v poslední době technika intenzivně modulované RT (IMRT). Technika IMRT ve srovnání s konformní radioterapií přináší zlepšení pokrytí cílového objemu a tím dosažení lepší lokální kontroly onemocnění. Tato technika také

umožňuje maximální šetření kontralaterální plíce. Adjuvantní radioterapie se aplikuje v dávce 50–60 Gy (1,8–2,0 Gy na frakci) v závislosti na negativitě či pozitivitě resekcí okrajů.

Filozofie designéru výše uvedené studie byla založena na ozaření vyšší dávkou v krátkém čase, což by mělo zabránit implantaci klonogenních buněk. Tato tzv. profylaktická RT v dávce 3x 7 Gy byla již publikována Di Salvem v roce 2008. Podobná filozofie je spojena i s použitím tzv. intraoperační RT (IORT), tedy ozaření operačního pole během operace. Zde je často IORT doplněna pooperační zevní RT.

Pro prognózu pacientů s maligním mezoteliomem je zásadní postižení lymfatických uzlin. Jejich elektivní ozařování však není doporučováno s ohledem na možnou vyšší toxicitu, což může být problematické v definici cílového objemu před operací.

Nové chirurgické techniky, kombinace s RT a chemoterapií, nové techniky radioterapeutické a přísná selekce pacientů k léčbě mohou přinést zlepšení celkové přežití u tohoto agresivního onemocnění.

*Doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA,
vedoucí Komplexního onkologického centra Nový Jičín*

Mezinárodní tým pod vedením Čechů optimalizoval...

dokončení ze str. 1

Dětská hematologická onkologie v posledních letech zaznamenala obrovský pokrok. Počátkem 60. let byla šance na vyléčení ALL nulová, prvního pacienta se v Motole podařilo zachránit v roce 1969. „Před 50 lety šlo o stoprocentně smrtelnou nemoc, dnes zachráníme téměř 90 % pacientů. Lymfoblastická leukémie sice dobře reaguje na chemoterapii, léčba je však náročná, trvá dlouho a provází ji celá řada akutních, i život ohrožujících komplikací a pozdních následků. U 20 % dětí navíc dochází k relapsu, v takových případech pak nová léčba většinou zahrnuje transplantaci kostní dřeně. Současná dětská hematologická onkologie se proto snaží optimalizovat počáteční léčbu tak, aby se podařilo výskyt relapsu dále snížit,“ vysvětlil prof. Starý během prezentace výsledků studie. Přestože je ALL nejčastějším maligním nádorovým onemocněním u dětí, incidenci se v podstatě řadí k vzácným onemocněním – např. v České republice jí ročně onemocní přibližně 70 dětí. Pro získání signifikantních výsledků je tedy mezinárodní spolupráce nutností. Studie ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

INTERCONTINENTAL-BFM 2002 probíhala v letech 2002–2007, v následujících šesti letech byli pacienti sledováni. Zahrnula 5060 dětí s ALL léčených ve 130 centrech v 15 zemích na třech kontinentech, v ČR se jí účastnilo 291 dětí. Konkrétní výsledky se v jednotlivých zemích mírně lišily, v každé však během studie došlo ke zlepšení přístupu k nemoci.

Protokol léčby ALL se skládá ze čtyř fází chemoterapie cytostatiky, které se navzájem liší složením léků a intenzitou dávky. Studie měla nejprve prokázat, zda prodloužení a posílení třetí fáze (pozdní intenzifikace) léčby zlepši prognózu dětí všech rizikových skupin. Závěr, že takový postup nepřináší očekávaný efekt, se stal východiskem pro individualizaci léčby – u dětí s vysokým rizikem byla léčba zintenzivněna pro zlepšení prognózy, a naopak u dětí s dobrou prognózou mohla být intenzita léčba bezpečně snížena.

Studie dále porovnávala metody vyhodnocování časné odpovědi na léčbu, tedy snižování počtu leukemických buněk z kostní dřeně a krve. Na úrovni vedoucích evropských a amerických pracovních skupin je posuzována vysoce účinnými, ale i náročnými a nákladnými meto-

dami, které ovšem odhalí byt jedinou nádorovou buňku mezi statisíci buněk zdravých. Z porovnání těchto postupů s jednoduššími a levnějšími vyplynulo, že uvedené náročné metody mají v dnešní diagnostice důležitou roli. „Sledovali jsme i využití molekulární imunologie a genetiky. Zcela jednoznačně se ukázalo, že moderní metody jsou vedle metod klasických sice náročné, ale nenahraditelné,“ konstatoval prof. Starý. Za nadějí pro vzdálenější budoucnost označil genovou terapii.

Jednotlivé skupiny 35členného českého týmu vedli kromě prof. Starého také prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., vedoucí Laboratorního centra Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, doc. MUDr. Ondřej Hrušák, Ph.D., vedoucí laboratoře CLIP Cytometrie na téže klinice, a MUDr. Yahia Jabali z Dětské kliniky Nemocnice České Budějovice. Výzkumnou část studie v České republice podpořila Interní grantová agentura ministerstva zdravotnictví, výsledek získal Cenu ministra zdravotnictví pro rok 2006. Administrativní zajištění studie podpořil nadační fond Kapka naděje. V současnosti už čestí odborníci vedou další mezinárodní výzkum. *esr*

Urogynekologické výkony patří do rukou speciálně vyškolených lékařů

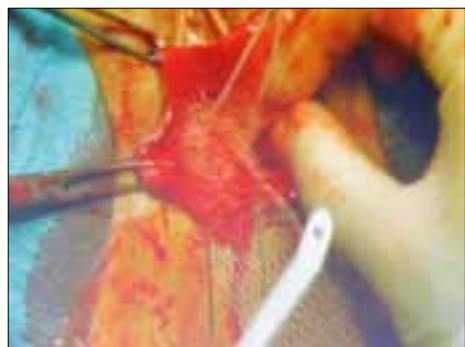
Názornou demonstraci možností moderních pomůcek v urogynekologii a především důležitosti existence erudovaných operatérů, kteří s nimi pracují, nabídl 7. února tři přímé přenosy z operačních sálů různých pracovišť, které sledovalo auditorium v Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD) v Praze-Podolí.

ÚPMD provádí asi 200 až 250 urogynekologických výkonů ročně. Z toho asi ve 100 až 120 případech jde o řešení stresové inkontinence moči, tj. úniku moči při kašli, kýchnutí či fyzické aktivitě, další stovka výkonů připadá na remodelaci pánevního dna při descensu rodidel či dalších orgánů malé pánve. Oba typy obtíží mohou mít podobnou příčinu – genetickou predispozici, úzkou souvislost s porodem, obezitu, těžkou fyzickou aktivitu, ať už práci nebo sport.

Symptomatologie descensu je velmi pestrá. „Některé ženy uvádějí pouze pocit cizího tělesa, které vystupuje z rodidel, vagíny, jiné se potýkají s inkontinencí moči nebo stolice, bolestmi a samozřejmě také dyspareunií,“ uvedl pro ZN doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSC., ředitel ÚPMD. Urogynekologové se snaží řešit sestupy symptomatologické, a to remodelací pánevního dna tzv. metodou sítěk, které nahrazují defektní vazivo a obnovují statiku a topografickou anatomii malé pánve. Stresovou inkontinencí moči řeší pomocí nevstřebatelné suburetrální pásky.

Účinnost závisí na klinickém nálezu a užitém materiálu...

V první části odborného programu komentoval prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc., přednosta Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, zákrok živě přenášený z operačního sálu jeho pracoviště, kde MUDr. Ivan Pavlík, MBA, prováděl implantaci umělého svěrače muži po radikální prostatektomii. Použitou pomůckou byl AMS Sphincter 800TM, tedy současný zlatý standard pro zajištění aktivní kontinence u mužů se střední až těžkou stresovou močovou inkontinencí. Druhá část patřila zákrokům urogynekologickým, které byly přenášeny z operačních sálů přímo v ÚPMD, od roku 2005 vybavených podle potřeb urogynekologie 21. století, jak poznamenal doc. Feyereisl. Urogynekologické zákroky, tedy řešení inkontinence moči retropubickou suburetrální páskou AMS RetroArc a nápravu descensu vagíny za pomoci síťového implantátu AMS Elevate, v živém přenosu provedl a komentoval doc. MUDr. Ladislav Krofta, CSC.



Zákrok s použitím sítka při prolapsu vagíny je minimálně invazivní. Foto: 2× ZN



Nevstřebatelnou sítkou proroste vazivo a vytvoří novou oporu orgánům.

„Existuje doslova smršť různých studijních klinických projektů, v nichž se testují jednotlivé typy sítěk a materiálů i reakce organismu příjemkyně,“ konstatoval doc. Feyereisl a připomněl klasifikaci POP-Q, již lze přesně popsat stav nálezu v pochvě i stupeň descensu a přesně matematicky popsat a změřit i efektivitu metody nápravy. „Posuzují se dvě hlediska – materiál vs. příjemce a efekt operačních postupů. V objektivním statistickém zhodnocení tvaru pásky, kotvení pásky či sítka, efektu, počtu a druhu komplikací atd. patří právě AMS,“ konstatoval doc. Feyereisl.

... ale také do velké míry na erudici operátora

Nepříjemné a závažné komplikace mohou znamenat protruze pásky či sítka do vagíny, močového měchýře či uretry. V Evropě proto obě metody patří do rukou pouze speciálně vyškoleným urogynekologům, jejichž znalosti i dovednosti byly ověřeny zkouškou a kteří tyto postupy provádějí opakovaně a pravidelně, aby získané dovednosti a znalosti rozvíjeli, a jejich úspěšnost je kontrolována. „V rukou takových operatérů jsou metody bezpečné a mají akceptovatelné riziko vzniku komplikací,“ zdůraznil doc. Feyereisl. Skutečnost, že stejnou cestou se nevydaly i USA, vyvolala v evropských odborných kruzích nepochopení. „Pro nás je to velké překvapení,“ přiznal doc. Feyereisl. Spojené státy podle jeho slov tyto operační postupy uvolnily do rukou chirurgů bez ohledu na erudici. Důsledkem byly četné případy velmi závažných komplikací, které vedly k zániku několika velkých společností výrobců těchto zdravotnických pomůcek. Dopad má situace v USA i v Evropě. „V současné době jsme i my konfrontováni s tím, že řada společností přestala tyto produkty vyrábět, a to je značná škoda především pro pacientky,“ lituje doc. Feyereisl. „A jak jsem řekl, bylo to zaviněno tím, že USA se nevydaly cestou, kterou jde Evropa. Forenzní dopady ve Spojených státech jsou drastické a představují značný zásah do klinické

praxe, která je v současné době v Evropě reflektována, a my se divíme, proč USA a její odborná společnost nešly evropskou cestou a nesnažily se této předvídatelné situaci vyhnout.“

Řešení stresové inkontinence „metodou pásek“ je nejčastější urogynekologickou operací. Před jejím zavedením se využívalo až na dvě stovky operačních postupů, které se dnes už téměř neprovádějí. Tzv. metoda pásek se v této indikaci v posledních deseti letech stala stěžejním zákrokem. U použití sítěk při descensu je situace dramaticky odlišná v USA a v Evropě. „Pod vlivem informací, které se k nám dostávají přes oceán, jsou pro použití sítěk hledány optimální indikace. Tento proces běží a jsou již k dispozici i klinické studie, které nás vedou vzniklou houští pochybností a ukazují nám cestu, jakou bychom se měli vydat, aby síťka pacientce přinesla největší benefit. V současné době se jedná o největší témata urogynekologických kongresů, jak celosvětových, tak národních.“

Zrcadla úspěšnosti – srovnání s „klasikou“ i registr

Recidiva obtíží, tedy nezdar operace, je u obou metod velmi řídkým jevem. „Pokud k ní dojde, stane se tak u stresové inkontinence. Ale suburetrální pásky mají u stresové inkontinence moči stejnou úspěšnost jako nejlepší z klasických operačních postupů, a přitom oproti „klasice“ nabízejí významně jednodušší technologii a nepatrnou invazivitu,“ upozornil doc. Feyereisl. Recidivu descensu u operací pomocí sítka označil za minimální. Obvyčnými operačními metodami přitom k recidivě obtíží dochází ve 30–40 % případů (podle jednotlivých pracovišť). „A to je rozhodně neakceptovatelné,“ pokračoval doc. Feyereisl.

„Právě pro to vznikla poptávka po výzkumu a vývoji nového operačního postupu, který by tak vysoký ‚recidive rate‘ neměl. Nejlepší cestou se ukázaly být sítka z materiálu, který se nevstřebává a umožňuje kotvení podle přirozených insuficientních závěsů. Samozřejmě výsledky se liší pracoviště od pracoviště.“ Připomněl, že Urogynekologická společnost ČR vytvořila registr komplikací při prováděných zákrocích. Jeho cílem je co největší odbornost, bezpečnost a úspěšnost zákroků a přehled napříč celou ČR. „V Evropě to tak činí řada zemí, např. Velká Británie, své výsledky zveřejňují a nebojí se, že by byly osočeny z toho, že určitou metodu dělají špatně nebo že ji neumějí,“ poznamenal doc. Feyereisl.

A jsou lékaři a pacientky s metodami naprosto spokojeni? „Být spokojeni v tomto případě znamená znát výsledky dokonale,“ je přesvědčen doc. Feyereisl. „Tedy nejen ženu odoperovat a spustit z dohledu a ztratit nad ní možnost kontroly, ale sledovat ji nejen po šest osm týdnů od operace, nýbrž longitudinálně. Abychom viděli, jak je s operací spokojena ona sama. A na to existuje série validovaných dotazníkových hodnocení. Z nich nám vyplývá, že naše pacientky jsou spokojeny, protože jim tyto zákroky dokážou mnohdy až neporovnatelně zlepšit kvalitu života,“ dodal s úsměvem.

Biosimilars pohledem lékařů a jejich

Po biologicky podobných léčivých přípravcích z kategorií humánních růstových hormonů, erythropoetinů či faktorů stimulujících kolonie granulocytů dala Evropská komise v červnu loňského roku zelenou i prvnímu biosimilar monoklonální protilátce, konkrétně proti tumor nekrotizujícímu faktoru.



U Kulatého stolu ZN zasedli (zleva) prof. V. Tesař doc. J. Bronský, prof. M. Lukáš, prof. J. Vencovský...

Jeho klinické užití v léčbě autoimunitních zánětlivých onemocnění je široké – od revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy přes psoriatickou artritidu a psoriázu až po Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Tomu odpovídalo i spektrum hostů, kteří 4. února přijali pozvání k diskusi u Kulatého stolu ZN – v abecedním pořadí doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D., z Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D., ředitel Institutu pro zdravotní ekonomiku a technology assessment iHETA, Petr Hřích z občanského sdružení Pacienti s IBD, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSC., přednosta Klinického centra ISCARE, a. s., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., přednosta Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, Stanislav Ulenfeld, viceprezident Společnosti psoriatiků a atopických ekzematiků SPAE, Karel Vedral, prezident České asociace pro revmatické choroby CARD, a prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., z Revmatologického ústavu Praha.

■ **Připomeňme nejprve, co bude pro tuto diskusi klíčové – jaký je rozdíl mezi originální a biologicky podobnou molekulou a proč nehovoříme, jak jsme zvyklí, prostě o generiku?**

prof. V. Tesař: Molekula chemicky vyráběného syntetického léku je ve své struktuře přesně definovaná. Po vypršení patentové ochrany dokáže podmínky a proces její výroby zopakovat každý, kdo je k tomu technologicky vybaven – a výsledkem je věrná kopie originálu, tedy tzv. generikum. Pokud je mezi léky nějaký rozdíl, pak třeba jen v přídatných látkách, např. v použitém vehikulu, které pochopitelně nesmějí mít vliv na farmakokinetiku generika oproti originálu.

Biologické léky jsou však velké proteinové molekuly, u nichž vedle primární struktury záleží i na typu a rozsahu glykosylace a dalších posttranslačních změnách. Žádný bioreaktor produkující výslednou molekulu není stejný, tudíž i biosimilární lék není kopií originálu, ale je mu jen biologicky podobný. Rozdíly v terciární struktuře mohou mít vliv na účinek či na imunitní reakce. Důležité je zdůraznit, že se nemusejí projevit okamžitě, ale až po relativně dlouhé době užívání v dostatečně široké populaci pacientů. Tudíž je na místě jistá ostražitost a potřeba důsledné farmakovigilance.

■ **O tom, jak je bdělost a dobrá evidence důležitá, se ostatně právě nefrologové v minulosti přesvědčili v souvislosti s podáváním epoetinu alfa...**

prof. V. Tesař: ... a to se tenkrát ani nejednalo o biosimilar. Pouze jeden z výrobců originálního epoetinu alfa použil jiné vehikulum s albuminem namísto původního polysorbátu a také jiné zátky, z nichž se do roztoků uvolňovala guma. To stačilo k tomu, aby se u pacientů objevila závažná imunitní reakce s následným vývojem těžké anémie. Díky tomu, že bylo možné mezi všemi přípravky rychle identifikovat produkt, který nežádoucí účinky způsobil, mohlo dojít k jeho rychlému stažení a nahrazení jiným.

■ **Nekomplikuje nyní podobnou rychlou dohledatelnost původce neočekávaných nežádoucích účinků postoj Evropské lékové agentury EMA, která umožnila, aby originální lék i jeho biosimilar v EU používaly stejný mezinárodní nechráněný název INN?**

prof. J. Vencovský: Problém by to samozřejmě být mohl. Někteří národní regulátoři proto přijímají svá vlastní pravidla. Ve Velké Británii např. platí doporučení používat důsledně obchodní názvy namísto INN, aby se odlišil biosimilar od originálu. A mimo Evropu, třeba v Austrálii, se zase rozhodli přidávat v případě léku biologicky podobného za INN speciální příponu. **prof. V. Tesař:** Myslím, že rozhodnutí EMA není konečné, spíše svědčí o tom, že agentura zatím s definitivním stanoviskem vyčkává.

■ **Vyčkávací postoj regulátora ovšem nic nemění na tom, že biosimilars první monoklonální protilátky jsou již několik měsíců na trhu. Jak se v klinické praxi stavíte k záměnam originálního přípravku za léky biologicky podobné?**

prof. J. Vencovský: Pro další diskusi je důležité dobře rozlišovat pojmy. Zaměnitelnost ve smyslu anglického termínu interchangeability, u nás v souvislosti s generiky známou také jako substituce, a záměnu ve smyslu switch, tedy převedení pacienta z jedné léčby na jinou. **MUDr. T. Doležal:** Přičemž jistou komplikací je, že česká legislativa tento pojem zná pouze v kontextu úhradových pravidel, tzn. jako zaměnitelnost, zjednodušeně řečeno např. na úrovni lékáren. Zatímco některé země, třeba Francie, Španělsko, Nizozemí a další, se této automatické zaměnitelnosti v případě biosimilars postavily a zakázaly ji zákonem. Bylo by záhodno, aby i v tomto případě ČR, kde adekvátní právní úprava chybí, následovala vyspělé evropské země. Protože EMA zaměnitelnost v praxi dost dobře posuzovat nemůže a ani ji neposuzuje, iniciativa je logicky na straně národních regulátorů, resp. ministerstev zdravotnictví členských zemí EU.

prof. J. Vencovský: Každý pacient je jiný a u každého léčivý přípravek působí jiným způsobem. S přenositelností je to u každého také jinak, některý pacient nereaguje ani na originální molekulu, a jak tomu bude u biosimilars, dosud nevíme a vědět nemůžeme, na to nemáme dostatek dlouhodobých dat.

Originální referenční přípravky navíc byly před 10–15 lety klinicky zkušeny u pacientů s obecně závažnějším stupněm onemocnění, než u kterých se bioekvivalence biosimilars ověřuje dnes. Ani v tomto případě si neumíme odpovědět na otázku, zda to může mít nějaký klinický význam, nebo ne – ale podmínky jsou to prostě jiné.

■ **V tomto okamžiku je asi vhodné upřít pozornost k tomu, že zde diskutujeme o léčích systémových, dlouhodobě užívaných – a ještě k tomu pro velmi heterogenní onemocnění.**

prof. M. Lukáš: Zánětlivá onemocnění revmatologická a střevní se od sebe co do vnímavosti k podávané léčbě výrazně odlišují. Reumatologičtí pacienti, zdá se, jsou skupinou nemocných s velkou citlivostí na biologickou léčbu. Proto je pro ně také k dispozici již poměrně široká škála biologických léků, jejichž dávky mohou být i nižší, a přesto působí výborně. V případě IBD používáme dávky vyšší a některé přípravky, které jsou stě-

pacientů

žejní pro revmatologické pacienty, u našich nemocných vůbec nefungují. Ty zbývající jsou však cenné pro svůj promptní nástup účinku, i když na rozdíl od revmatologie nemáme data o tom, že by modifikovaly chorobu. Extrapolovat z revmatologických studií data a usuzovat z nich na srovnatelný účinek léku i v gastroenterologii, jak je dnes povoleno, je velmi ošidné. Pro hodnocení efektivity i bezpečnosti potřebujeme mít v gastroenterologii svá vlastní data, vlastní kohortu pacientů a vlastní studie. To je základ, z něhož vychází jistá rezervovanost jak tuzemské odborné společnosti, tak evropské společnosti ECCO k zavedení biosimilars, protože neexistuje žádná klinická studie, která by posuzovala jejich efektivity u pacientů s IBD. O originálním přípravku sbíráme data už 15 let, a to v nejrůznějších aspektech. Třeba jak biologická terapie ovlivní chirurgický výkon a komplikace v časně pooperační fázi, kde se zdá, že by nějaký negativní vliv mohla mít, jak působí v souvislosti s těhotenstvím či laktací... O tom všem existuje u originálu robustní databáze – a v porovnání s ní v případě biosimilars nemáme prakticky vůbec nic.

■ **O přenášení dat vědí určitě své pediatři, kteří byli donedávna odkázáni převážně na off-label**



... a také (zleva) K. Vedral, P. Hřích, S. Ulenfeld a MUDr. T. Doležal. Foto: 2x ZN

podávání léků testovaných klinicky pouze v dospělé populaci.

doc. J. Bronský: Vždy jsme to s ohledem na dětské pacienty brali útrpně a úkorně a oceňujeme, že díky evropským regulačním orgánům mají již farmaceutické společnosti u řady léků povinnost provádět před jejich uvedením na trh studie i u dětí. Proto jsme vděční za originální přípravky biologické léčby, které prošly randomizovanými kontrolovanými studiemi i v dětské populaci s IBD. Extrapolace dat ze studií

provedených s biosimilars v revmatologických indikacích, pro něž nejsou u dětí ani registrovány, pro nás tedy představuje určitý problém. Střevní záněty u dětí začínají poměrně agresivně v časném věku a onemocnění je u nich obecně obtížnější zvladatelné. Léčbu přitom nasazujeme s cílem udržet pacienta v klinické remisi několik let navíc, než dospěje do věku, kdy by za normálních okolností začal být léčen na pracovišti pro dospělé.

dokončení na str. VI

MZ ČR by ve věci biosimilars mělo po vzoru Evropy iniciovat úpravu zákonů

Účastníci Kulatého stolu ZN konaného 4. února 2014 v Praze a věnovaného problematice biosimilars pohledem lékařů a jejich pacientů, se shodli na následujících bodech, které považují za důležité východisko další odborné i společenské diskuse:

■ Příchod biologicky podobných léčivých přípravků na trh lze jen uvítat, protože v jejich důsledku v ČR zlevní všechny léky v příslušné lékové skupině o zákonem daných 15 %. Snad se tento efekt úspor nově v kategorii anti-TNF biologik projeví zvýšením dostupnosti moderní léčby pro více pacientů. Na druhé straně tento efekt nelze z pohledu zdravotního systému jako celku přeceňovat, může se jednat o rozšíření dostupnosti pouze v řádech procent.

■ V zájmu ekonomických úspor na úrovni některých zdravotnických zařízení nelze ale přehlížet fakta, která jsou příčinou pochopitelných obav pacientů i odborně zdůvodněných pochybností jejich lékařů.

■ Na rozdíl od generik, tedy identických kopií originálních syntetických molekul, jejichž výrobní postup lze kdykoli přesně zopakovat, se biosimilární léky – velké proteinové molekuly – se svými originály v principu shodují, ale v terciární struktuře se mohou lišit, což může mít za následek odlišné a nepředvídatelné účinky.

■ Podmínkou bezpečného uvádění biosimilars do klinické praxe je proto v první řadě dlouhodobá a důsledná farmakovigilance. Evropská léková agentura EMA nemá v současnosti definitivně stanovena pravidla užívání stejného mezinárodního nechráněného názvu (INN) pro originální molekulu i její biosimilar. Hrozí proto reálné nebezpečí, že v případě výskytu nežádoucích účinků by mohly být až do podrobného vyšetření jejich původce dočasně staženy z trhu všechny léčivé přípravky s daným INN všech dodavatelů. Všichni pacienti se v krajním případě mohou ocitnout na určitou dobu zcela bez možnosti účinné terapie svého onemocnění. Nejúčinnějším opatřením je proto stanovení povinnosti uvádět ve zdra-

vatnické dokumentaci důsledně vedle INN i obchodní název a číslo šarže léčivého přípravku.

(Pozn. red.: totožné stanovisko vydal po konání Kulatého stolu ZN i SÚKL svým oznámením ze dne 12. února, pro více informací viz toto vydání ZN, str. 4)

■ Účastníci se shodli, že nasazení nového pacienta na léčbu biosimilárním přípravkem může být ve své podstatě motivováno pouze ekonomickými důvody. Pro převedení nemocného již léčeného originálem na biosimilar pak při současném stavu poznání neexistují žádné oprávněné důvody – pacient buď léčbu originálním přípravkem toleruje a odpovídá na ni, tedy je správné mu ji ponechat, nebo ji netoleruje a neodpovídá, a v takovém případě nemůže dojít k záměně za biosimilar, nýbrž je na místě změna terapie.

■ Obecně uznávaným principem postupu lege artis je, že lékař svobodně volí uznávaný medicínský postup, který je v souladu s poznatky lékařské vědy, a to s ohledem na individualitu pacienta a s jeho informovaným souhlasem.

■ Za současné situace proto zástupci pacientů i lékařů v diskusi u Kulatého stolu ZN vyslovili přesvědčení, že zahájení léčby biologickým léčivým přípravkem, originálním či biologicky podobným, stejně jako záměna originálu za biosimilar v průběhu léčby musejí být podmíněny informovaným, tedy úplným, srozumitelným a pochopeným souhlasem pacienta, který bude upozorněn na všechna rizika biologické léčby, stejně jako na možné rozdíly mezi originálem a biosimilarem a na všechny výše uvedené důsledky, které z toho mohou vyplynout.

■ Pro stanovení jasných pravidel zaměnitelnosti originálních přípravků biologické léčby a biosimilars, zejména s přihlédnutím k současné situaci, kdy lze účinnost a bezpečnost biologicky podobných léků v určitých indikacích pouze extrapolovat z výsledků klinických studií provedených v jiných indikacích, považují účastníci Kulatého stolu ZN za nezbytné, aby MZ ČR po vzoru řady evropských zemí iniciovalo příslušné legislativní změny.

Biosimilars pohledem lékařů...

dokončení ze str. IV

Máme tak před sebou poměrně složitou situaci, pro jejíž řešení potřebujeme co nejefektivnější léčbu, o které víme, že z dlouhodobého hlediska bude bezpečná a zároveň účinná.

Pracovní skupina dětské gastroenterologie se proto ztotožňuje se stanoviskem ČGS ČLS JEP i ECCO, navíc jsme vydali i své vlastní, ve kterém deklarujeme potřebu získat více dat, než budou biosimilars indikovány v dětské populaci. Na evropské úrovni dosud žádné oficiální prohlášení týkající se užití biosimilars u dětských pacientů se střevními záněty není. V dubnu však odjízďím do Porta na meeting pracovní skupiny pro IBD, kde toto téma otevřu. Protože někdo to už udělat musí – ČR a některé další evropské země tuto otázku řeší již dnes, ty ostatní, v nichž patentová ochrana originálu dosud přetrvává, to budou řešit za rok či dva.

MUDr. T. Doležal: Slovo, které současnou situaci vystihuje asi nejlépe, je nejistota. S určitostí víme jen to, že u pacientů s revmatoidní artritidou a částečně i s ankylozující spondylitidou nově nasazených na biologickou léčbu nejsou biosimilars horší než originály. Ale to je vše. Nevíme, jak se budou tyto léky klinicky chovat v jiných indikacích, natož u pacientů, kteří již byli biologiky předlčeni. To je důležitý imunologický faktor, organismus již exponovaný nějaké protilátce se může vůči jejímu biosimilar chovat jinak, než kdyby na ni reagoval de novo. Předběžná opatrnost je tedy na místě.

■ **Nezpochybnitelný přínos biosimilars je tedy ten ekonomický?**

MUDr. T. Doležal: Jediným smyslem biosimilárních přípravků je zlevnit terapii a zpřístupnit ji více pacientům. Bohužel i to v ČR děláme trochu zvláštním způsobem. Vytváříme skupiny biologických léků a tváříme se, že jsou z pohledu úhrad úplně stejné, v tom jsme také unikátní v celé Evropě. Není jiná evropská země, to mohu říci naprosto s jistotou, kde by existoval nějaký jednotný cluster či referenční skupina biologických léků obecně. Ale u nás, jakmile přišel první biosimilar anti-TNF léčby, ze zákona klesla úhrada všech přípravků v dané skupině, tedy i těch, které patentovou ochranu dosud mají. To vytváří velmi neblahou asymetrii, zejména v kombinaci s tím, že jsme, jak již bylo řečeno, jednou z prvních zemí, kam tyto biosimilars anti-TNF přišly. Originály se tak stanou ještě atraktivnějšími pro paralelní vývozce. Už dnes se odhaduje, že biologických léků se z ČR reexportují desítky procent z objemu určeného původně pro tuzemský trh.

■ **Na druhé straně oněch 15 procent, o něž se v důsledku registrace biosimilar sníží ceny všech biologických přípravků v celé terapeutické skupině, přece není vůbec špatných.**

MUDr. T. Doležal: Kdyby zůstaly k dispozici v dané terapeutické skupině, znamenalo by to v prvním roce zvýšení dostupnosti biologické léčby asi pro 700 až

800 nových pacientů, což není málo. Ale pořád je to jen kapka v moři. Kdyby se měly důsledně respektovat doporučené postupy, jenom v indikaci revmatoidní artritidy by mělo ze dne na den přibýt 5000 léčených! Nenamlouvejme si tedy, že příchod biosimilars je samospasitelný a vytvoří pro všechny pacienty, kteří léčbu potřebují, ráj na zemi.

■ **Vraťme se ještě k praktickému aspektu celé věci. Budete mít před sebou dosud neléčeného pacienta, kterému v zájmu poskytnutí jeho informovaného souhlasu musíte vysvětlit, že může za stejnou cenu dostat buď originální lék, s nímž jsou dlouhodobé zkušenosti, nebo lék biologicky podobný, používaný teprve krátce nato, aby o něm bylo k dispozici dostatek dat. Proč by si pak pacient vůbec měl zvolit právě biosimilar?**

prof. V. Tesař: Třeba proto, že budeme mít možnost vysvětlit mu, že je to z nějakého důvodu dobré. Například že to zvýší počet léčených pacientů a že by tedy měl s nimi cítit určitou solidaritu. Ale pak to také musí být skutečně pravda a systém musí zaručit, že uspořené peníze tak skutečně budou použity. Na druhé straně jsme dnes opakovaně diskutovali o tom, že celá problematika klinického užití a indikací biosimilars, zejména těch nejnovějších ve skupině monoklonálních protilátek, je komplexní, složitá, s řadou dosud otevřených otázek. Dokud nebudou zodpovězeny, bylo by dobré držet se zásady, že spěchat je někdy lepší pomalu. *jak*

BG-12 míří k pacientům s RS i v Evropské unii

Jak bylo oznámeno 3. února, Evropská komise (EK) na základě doporučení Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA), které jí bylo předloženo v březnu 2013, udělila registraci novému perorálnímu léčivu k farmakoterapii relabující-remitující roztroušené sklerózy (RRMS) – BG-12 (dimetylfumarát, Tecfidera, Biogen Idec).

BG-12 je syntetický imunomodulátor, upravená molekula dimetylfumarátu, u něž byly modifikací sníženy nežádoucí účinky. CHMP na základě předložených klinických údajů o kvalitě, bezpečnosti a účinnosti BG-12 usoudil, že benefity, které nabízí, převládají nad riziky, a proto EK doporučil udělit rozhodnutí o registraci. Podkladem se stal robustní klinický výzkum, který zahrnoval dvě globální klinické studie III. fáze DEFINE a CONFIRM.

Ačkoli přesný mechanismus účinku není zcela objasněn, je jisté, že modifikovaný dimetylfumarát je jediným přípravkem určeným k léčbě roztroušené sklerózy (RS), jenž primárně aktivuje signální dráhu nukleárního faktoru (Nrf2). Tato dráha poskytuje buňkám obranu proti zánětu a oxidačnímu stresu spojeným s RS.

Osvědčil účinnost i bezpečnost

Klinický výzkum prokázal, že BG-12 výrazně snižuje aktivitu onemocnění včetně relapsů, významně redukuje počet a objem lézí v mozku (potvrzeno MRI),

zpomaluje progresi postižení a navíc demonstruje příznivý profil bezpečnosti a snášenlivosti. Výsledky ukončených globálních klinických studií III. fáze DEFINE a CONFIRM ukazují, že dimetylfumarát v dávce 240 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem po dvou letech:

■ výrazně snížil průměrnou roční míru relapsů (ARR):

– DEFINE: o 53 % ($p < 0,0001$)

– CONFIRM: o 44 % ($p < 0,0001$)

■ výrazně snížil podíl pacientů, u nichž došlo k relapsu:

– DEFINE: o 49 % ($p < 0,0001$)

– CONFIRM: o 34 % ($p = 0,0020$)

Ve studii DEFINE dimetylfumarát také za dva roky významně snížil riziko progresí postižení (podle Expanded Disability Status Scale), a to o 38 % ($p = 0,0050$, srovnání s placebem).

Mezi nejběžnější vedlejší účinky modifikovaného dimetylfumarátu patří návaly horka a gastrointesti-

nální potíže (např. průjem, nevolnost a bolesti břicha). Nejčastěji se dostávají během prvního měsíce léčby, může k nim však docházet nepravidelně v celém průběhu užívání BG-12. Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře s odpovídajícími zkušenostmi.

„Jako lékař jsem důkladně obeznámen s problémy svých pacientů. Dimetylfumarát může u mnoha z nich snížit zátěž nemoci, jednak proto, že jde o léčbu perorální, a jednak proto, že prokazatelně účinkuje – snižuje aktivitu onemocnění při zachování příznivého bezpečnostního profilu. Pozitivní zkušenosti jsme měli s dimetylfumarátem v celém našem rozsáhlém klinickém programu, proto mu důvěřuji. Jsem přesvědčen o výhodách, které tato perorální léčba může nabídnout pacientům v EU,“ říká prof. Ralf Gold, přednosta neurologického oddělení St. Josef-Hospital/Ruhr-University Bochum a vedoucí výzkumník studie DEFINE.

Prvního schválení se nová perorální léčba dočkala v USA – americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) povolil jeho registraci v březnu 2013. Během následujících šesti měsíců se dimetylfumarát stal nejoblíbenějším perorálním léčivem RRMS v USA. Ještě roce 2013 byla schválena jeho registrace i v Kanadě a Australii. V členských zemích Evropské unie by měl být dostupný během nadcházejících týdnů. *esr*

Pochybování nad kanadskou retrostudií o mamárním screeningu

„Mamografie sice zachytí nádor včas, podle kanadské studie je ale úmrtnost na karcinom prsu u žen, které screening prodělaly, stejná jako u těch, které ho nepodstoupily,“ citovala 18. února 2014 česká média práci recentně publikovanou v *British Medical Journal*, která údajně zpochybňuje přínosnost mamografického screeningu karcinomu prsu.

Takovéto prosté konstatování může zajistit budít zmatek v myslech laiků, dokonce i odborníků, jinak sekundární onkologické prevenci právem nakloněných a přesvědčovaných i současnými kampaněmi, že zhoubný nádor je vždy lépe zachytit aktivně dříve než pasivně později.

Než se však člověk dopustí úsudku, je nejlépe nejprve si onu studii přečíst podrobně a v originálním znění, bez závislosti na mediálním zjednodušení či zkrácení. Jedná se o práci *Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial* autorů A. B. Millera, C. Walla, C. J. Bainesové, Ping Suna, T. Toa a S. A. Naroda z Toronto (cit. *BMJ* 2014; 348 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g366>, publ. 11. února). Dva členové autorského týmu, kromě statistika, vědeckého pracovníka a manažera dat, jsou emeritními profesory medicíny ve výslužbě, kteří jistě mnohé i sami pamatují, což je pro hodnocení výsledků této práce, diagnosticky provedené již v letech 1980–1985, určitě potřebné. Studie byla ve spolupráci 15 kanadských pracovišť provedena tehdejšími organizačním přístupem a tehdejšími technologiemi. Kdo dokáže spolu se mnou ještě vzpomenout, jak vypadaly mamografy a mamografické snímky i nálezy před 30 lety, bude nyní již poněkud ve střehu.

Studie nabídla asi 90 000 ženám být randomizovaně, tedy bez vlastního rozhodnutí, zařazeny buď do skupiny, která podstoupí jedno mamografické vyšetření ročně pět let po sobě (A), nebo do skupiny, která v téže době bude vyšetřována pouze pohmatem (B), a to lékaři proškolenými v tomto vyšetření jeden měsíc chirurgem nádorového centra. Po dobu dalších 20 let již ženy absolvovaly jen běžnou a screeningově neorganizovanou péči v různých zařízeních podle vlastních představ. Po 25 letech byla porovnána úmrtnost v obou skupinách žen s tehdy zachycenými a léčenými nádory. Viděno současnými očima, dosti podivný design studie, který bychom si u nás asi nemohli dovolit.

Studie budí vážné pochybnosti

Hodnocení klinických, operačních a histopatologických nálezů žen se zachycenými nádory bylo ukončeno v roce 1988. Za pět let bylo u 44 910 žen vyšetřovaných pohmatem zachyceno 524 zhoubných nádorů. U 44 925 žen vyšetřovaných mamograficky bylo zachyceno 666 nádorů, ovšem v 22 % šlo o „overdiagnosed“, tedy nadhodnocené, případy, kde invazivní zhoubný nádor nakonec nebyl potvrzen. Navíc se zde na 666 nálezu objevilo až neuvěřitelných 176 (26,7 %) intervalových karcinomů, tedy nádorů, které byly zjištěny pohmatem v mezidobí mezi dvěma každoročními vyšetřeními. Je nutno podotknout, že v našem současném screeningu při dvouletých intervalech vyšetření představuje zastoupení intervalových karcinomů asi jednu desetinu tohoto kanadského čísla a je přičítáno mj. malé podskupině rychle rostoucích nádorů v onom období mezi dvěma vyšetřeními, avšak i možným omylům při nerozpoznání drobného nálezu, zejména v hůře

čitelných snímcích prsů s vyšší densitou. Tedy 22 % nadhodnocených a 26,7 % intervalových čili řádně nezachycených či nerozpoznaných nálezů znamená tehdejší mylnou diagnostiku skoro v polovině (48,7 %) případů! Mohli bychom si snad toto u nás nyní dovolit a vyvozovat z takovéto diagnostické neúspěšnosti závěry stran účinnosti mamografického screeningu? To je moje první zásadní pochybnost plynoucí z kanadské studie i řečnická otázka našim mamodiagnostikům z více než šedesáti auditovaných screeningových centrech napříč republikou.



Druhá moje pochybnost o studii je ještě mnohem vážnější, ale zároveň laicky uchopitelnější. Průměr velikosti nádorů zachycených pohmatem ve skupině B činil 2,1 cm, zatímco v mamograficky vyšetřované skupině A podobných 1,9 cm! Tedy mamograficky se dařilo diagnostikovat nádory zhruba dvoucentimetrové podobně jako pohmatem. Není pak jistě divu, že obě skupiny nádorů se i při dalším hodnocení až po úmrtnost chovají podobně. Chce se zažertovat, že kdyby třeba ještě v další kanadské skupině C měly být rovněž dvoucentimetrové nádory diagnostikovány třeba za použití křišťálové koule, mohla tato skupina dopadnout také velmi podobně. Prostě podobné nádory se chovají podobně, ať jsou nalezeny jakkoli, tomu snadno porozumí i laik. Nicméně k samotné velikosti nádoru už také lépe než před 30 lety hodnotíme jejich další biologické vlastnosti a členíme je do několika skupin podle nebezpečnosti či agresivity, což má důsledky i pro volbu léčby.

Lze pochopit podmínky, za kterých tato studie probíhala před 30 lety, včetně velké nepřesnosti tehdejší mamografie v zahraničí i u nás. Nebylo by však možné pochopit, kdyby výsledky takové studie měly ovlivňovat současnou strategii včasného zachytu nádorů prsu. Současný mamografický screening odhaluje s výhodou nádory nehmavné, tedy od několika milimetrů až právě do oněch 15–20 mm, kdy již hmatné být začínají, a to s ohledem na velikost prsu a umístění v něm. Odhaluje také

drobné víceložiskové nádory a předrakovinné stavy. Jen snilkové mohou doufat, že zhoubná přeměna buněk se sama zastaví a nádory vymizí.

Bezpečná studie probíhá v celé ČR

Intervaly mezi vyšetřeními jsou u nás dvouleté a preventivní mamografie je k dispozici od 45 let věku do konce života ženy. Pororce časných stadií u žen ve screeningu činí až 80 %, zatímco u žen nescreeovaných jsou při vyšetření pohmatem časné nádory zachyceny jen v 30 %. Ročně je mamograficky vyšetřeno přes 500 000 žen, zatím tedy jen polovina cílové populace, screening však přesto již nyní každoročně zachytí přes 3000 karcinomů z více než 6000 nových případů rakoviny prsu.

Takže i u nás vlastně běží, a to spontánně, obrovská studie. Polovina ženské populace totiž z vlastní vůle prodělává nabízené preventivní mamografické vyšetřování, zatímco polovina žen z vlastní vůle nikoli. I ženy léčené pro karcinom prsu se tak dělí na ty, které měly nádor zachycen mamograficky jako drobný či zcela nehmavný, a ty, které přišly až s větším, hmatným nálezem.

Zatímco incidence karcinomu prsu u nás dosud roste, úmrtnost na něj začíná v letech od zavedení screeningu klesat, a to právě v důsledku časnějšího zachytu. Samovyšetřování pohmatem samozřejmě doporučujeme ženám také, a to v mezidobí mezi mamografickými vyšetřeními nebo u žen mladších, kdy je pravděpodobnost zhoubného nádoru ještě nízká. Případně navrhuje mladším ženám ultrazvukové vyšetření.

Moje třetí pochybnost nad kanadskou studii plyne z vyjádření autorů, že adjuvantní onkologická léčba (rozuměj přídatná hormonoterapie a chemoterapie) je natolik účinná, že vlastně zvládne i větší nádor, a na časném zachytu jako by už tolik nezáleželo. To už není jen nesprávný, ale medicínsky přímo hloupě naivní úsudek. Naštěstí máme v České republice místo jedné historicky omezené studie průběžně k dispozici pro tato hodnocení každoročně auditované údaje ze všech mamodiagnostických screeningových pracovišť (viz www.mamo.cz) a zejména z déle než 30 let vedeného Národního onkologického registru (viz www.svod.cz). Ten se naštěstí vládnoucími garniturám nepodařilo zlikvidovat, ač se z hlouposti i pokoušely, nepochybně ke smutku těch, kteří by zistně uměli spekulovat s neznalostí národa. Nebudeme-li mít vlastní spolehlivá data, budeme závislí na tom či onom, ať již mylném nebo účelovém výkřiku odkudkoli.

Velmi bychom ovšem potřebovali další provázanost dat Národního onkologického registru s údaji zdravotních pojišťoven i několik inovací v parametrech při sběru onkologických dat. Tímto přístupem lze již průběžně, nikoli až za čtvrtstoletí, prokazovat smysl a úspěšnost časné diagnostiky nádorů, která je pro onkologii a zejména nemocné skutečným pokrokem.

Závěrem lze říci, že kanadská studie z historie mamografického vyšetřování na počátku osmdesátých let může zpochybnit význam současného mamografického screeningu v České republice i ve světě asi tolik, jako studie kvality poštovního doručování dopisů v provincii Ontario v minulém století zpochybní či zastaví současné využívání internetu. Shrnuji tedy v povinné úctě k *BMJ*, že ona kanadská retrostudie studie je zajímavá, historicky zábavná a cimrmanovsky poučná.

Prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSC.,
LF MU, Brno

Mnohovrstevná osobnost profesora Charváta

Poslední lednový den si nejen představitelé III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze připomněli 30. výročí úmrtí zakladatele jejich pracoviště – jednoho z nejvýznamnějších českých lékařů 20. století prof. MUDr. Josefa Charváta, DrSc. Po slavnostním shromáždění u jeho pamětní desky v pražské Ostrovní ulici se v Akademickém klubu 1. LF UK na Karlově náměstí uskutečnil křest vzpomínkové knihy *Josef Charvát – jak jsme ho poznávali*.

Zakladatel III. interní kliniky v roce 1945 a také české endokrinologie stál např. i u zrodu české imunologie nebo české kybernetiky. Prof. Charvát byl aktivní nejen v oblasti medicíny a vědy, ale v nemalé míře i na poli společenském – mj. byl starostou českých skautů, v roce 1968 mu byla nabídnuta kandidatura na prezidenta republiky, kterou nepřijal, a o rok později byl zvolen rektorem Univerzity Karlovy, avšak do funkce již nebyl jmenován.

Jak píše editoři knihy – prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, a MUDr. Petr Sucharda, CSc. – ve svém úvodním slově, u odkazu prof. Charváta „dodnes zůstávají cenné především tři aspekty: Moderní dynamický přístup ke klinické medicíně, který přetrvává nejen na `jeho` III. interní klinice pražské Všeobecné fakultní nemocnice, ale i na pracovištích, jež vybudovali jeho žáci doma i ve světě.

Filozofické názory na společnost a její vývoj, které shrnul zejména v knihách *Život, adaptace a stress a Člověk a jeho svět*.

Postřehy a hodnocení událostí v české společnosti, které zachytil ve svých denících. Charvátovy záznamy jsou historiky stále citovány jako důležitý zdroj poznání předválečného a válečného období a zejména doby po válce až do počátku 80. let.“



Boxer, motocyklista, humanista

„Jsem pyšná na to, že zastupuji instituci, která pokračuje v zakladatelských aktivitách profesora Charváta a umožnila rozvoj pracovišti, jež je svým významem v ČR výjimečné. Díky profesoru Charvátovi měly možnost na klinice působit osobnosti, které jí daly dnešní podobu,“ uvedla Mgr. Dana Jurásková, Ph.D., MBA, ředitelka VFN v Praze.

Na její slova navázal prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., děkan 1. LF UK: „Spontánně v souvislosti s profesorem Charvátém používáme slovo osobnost. Tou se člověk stává na vrub toho, jaký je. Možná se dá charakterizovat tím, jak vzdoruje, divnosti své doby – tedy jakou si volí cestu a prostředky k tomu, aby mohl dělat svou profesi a byl jejím respektovaným představitelem. V tomto směru pro nás může být profesor Charvát velmi zářným vzorem. Mnohovrstevnost jeho osobnosti je skutečně příznačná – od humanismu projevovaného jeho aktivitami ve svobodném zednářství, přes aktivity na poli sportovním, kde byl dokonce i boxerem, až po skutečnost, že byl také motocyklistou. Osobně jsem ho měl možnost potkat jako sanitář na III. interní klinice a měl jsem pocit, že mluvím s člověkem, který vnímá svět kolem sebe očima humanisty, srdcem sportovce a přitom je neoddiskutovatelným odborníkem.“

Jak podotkl prof. Svačina, texty zaměřené na zednářství Josefa Charváta dosud ještě nebyly publikovány. „Stále nacházíme nečekaná a zajímavá fakta z jeho života. Například jsme získali z archivu Českého rozhlasu z 20. let minulého století hodinovou



D. Jurásková, A. Šedo a Š. Svačina u pamětní desky profesora Charváta v pražské Ostrovní ulici. Foto: archiv 1. LF UK

besedu mezi profesorem Charvátém, laickým zastáncem zdravého životního stylu, a ředitelem plzeňského pivovaru na téma, zda je pivo zdravé,“ připomněl prof. Svačina a dodal, že existuje také spousta nahrávek skautských písní, které hrál Josef Charvát na oslavách kliniky. Pozoruhodný je i článek v časopise *Motor* z roku 1926 o tom, jak si byl prof. Charvát v Mnichově vyzvednout novou motorku BMW a jel na ní zpět do Prahy. *red, jat*

VYŠLO V NAŠEM VYDAVATELSTVÍ

Klinická onkologie

Z obsahu aktuálního vydání:

Přehledy: L. Koubková, R. Hrstka, P. Dobeš, B. Vojtěšek, R. Vyzula: Druhé nádory – příčiny, incidence a budoucnost • L. Sedlaříková, K. Sadílková, L. Kubicková, R. Hájek, S. Ševčíková: Cytokinové profily mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie • J. Šmardová, M. Moulis, K. Lišková, J. Koptíková, R. Hrabáková, J. Klusáková: Lymfomy se dvěma zásahy – přehled literatury a kazuistika

Původní práce: S. Rybářová S, I. Hodorová, J. Vecanová, J. Muri, J. Mihalik: Interakce mezi p53 a MDM2 v nádorových bunkách karcinomu plic • K. Ševčíková, V. Ušáková, Z. Bartošová, M. Sabol, M. Ondrušová, D. Ondruš, S. Špánek: Chirurgická léčba metastáz a jej vliv na prognózu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinómom • R. Vojtěšek, F. Mouryc, D. Čechová, R. Ciprová, J. Ferda, J. Finek: Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomu děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR-CT

Kazuistiky: I. Kocáková, I. Kocák, S. Špelda, P. Fabian, A. Jurečková, R. Vyzula: Významná protinádorová účinnost imatinibu u c-kit negativního gastrointestinálního stromálního tumoru – kazuistika • E. Šahin, T. Yetişiyigit, M. Öznur, U. Elboğa: Gastrointestinální stromální nádor žaludku s diseminací do kostí – kazuistika a přehled literatury

Krátká sdělení: M. A. Sheard, L. Zdražilová-Dubská: Předávání znalostí na letní škole Regionálního centra aplikované molekulární onkologie v roce 2013

Aktuality v onkologii: R. Demlová: Biosimilars (ne)jen v onkologii – dnešní realita i budoucnost • V. Maňásek, G. Pazdrová, P. Holečková, M. Šachlová, M. Tomiška, L. Krčmová, P. Beneš: Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii • J. Tomášek: Enzalutamid (Xtandi®) – nová šance pro pacienty s kastrocařně refrakterním karcinómom prostaty

Různé: M. Svoboda: Onkologie v obrazech (umělecké projevy toxicity protinádorové léčby)

Osobní zprávy: B. Konopásek: V lednu letošního roku zemřel ve vysokém věku doc. MUDr. Václav Bek, DrSc.

Recenze: B. Říhová: Recenze knihy „Principy systémové protinádorové léčby“



DO VAŠÍ KNIHOVNY

Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství

Olga Růžičková
Kirchnerová, Milan Teřl
Geum 2014, 184 stran
ISBN

978-80-8625-696-2

Úvod publikace popisuje fyziologii a patofyziologii těhotenství se zvláštním ohledem k dýchací a oběhové soustavě. Autoři v několika kapitolách postupně rozebírají postupy a omezení diagnostiky plicních nemocí u těhotných a farmakologické možnosti případné léčby (včetně podrobných přehledů doporučených léků). Poslední kapitola je věnována jednotlivým plicním nemocem v těhotenství, a to jak akutním, tak chronickým, a zvláštností péče o těhotné ve specifických klinických situacích.

Kniha je napsána s vysokou odbornou erudicí, recenzována byla významnými odborníky v oboru gynekologie (prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Galová, DrSc.) i pneumologie (prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.). Samozřejmostí je odborný poznámkový aparát, přehled zkratk a rejstřík.



Lučba lékařská se již 130 let učí česky

Proslavil se laboratorní syntézou kyseliny močové, je autorem první české učebnice lékařské chemie a v roce 1883 – ve svých 29 letech – zahájil na již rozdělené pražské univerzitě výuku tohoto předmětu v českém jazyce. Odkaz prof. MUDr. Ivana Horbaczewského, zakladatele a přednosty Ústavu pro lučbu lékařskou, dnešního Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky (ÚLBLD) 1. LF UK a VFN v Praze, si 6. února přišli připomenout nejen představitelé tohoto pracoviště a fakulty, ale i mnoho dalších českých chemiků a biochemiků.

Prof. Horbaczewski, ukrajinský rodák, se na své vědecké dráze věnoval nejen biochemii, ale také farmakologii, toxikologii a soudní chemii, potravinářské chemii či biotechnologiím. Několikrát byl také děkanem dnešní 1. lékařské fakulty a v letech 1902–1903 dokonce rektorem Univerzity Karlovy. Na tuto „tradici“ mimochodem navázal i současný přednosta ÚLBLD prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc. „Zdá se tedy, že toto pracoviště negeneruje jen biochemiky, ale také lidi, kteří se snaží pomáhat rozvoji fakulty a univerzity kupředu. Biochemie je patrně nějak společně geneticky kódována s ambicí edukační a školskou,“ poznamenal s trochou nadsázky na slavnostním setkání prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., děkan 1. LF UK a přednosta jejího Ústavu biochemie a experimentální onkologie, sesterského pracoviště ÚLBLD.

Jak uvedl prof. Zima, za 130 let se výuka biochemie skutečně významně změnila – i když její rozsah, který třeba ve 20. letech minulého století činil 5 hodin přednášek a 4 hodiny praktických cvičení, zůstává zhruba podobný. „Do praktik přicházejí metody molekulární biologie, snažíme se, aby si studenti mohli vyzkoušet principy různých analytických postupů – chromatografie, fotometrie, turbidimetrie, PCR, analýzy DNA a mnoha dalších,“ dodal prof. Zima.

V současnosti jsou výzkumné trendy ÚLBLD zaměřeny na oblast nových molekul ovlivňujících hemokoagulaci, moderní analytické a diagnostické přístupy v mikrobiologii, studium receptorů



Foto: archiv 1. LF UK

pro produkty pokročilé glykace RAGE, výzkum bilirubinu, porfirinu, studium poruch signálních drah u některých maligních onemocnění či na neurochemii.

Dlouholetý pracovník ÚLBLD a jeho bývalý přednosta prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc., připomněl, že pracoviště se v průběhu času věnovalo problematice oxipurinů, xantinoxidázy a reaktivních forem kyslíku, hemoglobinu a tetrapyrrolů, fosfatáz, glykosidáz a dipetidylpeptidázy IV, dále farmakokinetice a metabolismu léčiv, protilátkám proti inzulinu, imunochemii nádorových onemocnění nebo regulační úloze neuropeptidů v mozku a srdci. „Z výsledků, které měly přímý dopad do praxe, stojí za zmínku například rozpoznání podstaty přímého a nepřímého bilirubinu – tedy možnost rozlišení základních typů žloutenky. Pro toxikologii jsme zase vypracovali analytický postup, který umožňuje rozhodnout o tom, zda a čím byl pacient otráven. Šlo o významný počín k léčbě otrav, sledování toxikomanie i řešení soudních záležitostí,“ upřesnil prof. Štípek. jat

Prof. A. Šedo: Všechny cesty vedou přes biochemii

„Naší ambicí je vychovávat odborníky, kteří neuvažují jen v rovině, na nemoc A se předepisuje lék B,“ říká v rozhovoru pro ZN prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., děkan 1. LF UK a přednosta jejího Ústavu biochemie a experimentální onkologie.

■ Čím je biochemie pro medika, resp. lékaře?

Je cestou medika k medicíně, lékaře k diagnóze a správné léčbě, badatelů k dalšímu poznání biomedicínských zákonitostí... Tradici vnímáme biochemii jako východisko k porozumění dalších preklinických a klinických předmětů. Uvědomujeme si její provázanost s buněčnou a molekulární biologií. Pregraduální studentům znalost metabolických drah – „cest biochemie“ – usnadní pochopení základních biologických principů. Biochemie klinická, tedy rodná sestra biochemie, jim v budoucnu pomůže přistupovat racionálně k indikaci laboratorních vyšetření a správně interpretovat získané výsledky.

Pro postgraduální studenty je biochemie častým východiskem i prostředkem jejich vědecké cesty. Mimochodem, podíváme-li se na životopisy významných klinických odborníků naší fakulty, u mnoha z nich nalezneme právě postgraduální studium biochemie. Dalo by se tedy říci, že všechny cesty vedou přes biochemii.

■ Říká se, že biochemie patří k těm obtížnějším předmětům na lékařské fakultě. Je to pravda?

Určitě patří mezi předměty, které prověří jak schopnost data přijímat, tak s nimi pracovat. Tedy ochotu studovat i schopnost přemýšlet a vidět souvislosti. Situaci může medikům zkomplikovat



nižší úroveň přípravy v exaktních předmětech, s níž přicházejí z některých středních škol. Například výpočty, které studenti musejí ovládat, nejsou složité – nicméně bohužel, někteří mají omezenou znalost i takových trivialit, jako jsou trojčlenka či výpočet procent. Samozřejmě, že pro takové studenty je biochemie obtížná. I proto patří mezi předměty, které asi pro dvacet procent mediků znamenají konec studia. Naší ambicí je ovšem vychovávat odborníky, kteří neuvažují jen v rovině, na nemoc A se předepisuje lék B. Ale takové, kteří na základě znalosti metabolických principů a mechanismů mezibuněčných interakcí – tedy principů životních dějů – chápou podstatu patologického procesu či účinku léků a dokážou předvídat možné komplikace léčby.

■ Je výuka biochemie u nás a v zahraničí odlišná?

V sylabu předmětu se školy celého světa v podstatě shodují. Po výkladu struktur biomolekul se přes enzymologii a výklad energetického metabolismu přechází k výkladu molekulárních principů životních dějů. Na tento blok obvykle navazuje studium poruch daných principů v dalších předmětech, jako jsou patologie, patobiochemie či patologická fyziologie. Jde o didakticky uspořádanou přípravu na klinickou problematiku.

Na řadě univerzit, například ve Velké Británii, je zaváděn model zvaný „problem-based learning“. Ten je založen na vytváření a řešení problémových úloh, modelových či klinických situací.

Biochemie, ale i další preklinické obory jsou pak vlastně studovány během celého studia. Zastánci tohoto přístupu tvrdí, že metoda u studenta rozvíjí myšlení a schopnost řešit problémy mnohem efektivněji než tradiční didaktický postup. A také tvrdí, že omezuje zahlcení podrobnými informacemi, které jsou podle praktiků nadbytečné.

Odpůrci namítají, že takovému studentovi ovšem chybí systémové studium teoretických zákonitostí, včetně biochemických, nepochopí je a nebude je moci tvořivě využívat v nepřeberném spektru klinických problémů. Student je trénován k pragmatickému přístupu namísto vědeckého. Dalším problémem je nedostatečná příprava budoucích zalců v teoretických oborech, kde již nyní začínají chybět. Didaktičtí experti poukazují na to, že porovnání výsledků obou konceptů výuky chybí a že jejich vhodnost pro studenty může být individuálně rozdílná. Některé školy volí „zlatou střední cestu“ a problémově orientovanou výuku aplikují až v klinické části studia, kdy se rovněž vyučuje klinická biochemie.

■ Revidujete obsah výuky biochemie v závislosti na rozvoji oboru?

Prakticky každoročně! Pro přiblížení biochemie potřebám budoucích kliniků spolupracujeme na přípravě kurikula i na výuce s externími klinickými odborníky. Zároveň mnoho našich kmenových učitelů dosáhlo klinických specializací a je v aktivním kontaktu s praxí. Tito lidé jsou zcela klíčoví pro kvalitní a smysluplnou výuku a rozvoj oboru. Dokážou racionálně eliminovat možné extrémní vyplývající třeba z úzkého zaměření teoretika odtrženého od praxe či na druhé straně pragmatismus typu, „to jsem nikdy neslyšel, tak je to asi zbytečné“. Spolupráce a trvalý dialog napříč teoretickými a klinickými obory jsou nejen nezbytné didakticky, ale přínosné pro všechny zúčastněné. red

Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / www.sukl.cz

NAHLÁSILI JSTE NÁM

I v novém čísle dalšího ročníku pokračujeme v rubrice Nahlásili jste nám. Uvádíme případy podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, které jste nám zaslali a které uchováváme v databázi nežádoucích účinků z ČR. Některé případy jsou zajímavé, jiné běžné, ale mohou sloužit k připomenutí známého rizika, na které se občas zapomíná. Možná si

někdo po přečtení některé z uvedených kazuistik vzpomene, že podobný případ také viděl. Uvítáme nahlášení závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků, i když to bude poněkud se zpožděním. Děkujeme nejen autorům uveřejněných kazuistik, ale všem, kteří s námi spolupracují a hlásí svá podezření na nežádoucí účinky léčiv. ■

Atorvastatin a myopatie

Hlášený případ popisuje 75letého muže, kterému byl předepsán atorvastatin v dávce 20 mg jednou denně pro smíšenou dyslipidémii. Pacient byl pro tento stav léčen od té doby, co prodělal infarkt spodní stěny myokardu (NSTEMI) v roce 2001. Nicméně až do roku 2008 byl léčen fenofibrátem, který mu byl poté změněn na atorvastatin.

V anamnéze pacienta byla taktéž uvedena hypertenze, ICHS, plastika pupeční kýly, sutura svalů po traumatu, myozitida, koxartróza, svalová slabost, syndrom vertebrogení bolesti, vředová choroba, diabetes mellitus typu 2. Pacient je silný kuřák kouřící 40 cigaret za den. V souvislosti s touto bohatou osobní anamnézou je bohatá i jeho anamnéza farmakologická – chronická medikace obsahovala nejen zmíněný atorvastatin, ale i metformin, perindopril, kyselinu acetylsalicylovou, omeprazol, pregabalín, tramadol a metoprolol. Pacient byl odeslán svým praktikem k hospitalizaci pro svalovou slabost, která v posledním roce a půl progredovala. Nejistou chůzi, pády a obtíže při chůzi do schodů následovaly obtíže se zvládnutím základní hygieny. Během hospitalizace byla

vyloučena infekční, neurologická či autoimunitní příčina těchto obtíží. Patologické laboratorní hodnoty zahrnovaly padesátinásobné zvýšení kreatin kinázy a významně zvýšený sérový myoglobin. Bylo provedeno vyšetření obou dolních končetin magnetickou rezonancí, které odhalilo poškozenou svalovou strukturu. Byla započata kortikoterapie a to jak v perorální, tak parenterální formě. Statinová terapie byla ukončena a případ byl uzavřen jako statinem indukovaná myopatie.

Léky ze skupiny statinů se předepisují pro léčbu zvýšeného celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů a to v rámci jak primárních, tak smíšených forem hyperlipidemií. Poruchy svalů jsou známým nežádoucím účinkem všech statinů. V klinických studiích atorvastatinu byl pozorován vzestup sérové kreatin fosfokinázy (CK) na více než trojnásobek normy u 2,5 % pacientů. Hodnoty vyšší než desetinásobek normy se vyskytly u 0,4 % pacientů. Mírnější projevy poruchy svalů, myalgie, se vyskytují u léčených atorvastatinem často, tj. u více než 1 % pacientů. Závažnější projevy jako myo-

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Nahlásili jste nám...

▶ strana 1

Atorvastatin a myopatie

▶ strana 1

HPV vakcína a neúčinnost

▶ strana 2

Natalizumab (Tysabri) a progresivní multifokální leukoencefalopatie

▶ strana 2

Diklofenak topicky a kožní reakce

▶ strana 3

Antipsychotika a akutní nekróza jícnu po intoxikaci

▶ strana 4

Antikoncepce a riziko tromboembolií

▶ strana 4

Námelové alkaloidy dihydroergotoxin, dihydroergokristin a nicergolin a významné omezení používání

▶ strana 6

Biologické léky a biosimilars z pohledu farmakovigilance

▶ strana 7

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2013

▶ strana 7

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



patie, myozitida a rabdomyolýza se vyskytují vzácně, tj. u 1/1000 – 1/10 000 léčených pacientů. Riziko poškození svalů se zvětšuje úměrně velikosti užívané dávky statinu.

Připomínáme tedy, že **atovarstatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reductázy, může mít negativní vliv na kosterní svalstvo a působit myalgie, myozitidy a myopatie, které mohou progredovat až do rabdomyolýzy.** To je potenciálně život ohrožující stav, charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami CK (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémií a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

Přínosy léčby statiny je třeba zvláště pečlivě zvažovat u pacientů, kteří mají rizikové faktory

pro rabdomyolýzu. Týká se to pacientů s poruchou funkce ledvin, hypotyreózou, dědičným svalovým onemocněním v anamnéze, poruchou funkce jater, předchozími projevy svalové toxicity po statinech nebo fibrátech. U starších pacientů je riziko zvýšené zejména proto, že tyto pacienti mívají často bohatou farmakologickou anamnézu, z čehož vyplývá zvýšené riziko lékových interakcí. Riziko rabdomyolýzy je zvýšeno zejména při současném užívání silných inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů transportních proteinů (např. cyklosporin, klarithromycin, azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy). Riziko myopatie může být zvýšeno i současným užíváním fibrátů, ezetimibu nebo niacinu.

U pacientů se zvýšeným rizikem by měla být před zahájením léčby statiny změřena hladina

CK, při jejím významném zvýšení nemá být léčba zahájena.

Všichni léčeni pacienti by měli být informováni o tom, že musí okamžitě hlásit lékařovi bolesti svalů, křeče nebo svalovou slabost. V takovém případě je třeba změřit hladinu CK a při nálezů zvýšení na více než 5ti násobek normy, nebo při nižší hladině, ale vážných klinických obtížích, by měla být léčba přerušena. Je-li předpokládána rabdomyolýza nebo zjištěno významné zvýšení hladiny CK (nad 10ti násobek normy), je nutné léčbu statiny ihned ukončit.

U starších pacientů je třeba pamatovat na to, že subjektivní pocity svalové slabosti mohou být připisovány věku a pacient může být vyšetřen pozdě.

HPV vakcína a neúčinnost

SÚKL obdržel v minulém měsíci hlášení podezření na nežádoucí účinek – neúčinnost očkování proti rakovině děložního čípku. Žena byla očkována ve svých 20 letech správně dle očkovacího schématu třemi dávkami vakcíny. Po očkování přestala na několik let docházet na pravidelné gynekologické prohlídky. Po 5 letech byla provedena gynekologická prohlídka a výsledky ukázaly pozitivní testy na HPV* – včetně typů, proti kterým měla vakcína chránit. Případ by tedy mohl být vyhodnocen jako neúčinnost očkování.

Přesto je nutno upozornit na důležité informace, které je třeba mít na paměti při očkování

proti rakovině děložního čípku, a které jsou také obsaženy v SPC příslušných vakcín. **Vakcíny jsou určeny pouze k profylaktickému podání a nemají žádný efekt na již existující HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by vakcíny měly terapeutický efekt.** Žena ve zmíněném případě byla očkována ve svých 20 letech a infekce HPV tedy u ní mohla být již přítomna. Dále je v SPC těchto vakcín uvedeno, že **očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening, vakcíny neposkytují ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím**

HPV – pravidelný cervikální screening zůstává trvale kriticky důležitý. Proto zdůrazňujeme, že i po očkování proti rakovině děložního čípku je nutné, aby ženy nepřestaly docházet na pravidelné gynekologické prohlídky, očkování tyto prohlídky v žádném případě nenahrazuje.

O individuálním očkování ženy by mělo být rozhodnuto na základě rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro danou ženu.

*HPV = Human papillomavirus

Natalizumab (Tysabri) a progresivní multifokální leukoencefalopatie

Kazuistika (údaje jsou uvedeny tak, jak nám byly nahlášeny)

45letá pacientka s roztroušenou sklerózou léčena Tysabri již 2 roky, od zahájení terapie byl její klinický stav stabilizovaný, bez atak, bez progresse

EDSS* (v té době 5). Předchozí terapie zahrnovala azathioprin a methylprednisolon. Pacientka měla pozitivní anti-JCV protilátky. V době vzniku podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) pacientka dostala již 27 infuzí Tysabri (Tysabri je podáváno intravenózní infuzí jednou

za 4 týdny), poslední infuze podána 14. 3. 2013. 17. 3. 2013 byla pacientka vyšetřena pro zhoršující se únavu, 20. 3. 2013 byla provedena MRI s nálezem typickým pro PML, rozsáhlé ložisko v pravém temporálním laloku se známkami rozpadu. Terapie Tysabri byla okamžitě ukončena.

Byla provedena lumbální punkce a likvor odeslán k vyšetření PCR k případné detekci JCV–DNA, výsledek vyšetření byl pozitivní. Pacientka zahájila léčbu plazmaferézou, její klinický stav byl po dobu léčby stabilní bez obtíží, bez záchvatů, pouze subjektivně zvýšená únava. Po provedení 5 plazmaferéz byla pacientka v dobrém klinickém stavu 29. 3. 2013 propuštěna.

Začátkem května byla ovšem pacientka znovu hospitalizována pro zhoršování stavu a progresi patrnou na MRI. Klinický stav během hospitalizace – poruchy krátkodobé paměti, levostranná centrální hemiparéza s centrální parézou levého n.VII, paraparéza DK, významně snížené psychomotorické tempo, progresí EDSS (schopna chodit pouze po pokoji s pomocí druhé osoby). Hlášitel označil tento stav jako IRIS – imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom.

V prezentované kauzistice byla PML diagnostikována velmi časně, významně zhoršení stavu následovalo až v důsledku IRIS. Ten je důsledkem obnovení imunitního dohledu v CNS po odstranění natalizumabu plazmaferézou, obvykle se objevuje jako bouřlivá imunitní reakce po 1–4 týdnech (ale i za 1–2 měsíce) po náhlém přerušení léčby.

Natalizumab je používán v léčbě pacientů s vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, u nichž může být velmi účinný v redukci počtu relapsů i redukci počtu lézí na MRI. Jde o humanizovanou rekombinantní protilátku proti alfa4beta intergrinu, který je přítomen na povrchu většiny leukocytů (mimo neutrofilů). Vazbou na tento integrin zabraňuje natalizumab vstupu aktivovaných lymfocytů do CNS a tak tlumí zánět v CNS.

Jedním z nejzávažnějších rizik terapie natalizumabem je možnost rozvoje PML, riziko je zhruba 3, 36 případů na 1000 léčených. PML je vzácná oportunní infekce mozku, vyvolaná mutovanou variantou JC viru u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému. Dle literatury je PML u pacientů léčených natalizumabem fatální ve 23 % případů, u přeživších ale často zanechává těžké následky. Zcela zásadní pro prognózu pacienta je včasná diagnóza. Rizikovými faktory pro rozvoj PML jsou pozitivita anti-JCV protilátek (přibližně polovina populace má JC virus v organismu), předchozí léčba imunosupresivou, délka léčby natalizumabem více než 2 roky.

*EDSS (Expanded Disability Status Scale) – rozšířená stupnice míry postižení – stupeň 5: chodící pacient, schopen ujit bez pomoci a odpočinku asi 200 m.

Diklofenak topicky a kožní reakce

SÚKL obdržel spontánní hlášení případu kožní reakce po aplikaci topického přípravku ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSAIDs).

73 letá pacientka s vymknutým kotníkem si dle doporučení lékárníka aplikovala na bolestivé místo volně prodejný léčivý přípravek s obsahem diklofenaku. Po aplikaci se objevila zvýšená bolestivost v místě aplikace spolu s pocitem brnění. Jelikož reakce ustoupila, pacientka si v intervalu 12ti hodin aplikovala gel opakovaně ještě 2× se stejnou reakcí, která vždy ustoupila, a po čtvrté aplikaci v pořadí následovala generalizovaná kopřivka v rozsahu celého těla. Pacientka v čase čtvrté aplikace snědla rajčata.

Pacientka si v domněnání, že se jednalo o alergickou reakci na rajčata, aplikovala ještě pátou dávku přípravku. Poté se objevila opět generalizovaná kopřivka s výrazným svěděním. Ačkoli pacientka uváděla i přítomnost puchýřů, ošet-

řující lékař popsal stav jako celotělovou kopřivku s palmárním erytémem, reakce nebyla spojená s dušností nebo změnou krevního tlaku. Pacientka dle doporučení lékaře ukončila aplikaci přípravku. Po podání kortikosteroidů intravenózně a antihistaminik se příznaky postupně začaly mírně zlepšovat.

Ošetřující lékař označil jako příčinu této generalizované alergické reakce konzumaci rajčat. Nepodařilo se zjistit, zda byla alergie na rajčata u pacientky objektivně ověřena. Nicméně fakt, že se alergická reakce opět zvýraznila po páté dávce diklofenaku s více než 12h odstupem od konzumace rajčat, svědčí pro možnou kauzální souvislost právě s podáním diklofenaku.

Léčivé přípravky s obsahem diklofenaku k místní (topické) léčbě jsou volně prodejné a používají se k symptomatické úlevě od bolesti při poranění tkání a bolesti zad. Podráždění kůže a vyrážka

mohou způsobit kromě účinné látky i pomocné látky (např. propylenglykol a butylhydroxytoluen). SPC těchto léčivých přípravků obsahují informaci o častém výskytu vyrážky, erytému a svědění (tj. u více než 1 % léčených pacientů) a o vzácném výskytu hypersenzitivní reakce s projevem kopřivky, dušnosti a angioedemu (tj. u 1/1000 – 1/10 000 pacientů). V případě, že se vyskytne hypersenzitivní reakce na některou složku přípravku, je jeho další použití u pacienta kontraindikováno. Dále SPC upozorňuje na to, že léčba musí být ukončena, jestliže se po aplikaci přípravku objeví kožní vyrážka.

Jelikož výskyt hypersenzitivní reakce nelze po podání jakéhokoli přípravku nikdy vyloučit, lékař – a u volně prodejných léků lékárník – by měl pacientovi zdůraznit, že při hypersenzitivních projevech je nezbytné léčbu okamžitě přerušit a poradit se s lékařem.

Antipsychotika a akutní nekróza jícnu po intoxikaci

SÚKL přijal hlášení z literatury na nežádoucí účinek akutní ezofageální nekrózy (black oesophagus) po fatální intoxikaci antipsychotiky.

Hlášení se týkalo 53leté pacientky s psychózou. Při pitvě bylo odhaleno černé zbarvení po celém obvodu mukózy jícnu, které postihovalo jícnen po celé délce a končilo náhle v kardii. Při histologickém vyšetření byla popsána kompletní nekróza mukózy včetně bazální membrány. Nekrotická tkáň byla hustě infiltrována leukocyty s převahou neutrofilních granulocytů a makrofágů. Toxikologická analýza odhalila letální hladiny antipsychotik v krvi, jednalo se o haloperidol a chlorprothixen. Dále se v krvi nalézal zotepin v hladině, která odpovídala hornímu limitu terapeutického rozmezí.

Akutní ezofageální nekróza (v případech, kdy nejde o následek poranění) je hlášena výjimečně. Je charakterizována difúzní tmavou pigmentací jícnu, histologicky je nacházena nekróza mukózy. Epidemiologie není zcela známa, prevalence je velmi nízká mezi 1,0125–2 %. Mechanismus vzniku není zcela vysvětlen, ale zdá se, že se na něm podílí ischemie, která vede k nekróze mukózy, submukózy a někdy i k transmuralní nekróze s perforací. Akutní nekróza jícnu se nejčastěji vyskytuje u polymorbidních pacientů se sepsí, šokem, renální insuficiencí, fulminantní hepatitidou, peritonitidou nebo srdeční insuficiencí. Byla také pozorována u pacientů s hypotermií, těžkým krvácením, po chirurgických zákrocích, u pacientů s antikardiolipinovým syndromem, u starších pacientů s neoplazmaty, při diabetické keto-

acidóze nebo při laktátové ketoacidóze vyvolané alkoholem a jako následek poranění nasogastričnou sondou. Klinicky se akutní nekróza jícnu projevuje opakující se hematemézou. V časně fázi je častá odynofagie (asi u třetiny případů), při hojení může dojít k fibrotickým strikturám s následnou dysfagií a nutností dilatace jícnu. Je zajímavé, že hojení nejspíš probíhá od kardiie směrem vzhůru a od horního konce nekrotického jícnu směrem dolů.

Jde o dosud první popsanou souvislost mezi akutní ezofageální nekrózou a fatální intoxikací antipsychotiky. Příčinná souvislost nebyla zcela vyloučena. Již před 20 lety byl popsán vztah mezi SSRI a horním gastrointestinálním krvácením. Ve studiích s chlorprothixenem byla pozorována porucha agregace trombocytů.

Antikoncepce a riziko tromboembolií

Riziko venózního tromboembolismu (VTE) spojené s užíváním kombinované hormonální antikoncepce (combined hormonal contraceptives – CHC) je známo již od doby uvedení prvních přípravků na trh v šedesátých letech minulého století. Hluboká žilní trombóza včetně její závažné komplikace, plicní embolie, jsou závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání všech CHC. VTE je multifaktoriální onemocnění a užívání CHC bylo identifikováno jako jedno z rizik přispívajících k jeho vzniku. Dalšími rizikovými faktory jsou například věk nad 35 let, kouření, obezita, hyperlipidémie, hypertenze, diabetes mellitus a výskyt vrozených koagulačních poruch či VTE v rodině.

Riziko VTE je nejvyšší během prvního roku užívání hormonální antikoncepce nebo pokud žena přestane hormonální antikoncepci užívat a znovu s užíváním začne po intervalu delším než 1 měsíc. Při dlouhodobém užívání CHC delším než 1 rok se riziko VTE snižuje a dále je již konstantní – u jednotlivých CHC se liší dle typu progesteronové (gestagení) složky. **U žen, které přípravky CHC dlouhodobě bez**

problémů užívají, není důvod, aby nyní s jejich užíváním přestávaly.

Dne 16.1.2014 bylo rozhodnutím Evropské komise ukončeno celoevropské přehodnocení přípravků CHC, které obsahují ethinylestradiol v kombinaci s některým z gestagenů uvedených v tabulce 1 na str. 5. Riziko těchto přípravků bylo porovnáváno s rizikem přípravků obsahujících levonorgestrel, látku, jejíž riziko VTE je dlouhodobě doloženo a patří mezi nejnižší ze všech gestagenů. V rámci přehodnocení byly posuzovány všechny formy kombinované hormonální antikoncepce – nejen perorální antikoncepce, ale i formy náplastí nebo nitroděložních tělísek. Další informace o tomto přehodnocení lze nalézt zde:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Dle epidemiologických studií je výskyt VTE v po-

pulaci žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, kolem 2 případů na 10 000 žen v průběhu 1 roku. Užívání CHC toto základní riziko zvyšuje zhruba 2–6 krát. Riziko VTE u uživatelů různých typů CHC hodnotila řada studií. Na základě všech dostupných údajů byl přijat závěr, že riziko VTE se mezi jednotlivými přípravky liší – kromě velikosti dávky estrogenu (která je v dnes používaných CHC již dostatečně nízká) záleží na druhu gestagenu. Mezi přípravky s nižším rizikem patří přípravky obsahující gestageny levonorgestrel, norethisteron a norgestimát. U některých přípravků není v současné době dostatek údajů umožňujících srovnání jejich rizika s přípravky s nižším rizikem (viz tabulka 1). U těchto přípravků probíhají nebo jsou plánovány další studie zaměřené na získání dostatečného množství údajů k odhadu rizika u těchto přípravků.

Přehled nejnovějších odhadů rizika VTE u přípravků s kombinací ethinylestradiol/gestagen v porovnání s rizikem u přípravků obsahujících levonorgestrel uvádí tabulka 1. Při porovnání s těhotenstvím a poporodním obdobím je rizi-

ko VTE spojené s užíváním CHC nižší. V 1–2 % případů je VTE smrtelná z důvodu vzniklé plicní embolie.

Během roku 2013 bylo SÚKL nahlášeno 5 případů VTE souvisejících s užíváním hormonální antikoncepce. Ve 2 případech se jednalo o rozvoj hluboké žilní trombózy, v dalších 3 případech i o její komplikaci – plicní embolii. Jeden případ skončil úmrtím. Při přepočtu údajů z epidemiologických studií o VTE na českou populaci žen užívajících CHC (která zhruba čítá 660 000 žen ročně) je v České republice ročně očekávaný (možný) výskyt 330–792 případů VTE v důsledku užívání CHC. Počet nahlášených případů je tedy mnohonásobně nižší než možný výskyt, nicméně je nutno počítat s tím, že zdaleka ne všechny případy jsou na SÚKL hlášeny. Podle velmi hrubých odhadů je SÚKL hlášeno pouze 1 % případů závažných nežádoucích účinků léčivých přípravků z těch, které se skutečně vyskytly.

Užívání CHC přináší i zvýšené riziko arteriální tromboembolie (ATE), toto riziko je však nižší než riziko VTE – u uživatelek hormonální antikoncepce je zvýšeno nejvýše dvakrát v porovnání s že-

nami, které CHC neužívají. Toto riziko roste s vyšší dávkou estrogenu, ale na rozdíl od žilního tromboembolismu není příliš ovlivněno gestagenní složkou. Nejzávažnějšími projevy ATE jsou srdeční infarkt a cévní mozková příhoda. Během roku 2013 byl až dosud nahlášen SÚKL pouze 1 případ ATE u ženy, která užívala CHC.

Při předpisu a užívání antikoncepce je vždy nutné zvažovat její přínosy (prevence nechtěného těhotenství, úprava intenzity krvácení a bolestivosti menstruace, zlepšení kvality pleti aj.) a na druhé straně rizika, která jsou s jejím užíváním spojena. Důraz musí být kladen především na individuální vyhodnocení rizik každé ženy. Pro ženy, pro které kombinovaná hormonální antikoncepce není vhodná, může být východiskem jiný typ hormonální antikoncepce (jednosložková gestagenní antikoncepce). Pro některé ženy však nejsou vhodné ani ostatní typy hormonální antikoncepce a tyto ženy by raději měly volit nehormonální metody ochrany před nechtěným početím. Důležité je, aby lékař před nasazením CHC pečlivě probíral osobní a rodinnou anamnézu ženy se zaměřením na rizikové faktory VTE. Pouze na základě informované diskuse lékaře a ženy o CHC může dojít k volbě nejhodnější antikoncepční metody

a tím k prevenci vzniku závažných onemocnění včetně jejich možných fatálních důsledků.

Nyní, po uzavření celoevropského přehodnocení CHC, bude SÚKL ve spolupráci s držiteli rozhodnutí o registraci dotčených přípravků o jeho závěrech informovat nejen odbornou, ale i laickou veřejnost. Je rozepisován informační dopis pro lékaře-gynekology, praktické lékaře a lékárníky. Lékaři-gynekologové dále obdrží edukační materiály, které by měli předat každé ženě (zejména prvouživatelkám) při předepisování přípravku CHC spolu s edukací a individuálním poradenstvím o rizicích VTE.

SÚKL dále plánuje mediální informační kampaň, zaměřenou na ženy a jejich partnery, která by měla obrátit jejich pozornost na možná závažná rizika CHC. Žadatelky CHC by si měly být těchto rizik dobře vědomy, zvažovat skutečnou potřebu užívání CHC a probrat s lékařem všechny důležité anamnestické údaje týkající se rizika VTE. Je potřeba, aby všechny ženy užívající CHC byly informovány o projevech VTE a v případě, že se tyto příznaky objeví, byly schopné je včas rozpoznat a ihned navštívit lékaře. ■

Tabulka 1: Riziko VTE u kombinované hormonální antikoncepce

Gestagen v CHC (v kombinaci s ethinylestradiolem, není-li uvedeno jinak)	Relativní riziko vs. levonorgestrel	Odhadovaná incidence (na 10 000 žen a rok užívání)
Žena, která neužívá CHC ani není těhotná	–	2
Levonorgestrel	ref.	5–7
Norgestimát / Norethisteron	1,0	5–7
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon / Dienogest/ Nomegestrol acetát (E2)	Není známo ¹	Není známo ¹

E2 – estradiol

¹ Probíhají nebo jsou plánovány další studie, aby bylo získáno dostatečné množství údajů k odhadu rizika u těchto přípravků.

Námelové alkaloidy dihydroergotoxin, dihydroergokristin a nicergolin a významné omezení používání

V lednu 2012 zahájila Francie celoevropské přehodnocení léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Důvodem bylo francouzské národní hodnocení údajů ze spontánních hlášení, při kterém byly u některých z těchto přípravků zjištěny závažné případy fibrózy a ergotismu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl proto požádán o stanovisko, zda mají být zachována, pozměněna, pozastavena či zrušena rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a observačních studií včetně údajů, které byly dostupné od udělení rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili také své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení o fibrotických reakcích (srdečních fibrózách s plicní arteriální hypertenzí či bez ní, plicních, pleurálních, peritoneálních, retroperitoneálních fibrózách) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Tam, kde to bylo možné, bylo provedeno přezkoumání veškerých dalších dostupných údajů (tj. údajů z literatury, předklinických údajů a dalších klinických údajů včetně epidemiologických studií), které byly významné pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP doporučil na základě svého hodnocení **omezit použití léčivých přípravků, které obsahují námelové alkaloidy**. Tyto přípravky by se již neměly používat k léčbě některých onemocnění, jako jsou problémy s krevní cirkulací nebo problémy s pamětí nebo čítím, dále by se neměly užívat k prevenci migrény. V uvedených indikacích rizika převažují léčebné přínosy léčby. Závěr je založen na přehodnocení dat, která ukazují na zvýšení **rizika fibrózy** (nadměrná tvorba pojivové tkáně, která může vést k poškození orgánů a tělesných struktur) a **ergotismu** (příznaky otravy námelovými alkaloidy jako jsou spasmus nebo obstrukce krevní cirkulace) při použití těchto přípravků.

Lékaři by měli ukončit předepisování léků obsahujících dihydroergokristin, dihydroergotoxin nebo nicergolin v indikacích:

- Symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších

lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)

- Pomocná léčba intermitentní klaudikace u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadium II)
- Pomocná léčba u Raynaudova syndromu
- Pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu
- Akutní retinopatie vaskulárního původu
- Profylaxe migrény
- Ortostatická hypotenze
- Symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti

U pacientů užívajících tyto látky ve kterémkoliv z výše uvedených indikací by měl lékař na příští plánované návštěvě posoudit vhodnou alternativní léčbu.

Registrace přípravků obsahujících námelové alkaloidy, které mají indikace pouze pro uvedená onemocnění, budou pozastaveny v celé Evropské unii. V některých členských státech Evropské unie jsou námelové alkaloidy registrovány i pro další indikace jako je léčba demence včetně Alzheimerovy choroby a léčba (nikoliv prevence) akutní migrény. Pro tyto indikace zůstává registrace přípravků platná.

Přípravky s obsahem námelových alkaloidů registrované v České republice:

- Přípravek **Ersilan** (dihydroergokristin a etofylin) registrován v indikaci „Poruchy způsobené nedostatečným prokrvením mozku, zejména u starších osob (cerebrovaskulární insuficience, organický psychosyndrom v involuci, adjuvans při poruchách mozkového metabolismu v geriatrici)“ – **registrace přípravku zanikla (nebyla prodloužena)**



Obr. 1. HRCT plicní fibrózy (zdroj: wikipedia)

- Přípravek **Sermion** (nicergolin) – registrován v indikaci „U senilních i pre-senilních syndromů charakterizovaných deteriorací kognitivních funkcí, cévního či degenerativního původu, které jsou provázeny snížením intelektu, afektivními, behaviorálními a somatickými poruchami, jako jsou například ztráta paměti, snížení vigility a schopnosti soustředění, změny nálady, závratě a únavnost, vestibulární a kochleární poruchy (tinitus, vertigo, poruchy sluchu), poruchy periferního prokrvení“ – **registrace přípravku pozastavena**
- Přípravek **Secatoxin forte** (dihydroergotoxin) – registrován v indikaci „Psychoorganický syndrom lehčího stupně ve stáří: zmatenost, tranzitorní dezorientace, sociální chování, deprese, ztráta sebekontroly; funkční poruchy periferního prokrvení: Raynaudův syndrom, akrocyanóza, erythrocyanóza, omrzliny, periferní cévní spazmy neurogení, např. při hemiparézách, diskopatiích; Sudekův syndrom; organické poruchy periferního prokrvení: tromboangiitis obliterans (Bürgerova nemoc), arteriosclerosis obliterans, diabetická angiopatie, tepenné spazmy při chorobách žilního původu, např. u trombózy a tromboflebitid, varikózní syndrom; poruchy prokrvení mozku: migréna a jiné vazomotorické bolesti hlavy u hyper-



Obr. 2. Konvulzivní příznaky ergotismu (zdroj: wikipedia)

toniků, arterioskleróza mozkových cév s projevy cerebrovaskulární insuficience akutní i chronické (pokud není spojena s ischemickou chorobou srdeční); u hypertoniců: v počátečním stádiu ke snížení zvýšeného tonu sympatiků a ke zmírnění symptomatických potíží (hlavně bolesti

hlavy a závratě), v pozdějších stádiích ke zlepšení mozkové cirkulace; oční nemoci: některé poruchy prokrvení sítnice a cévnatky; ORL nemoci: Meniérův syndrom, tinnitus“ – **výrazné omezení indikací, jediná nadále platná indikace je léčba akutní migrény.**

Více o postupu přehodnocení a závěru Výboru CHMP zde: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218126538/anx_126538_cs.pdf ■

Biologické léky a biosimilars z pohledu farmakovigilance

V posledních letech se do klinického použití ve stále vyšší míře dostávají tzv. biosimilars, tj. léky podobné biologickým lékům. Tato léčiva není možné vnímat jako klasická generika, protože jsou originální molekule pouze podobná. Důvodem je to, že **biologické látky jsou hůře charakterizovatelné než látky chemické. Standardní přístup užívaný pro generické přípravky, které mají chemickou povahu, tj. prokázání bioekvivalence s referenčním přípravkem prostřednictvím odpovídající studie biologické dostupnosti, není použitelný pro prokázání podobnosti u přípravků biologické povahy.** Během procesu registrace biosimilars musí být však prokázáno, že přípravek je podobný s referenčním přípravkem a že neexistují žádné významné rozdíly v kvalitativních vlastnostech, biologické aktivitě, účinnosti a bezpečnosti (což zahrnuje mj. i provedení studií k průkazu výše uvedeného).

Na farmakovigilančním oddělení SÚKL především v posledním roce zaznamenáváme narůstající obavy odborné veřejnosti z provádění adekvátní farmakovigilance u těch-

to látek, zejména s ohledem na stejné INN u originální látky a biosimilárního přípravku.

Proto považujeme za vhodné znovu zdůraznit, že při hlášení podezření na nežádoucí účinek jakéhokoliv biologického léku (tj. originálního i biosimilars) je nezbytné uvádět **přesný obchodní název léčivého přípravku a rovněž číslo šarže.**

Toto je ošetřeno i v novele Zákona o léčivech:

„Ústav činí opatření za účelem jednoznačné identifikace každého biologického léčivého přípravku. Jde především o název a číslo šarže biologického léčivého přípravku předepisovaného nebo vydávaného na území České republiky, který je předmětem hlášení podezření na nežádoucí účinek, prostřednictvím sběru a vyhodnocování informací včetně možnosti následného dotazování u toho, kdo hlášení podezření na nežádoucí účinek podal“ (hlava V, paragraf 93c).

Upozorňujeme lékaře, že by měli vždy do zdravotní dokumentace pacienta přesně

zaznamenat tyto nezbytné údaje o použitém biologickém léčivém přípravku, aby jej v případě výskytu podezření na nežádoucí účinek a jeho nahlášení bylo možné přesně identifikovat. Jedině takto je možné provádnout adekvátní farmakovigilanci pro každý biologický léčivý přípravek zvlášť. Pokud budou chybět důležité údaje v hlášení podezření na nežádoucí účinek u biologického léčivého přípravku, bude farmakovigilanční oddělení SÚKL zpětně kontaktovat hlásitele a vyvíjet maximální úsilí k jejich získání. Rovněž webový formulář pro hlášení podezření na nežádoucí účinek bude v dohledné době upraven pro tyto účely.

Podobná pravidla pro provádění farmakovigilance u biologických léčivých přípravků jsou postupně nastavována ve všech členských státech Evropské unie.

Biologických léčivých přípravků i biosimilars je v současné době používána v ČR celá řada, v případě biosimilars jde např. o lidské růstové hormony, faktory stimulující kolonie granulocytů (filgrastim), erytropoetiny a některé monoklonální protilátky (infiximab). ■

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2013

Během roku 2013 obdržel SÚKL celkem 2048 hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Z toho 988 hlášení bylo zasláno přímo na SÚKL (převážně od lékařů, ale v menší míře i od lékárníků, jiných pracovníků ve zdravotnictví a od pacientů), 1060 hlášení přišlo od držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutických firem). Spontánních hlášení bylo 1685, 363 hlášení bylo zasláno firmami z poregistračních studií bezpečnosti. 522 hlášení se týkalo vakcín, ostatních léčivých přípravků se týkalo celkem 1526 hlášení.

Podle obrázku 1 je vidět, že počet hlášení byl v r. 2013 podobný jako v předchozím roce. Celkový počet je v r. 2013 nepatrně

vyšší, počet hlášení, která byla zaslána přímo na SÚKL, je však naopak nižší.

Podle velmi hrubého odhadu předpokládáme, že je na SÚKL hlášeno pouhé 1 % závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují. Pro některé přípravky, které jsou právě více sledovány, to může být i více, pro jiné zase méně. SÚKL potřebuje znát co nejvíce informací o bezpečnosti léčivých přípravků, aby ji mohl vhodným způsobem zajišťovat. Každé jednotlivé hlášení je kamínkem v mozaice bezpečnosti, čím více je takových kamínků, tím dává mozaika přesnější obraz. Počet kolem 2000 hlášení z České republiky za rok je malý, když se rozdělí mezi mnoho

jednotlivých léčivých přípravků, neposkytne dostatečný obraz skutečné bezpečnosti. Proto apelujeme na všechny lékaře i ostatní pracovníky ve zdravotnictví, aby si pozorování možných nežádoucích účinků a svá podezření na ně nenechávali pro sebe, ale poslali hlášení SÚKL. Přispějí tím k lepšímu poznání bezpečnosti léčiv při používání v běžné klinické praxi a mohou napomoci vzniku opatření, která zlepšují bezpečnost pro všechny pacienty. Připomínáme, že za nežádoucí účinek je považována jakákoli nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, a to při jakémkoli způsobu podání (tedy i při předávkování, nesprávném užití nebo užití off label – jinak, než podle schváleného

Nežádoucí účinky léčiv

doporučení). Český zákon o léčivech ukládá povinnost lékařům i ostatním pracovníkům ve zdravotnictví, aby hlásili na SÚKL všechna podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčivých přípravků, které zaznamenali. Za závažný nežádoucí účinek považujeme takový, který způsobí smrt nebo ohrožení na životě, vede k hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace, způsobí trvalé či významné poškození zdraví nebo vrozenou vadu u potomků. Neočekávaný nežádoucí účinek je takový, který dosud nebyl pozorován, není popsán v souhrnu informací o přípravku (SPC). Většina hlášení, která SÚKL obdržel v r. 2013, se týkala závažných nežádoucích účinků (celkem 1855 hlášení, což je 90,6 % ze všech), nezávažných hlášení bylo jen 191 (9,4 %). Nežádoucích účinků, které byly příčinou hospitalizace, bylo nahlášeno 579, v 99 případech vedl nežádoucí účinek k úmrtí. Většina těchto hlášení se však týká těžce nemocných onkologických pacientů, kde sama prognóza byla infaustní.

Pokud jde o způsob hlášení, nadpoloviční většina hlásících v r. 2013 použila webový formulář (tj. přímé vyplnění a odeslání hlášení na webu SÚKL – na <http://www.sukl.cz/modules/undesired/>). Takto hlásilo 528 hlásících (54 %), zatímco zbylých 460 (46 %) použilo většinou tištěný formulář, pouze v několika případech bylo hlášeno telefonem či e-mailem.

V roce 2013 bylo nahlášeno celkem 187 hlášení přímo pacienty, z nich jen 67 hlásilo na SÚKL (ostatní farmaceutickým firmám). U všech těchto hlášení se snažíme o ověření lékařem, většina je skutečně lékařsky potvrzena.

Tabulka 1 uvádí rozdělení hlášení, která byla zaslána přímo na SÚKL, podle hlásitele. Celkový součet neodpovídá počtu hlášení, zasláných na SÚKL v r. 2013, protože některá patientská a lékařská hlášení se překrývají. Standardně hlásí nejčastěji lékaři, v loňském roce se mírně zvýšil počet hlášení od jiných zdravotníků, což jsou nejčastěji kalmetizační sestry, rentgenoví laboranti nebo ojedinele i jiné zdravotní sestry.

Tabulka 2 uvádí, jak hlásí lékaři podle jednotlivých odborností. Jako i v předešlých letech, nejvíce hlásí pediatři (především se jedná o hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci). Na druhém místě jsou praktičtí lékaři, na třetím dermatologové.

Tabulka 1: Hlášení SÚKL v r. 2013 podle hlásitele

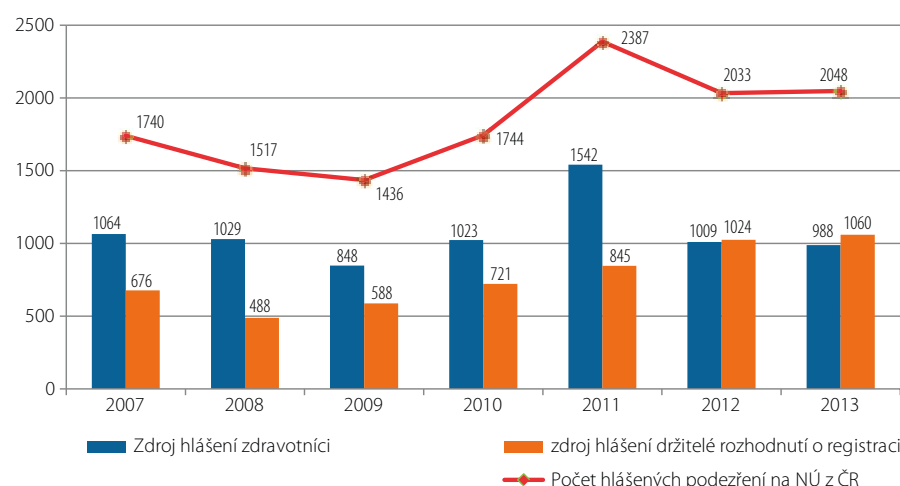
lékař	813
lékárník	83
jiný zdravotník	62
pacient	67

V loňském roce hlásilo SÚKL 451 jednotlivých hlásitelů z řad zdravotníků, někteří nahlásili více nežádoucích účinků, nejvíce to bylo 32 hlášení od jedné lékařky.

Děkujeme všem, kteří se s námi podílí na sledování bezpečnosti léčiv a poskytli nám svá pozorování. Připomínáme, že

se hlásí pouhá podezření na nežádoucí účinky, hlásitel není zodpovědný za to, zda lék skutečně souvisí s pozorovanou reakcí. Toto posuzování už patří do našeho hodnocení. Podrobnější informace o konkrétních nežádoucích účincích, které jsou hlášeny častěji, přineseme v příštím čísle zpravodaje. ■

Obr. 1: Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky z České republiky a zdroj jejich hlášení



Tabulka 2: Hlášení SÚKL v r. 2013 podle odbornosti lékaře

Odbornosti lékaře	Počet hlášení	Pořadí	
ARO	7		
Chirurgie	5		
Diabetologie	9		
Gerontologie a LDN	2		
Gynekologie a porodnictví	3		
Hematologie a krevní transfuze	13		
Hygienická stanice	2		
Imunologie	8		
Infekční oddělení	20		
Interní oddělení	36	5.	vloni 4.
Kardiochirurgie	3		
Kožní	76	3.	vloni 3.
Neklinický lékař	6		
Neurochirurgie	1		
Neurologie	10		
Oční	8		
Onkologie	23		
ORL	2		
Ortopedie	1		
Pediatric	303	1.	vloni 1.
Plicní	39	4.	vloni 5.
Praktický lékař	96	2.	vloni 2.
Psychiatrie	8		
Revmatologie	7		
Rehabilitace, fyzioterapie	2		
RTG metody	35		
Urgentní příjem	1		
Stomatologie	4		
Urologie	4		
Nenastaveno	86		

RINOPANTEINA®

regenerace nosní sliznice

NOSNÍ MAST



- redukuje tvorbu krust
- urychluje hojení
- zkapalňuje sekret
- ochraňuje sliznici

Na suché nosní sliznice
nosál doporučuje
Rinopanteinu®

www.rinopanteina.cz

Indikace: přípravek je určen k promazávání a udržování hydratace nosní sliznice, napomáhá epitelizaci. **Používá se:** po chirurgickém zákroku ke snížení tvorby strupů, přičemž podporuje regenerační procesy; při suchosti a/nebo atrofii nosní sliznice v důsledku zvláštních stavů ovzduší, nosních sprejů, terapie aerosolem nebo probíhajících chorob jako jsou například rýma vyvolaná léky nebo alergií, ozéna nosní sliznice; ke zmírnění následků krvácení z nosu i traumatického původu; k usnadnění endoskopického vyšetření a/nebo tamponády. **Způsob použití: Mast:** Naneste malé množství masti 1x – 3x denně a masírujte jemně křídla nosu, aby došlo k jejímu vstřebání. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky nejsou známy. **Upozornění:** Uchovávejte přípravek při teplotě od 12°C do 25°C. **Nepoužívejte přípravek při známé precitlivělosti na látky v něm obsažené.** Při případném výskytu neobvyklých reakcí přerušete užívání a poradte se s lékařem. Nikdy nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti. Ukládejte mimo dosah dětí. Neužívejte perorálně. **Složení: Mast:** Vitamin A Palmitát (0,05%), D-Panthenol (5,0%), proteinový hydrolyzát ovsa setého (0,1%), BHA, minerální olej, bílá vazelína. Zdravotnický prostředek třídy IIa.

Bioparox[®]

fusafungin

Lokální antibiotická a protizánětlivá léčba



Lék ve spreji
na záněty
dýchacích
cest:

- Rinosinusitida
- Faryngitida
- Laryngitida



Originální forma

- ✓ Rychlá úleva
- ✓ Do nosu
i do úst



Speciální aplikátor
pro děti

2 vstřiky do každé nosní dírky | 4 vstřiky ústy | 4x denně

Zkrácená informace o přípravku BIOPAROX[®] – Složení*: 125 mikrogramů/dávka, nosní/orální sprej, roztok. 1 dávka obsahuje 25 mikrolitrů roztoku, tj. fusafunginum 125 mikrogramů. Pomocné látky: bezvodý ethanol, propylenglykol. **Indikace*:** Lokální léčba zánětů a infekcí sliznice hltanu a dýchacích cest – při rinitidě, sinusitidě, rinofaryngitidě, laryngitidě, faryngitidě, tonzilitidě, stavech po tonzilektomii, při tracheitidě, bronchitidě. **Dávkování a způsob podání*:** *Dospělí a starší pacienti:* 4 vstřiky do úst a 2 vstřiky do každé nosní dírky 4krát denně. *Děti starší 30 měsíců:* 2 až 4 vstřiky do úst a 1 až 2 vstřiky do každé nosní dírky 4krát denně. *Doba léčby:* k dosažení maximálního a dlouhodobého účinku je třeba dodržovat dávkování a podávání přípravku 8–10 dní. Běžné léčení nepřesahuje 10 dnů, poté má být zvážena další léčba. Před prvním použitím musí být 4krát stisknut hlavní nástavec pro uvedení odměrného ventilu do chodu. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, děti mladší 30 měsíců (riziko laryngospasmu). **Zvláštní upozornění*:** Opatrnosti je třeba u pacientů s alergickými sklony a bronchospasmem; při dlouhodobé terapii může dojít k porušení rovnováhy mikrobiální flóry s nebezpečím šíření bakteriální infekce. V případě celkové infekce je nutné systémové antibiotikum; obsahuje propylenglykol a etanol jako pomocné látky. **Interakce*:** Dosud nebyly zaznamenány, ani při podávání se systémovými antibiotiky. **Fertilita, těhotenství, kojení*:** Nutno postupovat opatrně. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky*:** *Velmi časté:* kýchání, porucha chuti, překrvení spojivek; *časté:* sucho v nose sucho v krku, podráždění hrdla, kašel, nauzea; *velmi vzácné:* anafylaktický šok, astma, bronchospasmus, dušnost, otok hrtanu, laryngospasmus, vyrážka, svědění, kopřivka, Quinckeho edém; *není známa:* zvracení. **Předávkování*.** **Vlastnosti*:** Fusafungin je lokální antibiotikum s antibakteriální aktivitou. Fusafungin má též antiflogistické účinky. Při používání Bioparoxu nedochází ke vzniku rezistence. **Uchování*:** Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. **Druh obalu a velikost balení*:** Tlaková hliníková nádobka s 25ml odměrným ventilem, obsahující 10 ml roztoku odpovídající 400 odměřeným dávkám, se třemi polyethylenovými nástavci: jeden ústní nástavec (bílý), dva nosní nástavce (žlutý pro dospělé a průhledný pro děti). **Registrační číslo:** 15/833/92-S/C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Datum poslední revize textu:** 5. 2. 2014. Přesné informace o preskripci viz Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách i bez lékařského předpisu a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Lokální kontakt:** Servier, s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1, tel.: +420 222 118 510, fax: +420 222 118 501, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtete celý Souhrn údajů o přípravku

