

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie



SPOTŘEBA BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKU (BIOLOGIK) V ČESKÉ
REPUBLICCE

SPOTREBA BIOLOGICKÝCH LIEČIVÝCH PRÍPRAVKOV (BIOLOGÍK) V ČESKEJ
REPUBLIKE

CONSUMPTION OF BIOLOGIC DRUGS (BIOLOGICS) IN CZECH REPUBLIC

Diplomová práce

Vedúci katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Pavel Horký, PhD.

2023

Veronika Farkašová

Prehlásenie

„Prehlasujem, že tato práce je mojím pôvodným autorských dielom, ktoré som vypracovala samostatne (pod vedením konzultanta). Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové

.....

Podakovanie

Rada by som sa poďakovala vedúcemu diplomovej práce : doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D. za odbornou pomoc, cenné rady, vecné pripomienky, trpezlivosť a ústretovosť pri spracovaní tejto diplomové práce. Poďakovanie patrí tiež Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutie dát pre analýzu.

Obsah

Abstrakt.....	5
1 Úvod a cieľ.....	9
2 Teoretická časť.....	10
2.1 Spotreba liekov.....	10
2.1.1 Jednotky spotreby liečiv.....	10
2.1.2 Metodológia DDD/ATC.....	10
2.1.3 Databázy pre sledovanie spotreby liečiv.....	11
2.2 Farmakovigilancia.....	13
2.3 Biologická liečba.....	14
2.4 Biosimilárne prípravky.....	15
2.5 Prehľad vybraných biologických liečiv v onkologickej terapii.....	16
2.5.1 Rituximab.....	16
2.5.2 Bevacizumab.....	19
2.5.3 Cetuximab.....	22
2.5.4 Alemtuzumab.....	26
2.6 Vybrané indikácie biologickej liečby.....	29
2.6.1 Metastatický karcinóm prsníka.....	29
2.6.2 Nemalobunkový karcinóm pľúc.....	31
2.6.3 Kolorektálny karcinóm.....	37
2.6.4 Lokálny skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku.....	40
2.6.5 Reumatoidná artritída.....	43
2.6.6 Skleróza multiplex.....	47
3 Praktická časť.....	50
3.1 Metodika.....	50
3.2 Limitácie.....	51
3.3 Výsledky.....	51
3.3.1 Rituximab.....	51
3.3.2 Bevacizumab.....	55
3.3.3 Cetuximab.....	59
3.3.4 Alemtuzumab.....	63
3.3.5 Vzájomné porovnanie skúmaných biologických liečiv.....	68
3.4 Diskusia.....	70
4 Záver.....	73
5 Zoznam obrázkov.....	74
6 Zoznam tabuliek.....	75
7 Citovaná literatúra.....	76

Abstrakt

Spotreba biologických liečivých prípravkov (biologík) v Českej republike

Autor: Veronika Farkašová

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Jozef Malý, Ph.D.

Katedra sociálnej a klinickej farmácie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod:

Biologická liečba je modernou alternatívou k chemoterapeutikám najmä u pacientov s ťažko liečiteľnými chorobami autoimunitného charakteru alebo nádorového charakteru. Sú široko využívané v onkológii v širokej škále indikácii, či už ako monoterapia alebo v kombinácii s klasickou chemoterapiou. Umožňujú skrátenie chemoterapeutických cyklov a znižovanie nežiadúcich účinkov s tým spojené.

Cieľ:

Cieľom teoretickej časti diplomovej práce je priblížiť problematiku biologickej liečby využitím vybraných biologických látok v jednotlivých indikáciách a bližšie popísať ich profil. Cieľom praktickej časti je analyzovať spotrebu vybraných biologických látok rituximabu, cetuximabu, bevacizumabu a alemtuzumabu v ČR a diskutovať priebeh vývoja ich spotreby v danom období.

Metodika:

Retrospektívna analýza spotreby biologických liekov rituximabu, bevacizumabu, cetuximabu a alemtuzumabu. Spotreba sa analyzovala vo vybranom období od 1.1.2010 do 31.12.2020. Biologické liečivá boli vybrané na základe terapeutického rozmedzia. Údaje o spotrebe boli získané z databázy Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). K analýze bola použitá deskriptívna štatistika. Spotreba je uvádzaná v počte balení, pre alemtuzumab je vyjadrená aj vo forme definovanej dennej dávky (DDD), a následne bola prepočítaná na relatívnu spotrebu (DID), ktorá je definovaná ako dávka/1000 obyvateľov/deň. Údaje o počte obyvateľov boli získané z Českého štatistického úradu.

Výsledky:

Spotreba skúmaných originálnych biologických liečiv klesá. Pri porovnaní roku s najvyššie dosiahnutou spotrebou s rokom 2020 pozorujeme najvyšší pokles spotreby u rituximabu a to 3,6-násobný. Na druhom mieste máme alemtuzumab a u ktorého došlo k 2,1-násobnému poklesu spotreby. Na treťom mieste máme cetuximab s poklesom spotreby 1,8. A najnižší pokles spotreby sme zaznamenali u bevacizumabu a to o 1,6-násobok.

Záver:

Po analýze získaných dát sme zistili pokles spotreby vybraných originálnych biologických prípravkov.

Kľúčové slová: spotreba, rituximab, bevacizumab, cetuximab, alemtuzumab

Abstract

Consumption of biologic drugs (biologics) in the Czech Republic

Author: Veronika Farkašová

Supervisor: doc. PharmDr. Jozef Malý, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction:

Biological treatment is modern alternative to chemotherapeutics especially in patients with difficult-to-treat diseases of autoimmune origin, as well as patients with other diseases as is cancer. They are heavily used in oncology for their wide range of indications. They are used as a monotherapy as well as in combination with traditional chemotherapy. Use of biological treatment can reduce the amount of treatment cycles of chemotherapy and reduce unwanted adverse effects.

Objective:

The aim of the diploma thesis was to analyze the consumption of biological treatment rituximab, bevacizumab, cetuximab and alemtuzumab.

Methods:

A retrospective analysis of the consumption of biosimilars rituximab, bevacizumab, cetuximab and alemtuzumab was performed from 1. 1. 2010 to 31. 12. 2020. The selection of specific biosimilars was made on the basis of their wide indication spectrum. Consumption data were obtained from the database of the State Institute for Drug Control (SÚKL). Descriptive statistics were used for the analysis. Consumption, given in the number of packages. For alemtuzumab the consumption is also given in defined daily doses (DDD), was then converted to relative consumption (DID), which is a defined daily dose/1000 inhabitants/day. Population data were obtained from the Czech Statistical Office.

Results:

The consumption of the studied original biological treatments in the Czech Republic is decreasing. Consumption of rituximab decreased 3,6 times. Consumption of alemtuzumab decreased 2,1 times. Consumption of cetuximab decreased 1,8 times. Consumption of bevacizumab decreased 1,6 times. We were comparing the highest consumption of the treatment with the consumption in the year 2020.

Conclusion:

After data analyzing we see decreasing of chosen biological treatments.

Key words: consumption, rituximab, cetuximab, alemtuzumab

Skratky

AC	Anatomical classification/ anatomická klasifikácia
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity/ bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátok
ALK	Anaplastic lymphoma kinase/ kináza anaplastického lymfómu
APC	Adenomatous polyposis coli/ adematózna polypóza coli
BRCA1	BReast CAncer/ gén rakoviny prsníka
CD20	Cluster of differentiate 20
CNS	Centrálny nervový systém
CpG	5'-C-fosfát-G-3
CPS	Combined positive score/ kombinované pozitívne skóre
CT	Počítačová tomografia
ČR	Česká republika
Da	Dalton
DDD	Definovaná denná dávka
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug/ chorobu modifikujúce antireumatické lieky
EBV	Epstein-Barrovej vírus
EBM	Evidence base medicine/ medicína založená na faktoch
EGFR	Epidermal growth factor/ epidermálny rastový faktor
EÚ	Európska únia
FGF	Fibroblast growth factor/ fibroblastový rastový faktor
GIT	Gastrointestinálny trakt
HBV	Vírus hepatitídy B
HHV-6	Ľudský herpes vírus 6
HIV	Vírus ľudskej imunodeficiencie
HLA	Human leukocyte antigens/ ľudské antigény leukocytov
HPV	Human papiloma virus/ ľudský papiloma vírus
HR	Hormonálne receptory
IgG	Imunoglobulín G
i.v.	Intravenózne
Jak	Janusova kináza

KRAS	Kirsten rat sarcoma
MAPK	Mitogénom-aktivovaná tyrozín-kináza
MHC	Major histocompatibility complex/ hlavný histokompatibilný komplex
MRI	Magnetická rezonancia
MSI	Microsatellite instability/ mikrosatelitná nestabilita
NK	Natural killer cells/ prirodzené zabíjače
NSCLC	Non-small lung cancer/ nemalobunkový karcinóm pľúc
PD-L1	Programmed death-ligant 1/ ligand programovanej smrti 1
PDGF	Platelet derived growth factor/ doštičkový rastový faktor
PIL	Písomná informácia pre užívateľov
PI3K	Fosfatidylinositol-3-kinázou
RA	Reumatoidná artritída
ROS1	ROS protoonkogén 1
SCCHN	Squamous cell carcinoma of head and neck/ Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
SCLC	Small cell lung cancer/ malobunkový karcinóm pľúc
SM	Skleróza multiplex
Stat	Aktivátor transkripcie
TCAE	Tandem Chimeric Antibody Expression vector
TNF	Tumor nektotizujúci faktor
TNM	Tumor lymphnode metastasis
VEGFR	Vascular endothelial growth factor/ vaskulárny endoteliárny faktor
Wnt	Wingless/Int-1/ signálna dráha
5FU	5-fluorouracilu

1 Úvod a cieľ

Biologická liečba využívajúca monoklonálne protilátky cielené na špecifické molekuly v organizme je v súčasnej dobe štandardnou liečebnou metódou v onkológii. Stále ide o relatívne novú liečebnú metódu, s ktorou sa podarilo dosiahnuť zatiaľ najväčší pokrok v liečbe melanómu. Imunoterapia sa uplatňuje aj v liečbe nádorov či už solídnych alebo aj hematologických. S postupným spoznávaním príčiny a mechanizmu vzniku nádoru a ich rastu sa objavil priestor na využitie monoklonálnych protilátok. Bolo nutné pochopiť komplexné interakcie medzi imunitným systémom a nádorom a tak sa zamerať na kritické regulačné prvky imunitného systému. Vďaka tomu sa podarilo dosiahnuť vyššiu účinnosť, špecifickosť a tým zlepšiť bezpečnostný profil liekov modulujúcich imunitný systém. Objav monoklonálnych protilátok a porozumenie molekulárnych interakcií medzi nádorovými bunkami a imunitným systémom na úrovni tzv. kontrolných bodov imunity umožnili renesanciu imunoterapie v onkologickej liečbe. (1) Biologické liečiva, z ktorých najviac sa rozvíjajúcim odvetvím sú monoklonálne protilátky sú produktom živých geneticky modifikovaných organizmov ako sú baktérie, kvasinky, zvieracie a ľudské bunkové línie.

Spotreba liečiv je súčasťou farmakoepidemiologického výzkumu. Sledovanie spotreby liečiv má

význam pri popisovaní distribúcie liečiv, efektívnosti marketingu, miere preskripcie a ich užívania v spoločnosti. Jej cieľom je zaistiť racionálne predpisovanie a užívanie liekov na základe medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine; EBM). Dáta pre analýzu pochádzajú z databázy liekových agentúr, zdravotných poisťovní, zo záznamov nemocníc a lekární.

Diplomová práca sleduje spotrebu biologických liečiv rituximabu, cetuximabu, bevacizumabu a alemtuzumabu v Českej republike (ČR) v období od roku 2010 až 2020.

Cieľ:

Cieľom teoretickej časti diplomovej práce je priblížiť problematiku biologickej liečby využitím vybraných biologických látok v jednotlivých indikáciách a bližšie popísať ich profil. Cieľom praktickej časti je analyzovať spotrebu vybraných biologických látok rituximabu, cetuximabu, bevacizumabu a alemtuzumabu v ČR a diskutovať priebeh vývoja ich spotreby v danom období.

2 Teoretická časť

2.1 Spotreba liekov

Spotreba liekov je nástroj, ktorý slúži na popisovanie distribúcie liečiv, určovanie efektívnosti a stratégie marketingu, predpisovanie a užívanie liekov v spoločnosti, pri čom zohľadňuje medicínske, sociálne a ekonomické vzťahy. Dôležitú rolu hrá aj pri formovaní liekovej politiky a pri sledovaní vplyvu regulačných opatrení ako sú napríklad pozitívne listy alebo kategorizácia liekov. (2) Spotreba liečiv vyjadruje veľkosť expozície lieku vo vzťahu k určitej populačnej skupine, v určitom časovom období a v určitom socioekonomickom prostredí. (3) Môže odhaliť nadmernú alebo naopak nízku spotrebu liekov v určitej oblasti, liekové riziká, incidenciu a prevalenciu choroby. (2)

2.1.1 Jednotky spotreby liečiv

Spotrebu liekov môžeme vyjadriť pomocou viacerých jednotiek. Medzi základné metódy patrí meranie vo finančných jednotkách, hmotnostných jednotkách, počet receptov, balení a tabliet. Najväčšou nevýhodou týchto merných jednotiek je fakt, že neumožňujú porovnávať spotrebu rôznych liekov a rovnakých liekov v longitudinálnych a ekologických štúdiách. (2) Napríklad v prípade finančných jednotiek dochádza v čase k zmene ceny, ktorá sa často riadi trhovou ekonomikou. Preto sa v súčasnosti uprednostňuje pozorovanie spotreby liekov na základe definovanej dennej dávky (DDD). DDD je jednotka, ktorá vyjadruje predpokladanú priemernú udržiavaciu dennú dávku určitého liečiva vo svojej hlavnej indikácii u dospelého človeka. (4) DDD nemusí nevyhnutne odrážať odporúčanú alebo predpísanú dennú dávku. Terapeutické dávky u individuálnych pacientov alebo u skupiny pacientov sa odvíjajú od individuálnych parametrov pacienta (vek, pohlavie, váha, pridružené choroby) a preto sa od DDD často líšia. Tento spôsob merania umožňuje sledovať a porovnávať spotrebu vo všetkých longitudinálnych a ekologických štúdiách a zároveň umožňuje porovnávať aj spotrebu v jednotlivých skupinách liekov s rôznymi liečivými látkami a rôznymi liekovými formami. (2)

2.1.2 Metodológia DDD/ATC

ATC je anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikácia, ktorá zaraďuje liečivá podľa ich terapeutických a chemických vlastností, podľa anatomického systému ktorý ovplyvňujú a na základe hlavnej indikácie. Umožňuje sledovať spotrebu v určitých liekových skupinách.

ATC triedenie vzniklo z anatomického triedenia označovaného ako AC. AC klasifikácia bola vyvinutá Asociáciou pre výskum európskeho farmaceutického trhu (EPHMA) a Medzinárodnou skupinou pre výskum farmaceutického trhu (IPMRG). AC klasifikačný systém má oproti ATC systému iba 3 úrovne a to anatomickú a dve terapeutické podskupiny.

ATC kód má 5 úrovni a to hlavnú anatomickú skupinu, hlavnú terapeutickú skupinu, terapeuticko/farmakologickú podskupinu, chemicko/terapeuticko/farmakologickú podskupinu a podskupinu chemickej substancie. U lieku, s jednou indikáciou je pridelenie kódu jednoduché, problém nastáva ak má liek viacero indikácií. V takom prípade musí byť na základe publikovaných dokumentov vyhodnotená hlavná indikácia alebo sa rozhodne, že bude liečivu pridelený viac ako jeden kód. O pridelení kódu rozhoduje komisia Svetovej

zdravotníckej organizácie pre liekovú štatistiku. Podľa triedenia ATC systému sú zoradené lieky v číselníku Všeobecnej zdravotnej poisťovne, sú zabudované do databázy poisťovne a do lekárenských informačných systémov.

Definovaná denná dávka (DDD) je administratívna jednotka, ktorá je taktiež určená komisiou Svetovej zdravotníckej organizácie pre liekovú štatistiku. Určuje sa na základe literárnych zdrojov o liečive. Ide o dohodnutú jednotku, ktorá predstavuje udržiavaciu dennú dávku pacienta v hlavnej diagnóze. Nepredstavuje ale pomôcku pri určovaní udržiavacej látky lekárom. (2)

DDD/ATC je medzinárodný a flexibilný systém, ktorý je otvorený zmenám súvisiacimi s novými poznatkami vo farmakoterapii. Tento systém sa dá využiť pre odhad veľkosti populácie liečenej daným liekom, vedeckú analýzu spotreby liekov v čase a pre odhad farmakoterapeutického ekvivalentu. (4)

Nevýhodou DDD/ATC systému je fakt, že DDD hodnota sa nerovná skutočne predpísanej dennej dávke u všetkých pacientov a neodráža dĺžku terapie daným liekom, čo môže skresľovať údaje a viesť k falošným záverom. Ďalším problémom je stanovenie DDD pri intermitentnom podávaní, kedy sa hodnota DDD často vyjadří ako priemerná hodnota z napr. týždenného podávania. (2)

Zdroje informácií pre sledovanie spotreby liečiv

Aby sme mohli sledovať spotrebu liečiv je nutné zvoliť správny zdroj informácií. Najvhodnejšia forma je databáza, ktorá je spracovaná elektronicky a tým umožňuje veľkoplošné spracovanie údajov. Takáto databáza je validná, dostupná a obsahuje aj ďalšie informácie, ako napríklad špecializáciu predpisujúceho lekára, diagnózu a vek pacienta, a má vhodne zvolený denominátor. (2)

2.1.3 Databázy pre sledovanie spotreby liečiv

Databáza SÚKL-u

Oddelenie liekovej databázy SÚKL-u sa zaoberá spracovávaním informácií o pohybe liekov, ktoré získava z povinných hlásení veľkodistribútorov. Údaje sú pravidelne publikované v špeciálnom čísle Věstníku SÚKL, a je dobre dostupný pre odbornú verejnosť. Táto databáza obsahuje informácie o spotrebe liekov, o type lieku a udáva počet spotrebovaných balení daného lieku za každý mesiac v roku. Neobsahuje údaje o lekárovi, ani údaje o pacientovi a jeho diagnóze. Validita databázy je závislá na úplnosti hlásení od veľkodistribútorov. Denominátorom je počet obyvateľov daného územného celku, v tomto prípade Českej republiky. (2)

Databázy výdaja na recept

Táto databáza zbiera informácie o spotrebe liekov na základe vydaných receptov. Týka sa teda iba spotreby liekov v ambulantnej starostlivosti, pretože hospitalizovaným pacientom nie sú lieky predpisované na recept. Databázy obsahujú podrobné informácie o lieku ako názov prípravky, kód SÚKL-u, počet predpísaných balení, dátum výdaja a výšku úhrady. Ďalej obsahujú informácie o predpisujúcom lekárovi a o pacientovi, s to jeho rodné číslo, pohlavie a vek. Keďže obsahuje osobné informácie pacienta, dostupnosť databázy je obmedzená. Validita informácií je dobrá. V databáze poisťovní chýbajú informácie o liekoch nehradených poisťovňou, keďže tieto recepty sa nespracovávajú. Informácie o nehradených a voľne

predajných liekoch môžeme nájsť v databázach verejných lekární. Pri informáciách zo zdravotnej poisťovne určíme denominátor ako počet poistencov danej poisťovne. Problém nastáva pri určovaní denominátoru u verejných lekární, keďže nemajú zmluvný počet pacientov. (2)

Databáza nemocničných lekární

Zdrojom informácií tejto databázy je výdaj liekov na žiadanky. Náklady na takto predpisované lieky sú spracovávané ekonomicky odlišne než lieky na recepty a preto existuje samostatná databáza pre lieky na žiadanky. Obsahuje informácie o prípravku a o zdravotníckom zariadení z ktorého bola žiadanka predpísaná. Chýbajú informácie o pacientovi a o predpisujúcom lekárovi. Denominátor vieme vyjadriť v prípade, že je nemocnica zásobovaná iba jednou lekárňou. V takom prípade bude denominátor vyjadrený počtom obsadených lôžok v sledovanej dobe, tzv. lôžkodni. Jedná sa o databázu ekonomického charakteru, ktorú lekáreň využíva k zúčtovaniu nákladov za spotrebované lieky v nemocnici. Sledovanie spotreby liekov slúži aj k riešeniu liekovej politiky v nemocnici. Validita tejto databázy je dobrá a dostupnosť databázy je na úrovni nemocničnej lekárne. V prípade, že je nemocnica zásobená z viacerých zdrojov, nie len jednou nemocničnou lekárňou, môže vznikáť riziko nadhodnocovania alebo podhodnocovania spotreby. Iným spôsobom zásobenia môže byť prostredníctvom inej lekárne, ktorá uzavrie dohodu s lekárom alebo prostredníctvom farmaceutického výrobcu. Takéto lieky neprechádzajú nemocničnou lekárňou a nie sú zaznamenané v nemocničnej databáze. (2)

Zdravotná dokumentácia

Zdravotná dokumentácia existuje v písanej forme. Predstavuje podrobnú dokumentáciu o pacientovi, morbidite, o podávaných liečivách a dávkovej schéme. Mohla by preto slúžiť ako validný zdroj informácií pre štúdie spotreby liekov. Zároveň obsahuje dôverné informácie o pacientovi a mohla by byť ohrozená ochrana osobných údajov. Okrem písanej formy existuje aj variant elektronickej databázy, tzv. nemocničný informačný systém (NIS). Umožňuje prenos informačných zdrojov do elektronickej podoby. Okrem nemocničného systému existuje v ČR aj elektronická databáza praktických lekárov, ktorá zhŕňa informácie o potenciálnej expozícii ambulantných pacientov danými liekmi, vrátane ich osobných a liekových anamnéz. Keďže je väčšina pacientov liečená predovšetkým ambulantne, táto databáza predstavuje cenný zdroj informácií pri skúmaní spotreby liečiv. Rovnako ako pri nemocničnej databáze aj tu hrozí porušenie ochrany osobných údajov a preto nie je ochota tieto dokumentácie sprístupniť. (2)

Skutočná spotreba liekov nemusí vždy odpovedať spotrebe, ktorá je popísaná. Zistená spotreba môže byť ovplyvňovaná viacerými faktormi, ktorých výsledkom môže byť nadhodnotenie alebo podhodnotenie spotreby liekov. K nadhodnoteniu spotreby prispieva nevyzdvihnutie predpísaného lieku v lekární, výmena predpísaného liečivého prípravku za iný v rámci generickej výmeny, reálne nevieme zistiť či bol predpísaný prípravok pacientom užitý a spotrebovaný. K podhodnoteniu spotreby dochádza hlavne v prípadoch, keď farmaceutická spoločnosť poskytuje vzorky lekárom a tieto vzorky neprechádzajú nemocničnou lekárňou. (2)

2.2 Farmakovigilancia

Farmakovigilancia je vedný odbor zaoberajúci sa skúmaním, poznaním, detekciou a posúdením liekových problémov ako sú nežiadúce účinky či nežiadúce udalosti, ktoré sa objavujú v klinickej praxi po uvedení registrovaného liečivého prípravku na trh. Dôležitou úlohou farmakovigilačných procesov je sledovanie bezpečnosti liečivého prípravku v každodennej klinickej praxi a zhodnotenie pomeru benefitu a rizika daného prípravku. Výsledky farmakovigilačných štúdií poskytujú informácie zdravotníckym zamestnancom a pacientom o bezpečnej a efektívnej farmakoterapii. (5)

Cieľom farmakovigilancie je zlepšenie zdravotnej starostlivosti pacienta v súvislosti s používaním farmakoterapie, prevencia poškodenia z nežiadúcich účinkov, ochrana verejného zdravia a zlepšenie efektivity terapie. (6)

Zdrojom informácií farmakovigilačných procesov sú spontánne hlásenia od zdravotného personálu a pacientov, klinické hodnotenia, epidemiologické štúdie, svetovo uznávaná medicínska literatúra, farmaceutické spoločnosti, zdravotné a populačné štatistiky a informácie o spotrebách liečivých prípravkov. (7)

Záznam o hlásení nežiadúcich účinkov musí držiteľ registrácie bezodkladne oznámiť Štátnemu ústavu pre kontrolu liekov, a to maximálne 15 dní odo dňa nahlásenia nežiadúceho účinku. Lehota 15 dní sa počíta od dňa nula. Pojem deň nula sa prvý krát objavil v pokynoch Štátneho ústavu pro kontrolu liekov PHV-1 k hláseniu nežiadúcich účinkov u humánných liečivých prípravkou z dňa 1.2. 2004. Deň nula je deň, kedy tento záznam obsahuje minimálne požadované údaje a aspoň jeden zo subjektov tieto údaje obdržal. Subjektom môže byť držiteľ rozhodnutia o registrácii, kvalifikovaná osoba zodpovedná za farmakovigilačný proces, zamestnanec spoločnosti, s ktorou držiteľ registrácie spolupracuje na výskume či marketingu apod. Deň nula je viazaný na deň prevedenia rešerše, a nie na deň vloženia záznamu do databáze. Rešerš z databázy sa má robiť minimálne raz týždenne. Deň zhotovenia rešerše z databáze je teda nultý deň 15dennej lehoty na nahlásenie NÚ či jeho podozrenia Štátnemu ústavu kontroly liekov. (8)

Po posúdení informácií z vyššie uvedených zdrojov sa môžu odhaliť doposiaľ nezistené nežiadúce účinky, vyšší než očakávaný výskyt známeho nežiadúceho účinku, závažný priebeh známeho nežiadúceho účinku, citlivosť určitej skupiny ľudí, ktorá nebola zaradená do klinického hodnotenia a iné. Výsledkom farmakovigilačnej analýzy je zmena sprievodného textu liečivého prípravku (SPC, PIL), indikačné obmedzenie, preradenie prípravku z voľnopredajného na lekársky predpis, zmena dávkovacej schémy či úplné stiahnutie z trhu v prípade zistenia závažných rizík. (7)

2.3 Biologická liečba

Biologické lieky sú látky bielkovinovej povahy produkované živými organizmami. Tieto organizmy sú biotechnologicky upravené a patria sem napríklad ľudské alebo zvieracie bunky, kvasinky a baktérie. Jednou z najvýznamnejších skupín biologických liekov sú monoklonálne protilátky, ktoré majú viacero využití ako napríklad v liečbe nádorových ochorení, ďalej v reumatológii, oftalmológii alebo v dermatológii. Medzi biologika ďalej patria napríklad granulocyty stimulujúce faktory, rastový hormón, erytropoetín či humánnu inzulín. (9)

Biologické liečiva sa od klasických liekov líšia veľkosťou molekuly. Hmotnosť klasických liekov, ktoré označujeme aj ako malé molekuly, sa rádovo pohybuje v stovkách Da. Tieto malé molekuly sú pripravované chemickou syntézou, ktorú môžeme jednoducho reprodukovať a doceliť tak identické kópie s referenčnou molekulou. (10)

Hmotnosť biologických liekov sa pohybuje rádovo v desiatkach až stovkách tisíc Da a keďže ide o látky typu proteínov a polypeptidov ich štruktúra je oveľa komplexnejšia. Problém s replikáciou biologických liekov nastáva v ich sekundárnej a terciárnej štruktúre a v ich posttranslačnej modifikácií. Tieto procesy sú veľmi citlivé na podmienky výroby, ako je tlak, teplota, koncentrácia živín, a aj malé zmeny môžu viesť k významným zmenám v aktivite molekuly, stabilite či imunogenicitate. (11)

S tým je spojený náročnejší proces výroby a jeho dĺžka. Výrobný proces biologických liekov sa pohybuje v rozmedzí 25-50 týždňov (proces klasických liekov trvá v priemere 3 týždne). Súčasne sú na ich výrobu potrebné vyššie náklady na výrobu, či už ide o suroviny, technológie, či personálne obsadenie. To všetko sa odráža na výslednej cene biologických liekov, ktorá je vysoká a rádovo prevyšuje cenu klasických liekov. Aj napriek tomu sú biologiká dôležitou súčasťou liečebných metód. Cielene pôsobia na špecifické molekuly, čím sa znižuje výskyt nežiadúcich účinkov. Tým že pôsobia priamo na príslušné miesto receptora, transportný proteín či enzým umožňujú lepšiu zásah do patologického procesu a teda lepšiu terapeutický výsledok. (10)

2.4 Biosimilárne prípravky

Biosimilárne prípravky alebo biosimilars sú látky biologického pôvodu, s podobnými chemicko-fyzikálnymi, biologickými vlastnosťami a štruktúrou podobnou referenčnému lieku, ktorý už bol uvedený na trh v rámci EÚ. (12)

Výrobný proces pomocou živých organizmov a zložitá štruktúra biologických liekov prináša určitý stupeň variability a neumožňuje prípravu presnej kópie referenčného prípravku. Preto biologicky podobné lieky neoznačujeme ako generikum. Určitá variabilita sa môže vyskytovať aj v rámci šarží toho istého biologického lieku. Závisí hlavne od postupu a podmienok výrobného procesu. Odlišnosť biologického lieku a biosimilárneho prípravku musí byť v predpísanom rozsahu, ktorý zaručuje bezpečnosť a účinnosť. Rozdiely medzi pôvodným a biosimilárnym liekom by nemali spôsobovať rozdiely v klinickom účinku. Majú rovnaké dávkovanie a rovnaký spôsob podávania. Prípadné rozdiely nesmú ovplyvňovať účinnosť a bezpečnosť. (13)

Farmaceutické spoločnosti môžu schválené biosimilars uviesť na trh až po uplynutí patentu referenčného lieku. Uvedenie biologicky podobných liekov na trh liekov spočíva v úspešnom absolvovaní centralizovanej procedúry a následnom schválení Európskou komisiou založenom na odporúčaní Európskej liekovej agentúry. U biosimilárnych prípravkov sa dokladajú porovnávacie štúdie dokazujúce kvalitu, bezpečnosť a účinnosť podobnú ako má referenčný/ originálny liek. (14)

2.5 Prehľad vybraných biologických liečiv v onkologickej terapii

2.5.1 Rituximab

2.5.1.1 Chemická štruktúra a mechanizmus účinku

Rituximab je chimérická ľudská anti-myšia monoklonálna protilátka, zložená z ľahkého a ťažkého murínového reťazca s variabilnými sekvenciami a z ľudského kappa a glykosilovaného imunoglobulínu IgG1 s konštantnými sekvenciami. Rituximab sa vyznačuje špecifickou afinitou k transmembránovému proteínu CD20, ktorý je prezentovaný na zdravých B-lymfocytoch ako aj na väčšine malígnych B-lymfocytoch. Transmembránový proteín CD20 sa nenachádza na povrchu zdravých buniek, diferencovaných plazmatických buniek a hematopoetických kmeňových buniek a preto umožňuje špecifické celenie. CD20 plní úlohu regulačného proteínu v procese bunčného cyklu a funguje ako kanál pre vápenaté ióny. (15)

CD20 je povrchová molekula prezentovaná ako homodimér alebo ako homotetramér. CD20 molekula sa nachádza na povrchu B-buniek imunitného systému. Fyziologickou úlohou tejto molekuly je regulácia influxu vápenatých iónov do bunky. Protilátky, ktorých cieľom je CD20 molekula, spôsobujú depléciu B- buniek, ale nezasahujú pre-B-bunkové štádium, plazmablasty a plazmatické bunky. Po podaní rituximabu preto dochádza k výraznému zníženiu množstva cirkulujúcich B-buniek, ale protilátky produkujúce B-bunky a B-bunky v tkanivách sú zasiahnuté minimálne. Opakované podávanie rituximabu vedie k hypogamaglobulinémii, opakovaným znižovaním sérovej koncentrácie imunoglobulínu G, a to hlavne pri kombinácií s ďalšími imunosupresívnymi látkami. (16)

Po naviazaní na transmembránový proteín CD20 sa spustí komplementová kaskáda nešpecifickej imunity, ktorá vedie k chemotaxii ďalších súčastí imunitného systému, opsonizácii cieľovej bunky a priamo navodí osmotickú lýzu B-lymfocytu. Rituximab týmto mechanizmom navodí apoptózu bunky.

Okrem tohto mechanizmu sa popisujú aj ďalšie mechanizmy apoptózy bunky spôsobené rituximabom. Naviazanie rituximabu na bunku umožňuje interakciu s NK bunkami cez Fc receptory (FcγRIII). Fc receptory patria medzi aktivačné receptory NK buniek a vyvolávajú cytotoxickú reakciu závislú na protilátkach (ADCC). Po naviazaní rituximabu dochádza k rozpoznávaniu cieľovej bunky makrofágmi, čo vedie k fagocytóze. Vzájomné prepájanie molekúl rituximabu a CD20 v lipidovej membráne ďalej umožňuje interakcie týchto komplexov s tzv. Src kinázou, ktorá taktiež spôsobuje priamu apoptózu. (15)

Rituximab je produkováný v suspenznej kultúre ovariálnych buniek čínskeho škrečka, ktorej živná pôda obsahuje TCAE 8 vektor. Nečistoty vznikajúce pri výrobe, ako napríklad agregáty s vysokou molekulovou hmotnosťou sú odstraňované proteín A afinitnou chromatografiou a anión výmennou chromatografiou. Vyčistený rituximab sa v sterilnom prostredí prevedie do vodného roztoku, vhodného k intravenóznemu podaniu. (15)

2.5.1.2 Indikácie

Medzi hlavné indikácie patrí non-Hodgkinov B-bunčný lymfóm, vrátane opakujúcich sa foriem, u ktorých iné metódy terapie neboli účinné. Ďalej tam patrí chronická lymfatická leukémia, reumatoidná artritída a využíva sa ako profylaxia rejekcie transplantovaného orgánu. (15)

2.5.1.3 Farmakokinetika

Pôvodne sa rituximab podával v režime 375 mg/m² raz týždenne po dobu štyroch po sebe nasledujúcich týždňoch. Toto dávkovanie vychádza z fázy I. klinickej štúdie, kde sa rituximab

podával s dávkovacím rozmedzím 10 – 500 mg/ m² v jednotlivých dávkach, alebo v dávke 125 – 500 mg/ m² po dobu štyroch týždňov. V súčasnosti je odporúčaným dávkovacím režimom 375 mg/ m² u pacientov s non-Hodgkinovým B-bunečným lymfómom a 500 mg/m² u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou raz týždenne po dobu 4 po sebe nasledujúcich týždňov. (17)

Pri kontinuálnej dávke 375 mg/m² týždenne, sa koncentrácia v sére zvyšovala s každou infúziou. Maximálna koncentrácia C_{max} sa ustálila v rozmedzí 239-460 µg/mL. Nízke hodnoty rituximabu v krvi sú merateľné u väčšiny pacientov až 3 mesiace po poslednej dávke a u niektorých pacientov sú merateľné až po 6 mesiacoch. (18)

Farmakokinetika rituximabu sa popisuje na dvojkompartmentovom modeli. Priemerná distribúcia a eliminačný polčas je pri dávke 375 mg/ m² 1,3 až 19 dní. Variabilita eliminačného polčasu môže súvisieť s etnicitou pacientov. Niektoré štúdie ukazujú nižšie koncentrácie rituximabu v krvi v japonskej populácii v porovnaní so západnými krajinami. (19)

Klírens rituximabu sa pohybuje v rozmedzí 0,116 až 0,726 l/deň, čo v priemere predstavuje hodnotu 0,313 l/deň. Hodnota distribučného objemu je v priemere 4,50 l. Maximálna koncentrácia v priebehu prvých 180 dní bola v priemere 372,6 µg/ml. Minimálna koncentrácia na 180. deň bola v priemere 2,1 µg/ml. Kumulatívna plocha pod krivkou počas 180 dní bola 10 302 µg/ml*deň. (19) Hodnoty farmakokinetických parametrov sú zhrnuté v tabuľke č. 1.

Tabuľka 1 Farmakokinetické parametre

	Dospelá populácia	Pediatrická populácia
C_{max}	157 - 171 µg/ml	
$T_{1/2}$	1,3 – 24 dní	11 – 42 dní
Klírens	0,116 - 0,726 l/deň	0,0996 – 0,381 l/deň
Distribučný objem	4,50 l	1,43 – 3,17 l
C_{max180}	372,6 µg/ml	382,8 µg/ml
C_{min180}	2,1 µg/ml	0,9 µg/ml
AUC180	10 302 µg/ml*deň	9 787 µg/ml*deň

* C_{max} - maximálna koncentrácia, $T_{1/2}$ - eliminačný polčas, C_{max180} - maximálna koncentrácia po 180 dňoch, C_{min180} - minimálna koncentrácia po 180 dňoch, AUC- plocha pod krivkou

2.5.1.4 Interakcie/kontraindikácie

Retrospektívna kohortová štúdia ukázala vyšší výskyt infekcií ako nežiadúceho účinku po podaní rituximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou v pokročilom štádiu. Je to spôsobené narušenou imunitnou funkciou, zníženou mobilitou a kombináciou s kortikosteroidmi a imunomodulačnými liekmi. Pred začiatkom terapie rituximabom by mal prebiehať skrining vírusu hepatitídy B (HBV). Po podaní rituximabu môže dochádzať k reaktivácii HBV, a to hlavne u mužského pohlavia a pacientov v nižšom veku. Riziko reaktivácie sa ďalej zvyšuje pri vysoko imunosupresívnej chemoterapii, pri vysokej vírusovej záťaži a v prípade prítomnosti mutovaného vírusu. Pacienti s aktívnou hepatitídou typu B by nemali byť liečení rituximabom. (20)

2.5.1.5 Znášateľnosť/bezpečnosť

Od uvedenia rituximabu na trh prešlo približne 20 rokov, a bolo ním liečených viac ako 4 miliónov pacientov. Dlhoročné skúsenosti s rituximabom potvrdili jeho bezpečnosť v liečbe pacientov s B-bunkovými malignitami. Klinické štúdie a farmakovigilačné analýzy potvrdili, že najčastejším nežiadúcim účinkom sú reakcie spojené s infúziou či už u pacientov s monoterapiou rituximabu, alebo v kombinácii. Reakcia spojená s infúziou sa prejaví priemerne u 77% pacientov. Závažné nežiadúce účinky, vrátane bronchospazmu a hypertenzie boli zaznamenané približne v 12-tich% pacientov. Vzácnne môže po podaní rituximabu nastať smrť a to do 24 hod od podania prvej infúzie. Preto musia byť pacienti monitorovaný a pri akomkoľvek závažnom nežiadúcom účinku musí byť infúzia prerušená. Najčastejšie sa reakcie spojené s infúziou prejavujú do 1-2 hodín po podaní prvej infúzie a ich výskyt sa s každou ďalšou dávkou znižuje. Použitím premedikácie a pomalou infúziou môžeme riziko týchto reakcií znížiť na minimum. Ďalšie neočakávané nežiadúce účinky a javy neboli pozorované. (15)

2.5.1.6 Nežiadúce účinky

Nežiadúce účinky rituximabu boli pozorované na 15 pacientoch, vo veku 38-73 rokov. Dvanásť pacientov bolo diagnostikovaných v štádiu 4 lymfatickej leukémie. Všetci pacienti mali toto ochorenie v priemere 5 rokov a boli liečení konvenčnou terapiou nie dávnejšie ako 1,5 roka pred nasadením liečby rituximabom. Pacienti obdržali monoklonálnu protilátku vo forme infúzie. Prejavili sa u nich nežiadúce účinky spojené s infúziou. Najbežnejším typom reakcií po intravenóznom podaní monoklonálnej protilátky je štandardná infúzna reakcia. Tá sa môže rozvinúť v priebehu 30 minút až 2 hodín od začiatku infúzie. Symptómy sa môžu byť oneskorené a to až o 24 hodín. (21)

Najčastejšími nežiadúcimi účinkami boli horúčka, stuhnutosť, bolesť svalov a v jednom prípade sa objavili bronchospazmy. U jedného pacienta, ktorý navyše užíval antihypertenzíva sa objavila ortostatická hypotenzia. (22)

U pacientov sa okrem reakcií spojených s infúziou často vyskytujú infekcie, hematologické nežiadúce prejavy a kardiovaskulárne príhody. Infekcie boli pozorované v približne 30-55% prípadov u pacientov s NHL a podobné číslo je popisované aj u pacientov s chronickou lymfatickou leukémiou. Najčastejšími pôvodcami infekcií sú candida, herpes zoster vírus a cytomegalovírus. (15)

U všetkých pacientov boli pozorované hodnoty B-lymfocytov v periférnej krvi pred a po aplikácii anti-CD20 terapie. Ukázalo sa, že u všetkých okrem jedného pacienta, ktorý dostali dávku vyššiu ako 100mg/m² došlo k deplícii B-lymfocytov a táto deplécia pretrvávala v rozmedzí 1-3 mesiacov. Po intravenóznom podaní rituximabu v dávke 180mg, došlo k rapidnému poklesu až úplnému vymiznutiu B-lymfocytov, s CD20 a s CD19 povrchovými antigénmi. Hodnota T-lymfocytov ostala nezmenená. (22)

Ďalšie štúdie popisujú nežiadúce účinky, ktoré sa objavujú v kombinovanej terapii. Tá pozostáva z kombinácie rituximabu a lenalidomidu a bola porovnávaná s placebom v kombinácii s rituximabom. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami sú neutropénia, leukopénia, zápcha, anémia a trombocytopénia. (23)

2.5.2 Bevacizumab

2.5.2.1 Chemická štruktúra a mechanizmus účinku

Bevacizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka. Patrí medzi jednu z prvých cielených terapií a je prvým chváleným inhibítorom angiogenézy. Prvotne bol schválený pre liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu v kombinácii s chemoterapiou, no dnes má pripísaných mnoho ďalších indikácií. (24)

Ide o monoklonálnu protilátku, ktorej hlavným cieľom je VEGF-A, vaskulárny endoteliárny rastový faktor. VEGF hrá dôležitú rolu vo vývoji tumorového mikroenvironmentu. Okrem toho, že hrá hlavnú úlohu pri formovaní cievneho zásobenia tumoru, podieľa sa aj na tumorom-indukovanej imunosupresii. Rakovinové bunky majú vysoké metabolické požiadavky, a preto je rast týchto buniek závislý na cievnom zásobení. Cievne zásobenie poskytuje nádorovým bunkám nutrienty, kyslík a pomáha im zbavovať sa odpadových produktov metabolizmu. Angiogenéza hrá dôležitú úlohu u zdravého organizmu najmä počas embryogenézy, po zbytok dospelého života je skôr minimálna. Aktivuje sa napríklad pri hojení rán, alebo u žien počas reprodukčného cyklu. Angiogenéza je úzko kontrolovaná pro- a anti-angiogenetickými faktormi. Počas neovaskularizácie v onkogenézii majú prevahu angiogenetické aktivátory, a inhibítory sú naopak potlačované. Medzi rastové faktory, ktoré podporujú angiogenézu nádorových buniek patria VEGF, FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor). Ukázalo sa, že zo všetkých pro-angiogenetických faktorov hrá VEGF, podrobnejšie VEGF-A kľúčovú rolu. VEGF sa naviaže na VEGF receptorovú tyrosín kinázu endoteliárnych buniek, čím sa stimuluje proliferácia endoteliárnych buniek. Okrem toho sa zvýši cievna permeabilita aby boli naplnené vysoké metabolické požiadavky rakovinových buniek. Po zistení dôležitosti angiogenézy pre rast nádorových buniek sa prirodzene výskum zameril na jej inhibíciu, a to hlavne na cielenú inhibíciu VEGF-A. (25)

Mechanizmus účinku bevacizumabu je teda založený na väzbe na vaskulárny endoteliárny rastový faktor (VEGF-A). Po naviazaní dochádza k inhibícii tyrosín-kinázových receptorov VEGFR-1 a VEGFR-2 na povrchu endoteliárnych buniek, čo vedie k spomaleniu a postupnému zastaveniu cievneho zásobovania a zároveň zabraňuje novej vaskularizácii nádoru. Výsledkom inhibície je zastavenie rastu nádoru. (25)

2.5.2.2 Indikácie

Bevacizumab bol schválený v roku 2004 v USA a v roku 2005 v Európskej únii. Pôvodne bol schválený v terapii metastatického kolorektálneho karcinómu. Od vtedy sa jeho indikačné pole značne rozšírilo. Ako jedno z prvých cielených terapií, ktorá priamo ovplyvňovala mikroenvironment nádoru, predstavovalo pridanie bevacizumabu k štandardnej terapii nové možnosti efektívnej terapie aj pre pacientov, ktorí nedosahovali pri štandardnej terapii dostatočné výsledky. Od roku 1997, bolo v klinických štúdiách liečených viac ako 37 000 pacientov v rôznych indikáciách. (26)

Od kedy bol zavedený bevacizumab do praxe, boli schválené ďalšie VEGF inhibítory no bevacizumab si naďalej drží prvenstvo. Je to hlavne kvôli širokému záberu indikácií a kvôli skúsenostiam a dostatočným informáciám. Okrem metastatického kolorektálneho karcinómu sa ďalej používa v kombinačnej terapii s paklitaxelom a je indikovaný v liečbe metastatického karcinómu prsníka, a ak iná metóda nie je účinná tak aj v kombinácii s kapecitabínom v rovnakej indikácii. Medzi ďalšie indikácie patrí neresekovaný pokročilý, metastatický

a recidivujúci nemalobunkový karcinóm pľúc, kde sa uplatňuje kombinácia bevacizumabu spolu s cisplatinou alebo s erlotinibom. (25)

2.5.2.3 Farmakokinetika

Bevacizumab sa podáva vnútro žilne (i.v.) vo forme infúzií v dávkovom rozmedzí 1-20 mg/kg v časovom intervale 30-90 minút. Pri tomto rozmedzí sa dosahuje linearita dávky, pomalá klírens, konštantný distribučný objem s limitovanou extravaskulárnou distribúciou a stály eliminačný polčas. Klírens a centrálny distribučný objem dosahujú hodnoty 8,6 ml/h a 2678 ml u pacienta s váhou 70 kg. Tieto hodnoty sa zvyšujú s narastajúcou telesnou hmotnosťou a sú vyššie v mužskej populácii. Znižovanie hodnoty klírnsu ovplyvňuje aj zvýšený albumín a znížená koncentrácia alkalickéj fosfatázy (ALP). Pri lineárnom dávkovaní je hodnota eliminačného polčasu 19,6 dní, táto hodnota môže byť nižšia u žien (18 dní) a vyššia u mužov (20 dní). (27) Hodnota maximálnej koncentrácie je v priemere 426,0 µg/ml. Táto hodnota je o približne 14 % nižšia u mužov, naopak vyššia hmotnosť a interferón alfa túto hodnotu zvyšujú. Minimálna koncentrácia bevacizumabu je v priemere 165,0 µg/ml. Zvýšená hmotnosť a interferón alfa túto hodnotu o približne 18% a 26%. U mužského pohlavia pozorujeme zníženie hodnoty koncentrácie o približne 13%. (28)

Klinické štúdie skúmajúce podávanie bevacizumabu u detí vo veku do 3 rokov ukazujú, že je monoklonálna protilátka dobre tolerovaná a pokladá sa za bezpečnú voľbu u detí s nádormi centrálnej nervovej sústavy. Vzhľadom na rozdiely v stavbe tela, funkcií orgánov a to hlavne pečene a obličiek medzi pediatrikou a dospelou populáciou musí byť prispôbené dávkovanie. Počas štúdie bola deťom podávaná dávka 10 mg/kg každé 2 týždne, celkovo bolo podaných 10 cyklov. Koncentrácia pri takomto dávkovom intervale je relatívne stabilná. Hodnota maximálnej koncentrácie je 149 ± 13 µg/ml a hodnota minimálnej koncentrácie je 127 ± 29 µg/ml. Eliminačný polčas bevacizumabu v pediatickej populácii je v rozmedzí 11,8-12,2 dní. V pediatickej populácii klesá aj hodnota plazmatickej klírnsu. (29) Hodnoty farmakokinetických hodnôt sú zhrnuté v tabuľke č.2.

Tabuľka 2 Farmakokinetické parametre

	Dospelá populácia	Pediatická populácia
C _{max}	426,0 µg/ml	149 ± 13 µg/ml
C _{min}	165,0 µg/ml	127 ± 29 µg/ml
T _{1/2}	18-20 dní	11,8-12,2 dní
Cl	8,6 ml/h	
Vd	2678 ml	

C_{max}- maximálna koncentrácia, c_{min}- minimálna koncentrácia, T_{1/2}- eliminačný polčas, Cl- klírens, Vd- distribučný objem

2.5.2.4 Interakcie/kontraindikácie

Vzhľadom na nežiadúce účinky bevacizumabu ako sú perforácie GITu, krvácavé stavy a pomalé hojenie rán, sa užívanie tejto monoklonálnej protilátky neodporúča u skupiny pacientov s ochorením zrážanlivosti krvi, hemoptýzou, cievnou mozgovou príhodou a perforáciami GITu v zdravotnom zázname. Medzi ďalšie kontraindikácie patria závažné kardiovaskulárne stavy ako sú hypertenzia, ischemická choroba srdečná, srdcové zlyhávanie a ďalšie. (30) Pacienti vo veku nad 65 rokov, s neskorším vekom diagnózy, čiernej rasy a komorbiditami patria tiež do skupiny, ktorej sa užívanie bevacizumabu neodporúča z dôvodu zvýšeného výskytu kontraindikácii. (30)

Keďže jednou z nežiadúcich účinkov VEGF sú krvácavé stavy, pacienti užívajúci koagulačnú terapiu sú otázky. Niektoré klinické štúdie ukazujú zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania pri užívaní bevacizumabu v kombinácii s antikoagulačnou liečbou. Vo všeobecnosti sa verí, že ak pacient antikoagulačnú liečbu vyžaduje, užíva ju v bežných terapeutických dávkach a jeho stav je pravidelne monitorovaný je táto kombinácia možná. (31)

Pacienti liečení kombinačnou terapiou zloženou z bevacizumabu a chemoterapie založenej na báze platiny alebo taxánov mali zvýšené riziko vzniku závažnej a febrilnej neutropénie. Ďalej bola pri tejto kombinácii pozorovaná mikroangiopatická hemolytická anémia charakteristická rozpadom erytrocytov. Ide o reverzibilné stavy a po vysadení liečby sa vrátili do normálu. (32)

2.5.2.5 Znášateľnosť/bezpečnosť

Informácie o bezpečnosti užívania bevacizumabu u tehotných žien nie sú dostatočné. Štúdie vykonané na zvieratách, počas ktorých boli zvieratám intravenózne podávané 12-násobné dávky bevacizumabu ako je odporúčaná dávka, ukazujú embryotoxicitu a skeletálne malformácie. Preto sa neodporúča podávanie monoklonálnej protilátky počas tehotenstva. Štúdia zaoberajúca sa pozorovaním intraviteálneho podávania u tehotných žien popisuje 4 prípady. Vo všetkých prípadoch boli ženy vystavené podávaniu bevacizumabu do sklovca oka v prvom trimestri tehotenstva. Sú popísané prípady intraviteálneho podávania bevacizumabu u tehotných žien. V troch prípadoch neboli pozorované žiadne nežiadúce účinky a došlo k spontánnemu pôrodu zdravých novorodencov. V jednom prípade sa v 29. týždni tehotenstva objavila preeklampsia a bolo nutné vykonanie intubácie kojenca. (33)

Iné štúdie popisujú prípady piatich žien, ktorým bol bevacizumab podávaný intraviteálne. V troch prípadoch sa narodili zdravé deti a v dvoch prípadoch došlo k potratu. (34) Neexistuje dostatok informácií aby sme mohli povedať, že je užívanie bevacizumabu počas tehotenstva bezpečné a preto je nutné každý prípad zvážiť osobitne. (35) Bevacizumab môže mať taktiež nepriaznivý vplyv na fertilitu žien. (32)

2.5.2.6 Nežiadúce účinky

Medzi najzávažnejšie nežiadúce účinky bevacizumabu patria gastrointestinálne perforácie a fistuly, pomalé hojenie rán a krvácavosť. (32) Môžu sa objaviť aj kardiovaskulárne nežiadúce účinky ako je predĺženie QT intervalu, arytmie, arteriálna a venózna tromboembólia, a hypertenzia. (36) Zvýšený krvný tlak bol pozorovaný u približne 36% pacientov liečených bevacizumabom. U všetkých pacientov sa preto odporúča pravidelné monitorovanie krvného tlaku v pravidelných intervaloch 2-3 týždne. U tých, u ktorých sa rozvinul vysoký krvný tlak sa odporúča štandardná antihypertenzná farmakoterapia s pomalým titrovaním dávky pre lepšiu kontrolu. (37) Mechanizmus rozvoja vysokého krvného tlaku vychádza z mechanizmu účinku bevacizumabu. Inhibíciou VEGF receptorov dochádza k vazodilatácii a postupnému rozvoju hypertenzie. (38)

Medzi ďalšie nekardiovaskulárne nežiadúce účinky patria proteinúria, nefrotický syndróm, únava, dysfónia, osteonekróza čeľuste a ďalšie. (39)

2.5.3 Cetuximab

2.5.3.1 Chemická štruktúra a mechanizmus účinku

Cetuximab je rekombinantná chimérická ľudská IgG1 monoklonálna protilátka, ktorá vykazuje vysokú afinitu k epidermálnemu receptoru rastového faktora (EGFR). Monoklonálna protilátka cetuximab je zložená zo štyroch polypeptidových reťazcov: dva identické ťažké reťazce zložené zo 449 aminokyselín a dva identické ľahké reťazce zložené z 214 aminokyselín navzájom spojené kovalentnými a non-kovalentnými väzbami. (40) Táto monoklonálna protilátka sa viaže na epidermálny rastový faktor prostredníctvom extracelulárnej domény a vykazuje k tomuto receptoru vyššiu afinitu ako endogénny ligand. Po naviazaní na extracelulárnu doménu dochádza k inhibícii fosforylácie a aktivácie receptora tyrozín-kinázy (41), čo vedie k zníženiu prenosu signálu sprostredkovaného mitogénom-aktivovanou tyrozín-kinázou (MAPK), fosfatidylinositol-3-kinázou (PI3K), Janusovou kinázou (Jak) a aktivátorom transkripcie (Stat). (42) Cetuximab indukuje protilátkami sprostredkovanú receptorovú dimerizáciu, internalizáciu a degradáciu čo vedie k down-regulácii EGF receptorov. (43) Cetuximabová anti-tumorová aktivita nepozostáva iba z down-regulácie a internalizácie EGFR, ďalej inhibuje angiogénu, tvorbu metastáz, určuje bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátok (ADCC), indukuje apoptózu a zvyšuje citlivosť nádorovej bunky na rádio- a chemoterapiu. (44)

EGFR je tyrosin-kinázový receptor, ktorý patrí do skupiny HER receptorov a môžeme ho označiť aj ako HER1 alebo ErbB1 receptor. Tento receptor je kľúčový v regulácii bunkového cyklu, proliferácie a diferenciácie buniek. Ide o transmembránový glykoproteín zložený z extracelulárnej domény, na ktorú sa viaže ligand; transmembránovej časti a intracelulárnej tyrosin-kinázovej domény. (45), (46) Extracelulárna doména viaže rôzne ligandy, napr. EGF, TGF- α , amphiregulin. Po väzbe ligandu dochádza k dimerizácii receptora s iným EGFR rovnakej skupiny receptorov alebo s EGFR z inej skupiny a hovoríme buď o homodimerizácii alebo heterodimerizácii. (47) Dimerizáciou sa aktivuje intracelulárna tyrosín-kináza a dochádza k autofosforylácii a iniciácii kaskády vnútrobunkových pochodov. Jedným z aktivovaných signálnych pochodov je Ras-Raf-MAPK systém, ktorý ďalej aktivuje MAPK, ERK1 a ERK2. ERK1 a ERK2 regulujú bunkové delenie, migráciu, adhéziu, prežitie a mutáciu. (48) Ďalším vnútrobunkovým pochodom je aktivácia PI3K, ktorá je zodpovedná za reguláciu biologických procesov, ako rast a delenie bunky, a apoptóza bunky. (49) Ďalším cieľom je stresom aktivovaná proteínová kináza C a Janusova kináza, ktoré aktivujú bunkové odpovede ako delenie bunky, motilitu, inváziu, adhéziu, bunkové opravy a prežitie bunky. (50) EGFR sa nachádza na povrchu zdravých aj malígnych epiteliálnych bunkách a hrá dôležitú úlohu vo vývoji nádoru. Ak dôjde k mutácii génu pre EGFR dochádza k nekontrolovateľnému deleniu, tvorbe metastáz, angiogéne a inhibícii apoptózy (51). Najčastejšou zmenou EGFR pozorovanou v nádorových bunkách je nadpriemerná expresia receptorov na povrchu bunky, čo môže viesť k na ligande-nezávislej dimerizácii receptorov. Nadmerná expresia tohto typu receptora je pozorovaná u rakoviny prsníka, rakoviny pľúc, glioblastomu, rakoviny močového mechúra, u rakoviny hlavy a krku, kolorektálneho karcinómu a karcinómu vaječníkov a prostaty. (52) Podiel prítomnosti nadmernej expresie EGFR u rôznych typov nádorov si ukážeme v tabuľke č.3.

Tabuľka 3, Podiel prítomnosti nadmernej expresie EGFR u rôznych typov nádorov (52)

Typ rakoviny	Prítomnosť EGFR expresie
Hlava a krk	90-100%
Prsníka	91%
Obličky	90%
Hrubé črevo	89%
Kfčok matrice	85%
NSCLC	80%
Vaječník	77%
Močový mechúr	72%
Gliom	63%
Prostata	47%

2.5.3.2 Indikácie

Jednou z hlavných indikácií cetuximabu je metastatický karcinóm hrubého čreva s nezmutovaným typom génov RAS s expresiou receptora pre epidermálny rastový faktor. Pred začiatkom terapie je nutné dokázať prítomnosť daného génu. V danej indikácii je cetuximab liekom prvej voľby a to buď samostatne alebo v kombinácii s chemoterapiou. Druhou najčastejšou indikáciou je lokálny skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku. Ide o najčastejší typ nádoru hlavy a krku, ktorý sa preukáže až v 90% prípadov. Podáva sa v kombinácii s rádioterapiou. Nasadí sa týždeň pred plánovanou rádioterapiou a vysadí sa až po skončení liečby. U pacientov v pokročilom štádiu sa používa v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. (42)

2.5.3.3 Farmakokinetika

Terapeutická dávka cetuximabu sa pohybuje v rozmedzí 200-400 mg/m². Jednotlivé farmakokinetické hodnoty sa budú líšiť v závislosti od dávkovacej schémy. Najčastejšie sa podáva iniciálna dávka 400mg/m² vo forme i.v. infúzie a nasleduje pokračovacia dávka 250 mg/m² raz týždenne v troch cykloch. (53) (54) Pri tomto dávkovaní sa koncentrácia v sére ustálila na hodnote maximálnej koncentrácie v rozmedzí 158-228,9 µg/ml (54) a hodnoty minimálnej koncentrácie sa pohybovali v rozmedzí 41,3-55,4 µg/ml. (55) Klírens sa ustálil na hodnote 30,4 ml/h na m² plochy povrchu tela a priemerný distribučný objem sa pohyboval v rozmedzí 2,4-3,1 l/m² s priemernou hodnotou 2,86 l/m². Eliminačný polčas cetuximabu je pomerne dlhý, a to 76,4 až 137 hodín. (56) Hodnoty uvedené v tabuľke sú vzťahnuté na dávkovanie popísané vyššie.

Monoklonálna protilátka cetuximab sa používa aj v terapii pediatrických pacientov s refraktérnym solídnym nádorom v kombinácii s irinotekanom. Klinická štúdia, v ktorej sa skúmala bezpečnosť cetuximabu v pediatrickej populácii, popisuje postupné navyšovanie dávkovania s počiatkovou dávkou 75 mg/m², ďalej 150 mg/m² až 250 mg/m². S postupným navyšovaním dávky klesala klírens cetuximabu z hodnoty 0,057 l/h pri dávke 75 mg/m² na 0,015 l/h na m² plochy povrchu tela pri dávke 250 mg/m². Priemerná hodnota distribučného objemu je 2 l/m². (57) Ostatné hodnoty, ako je minimálna a maximálna koncentrácia a eliminačný polčas, zistené u pediatrických pacientov boli porovnateľné s dospelou populáciou. (55) Súhrn hodnôt farmakinetických parametrov je uvedený v tabuľke č.4.

Tabuľka 4, Farmakokinetické parametre

	Dospelá populácia	Pediatrická populácia
C _{max}	158-228,9 µg/ml	~µg/ml
C _{min}	41,3-55,4 µg/ml	~µg/ml
T _{1/2}	76,4-137 h	~h
Cl	30,4 ml/h	15,0 ml/h
Vd	2,4-3,1 l/ m ²	2 l/ m ²

C_{max} -maximálna koncentrácia, C_{min} – minimálna koncentrácia, T_{1/2} – eliminačný polčas, Cl- klírens, Vd- distribučný objem

2.5.3.4 Interakcie/kontraindikácie

Jednou zo skupín pacientov, ktorá je kontraindikovaná v používaní cetuximabu, sú pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom s mutovanými génmi RAS. Cetuximab ale aj iné monoklonálne protilátky ako napríklad panitumumab sú účinné iba u pacientov bez mutácií v génoch KRAS a NRAS. (58) Keďže jedným z nežiadúcich účinkov cetuximabu je intersticiálna pľúcna choroba, neodporúča sa jeho užívanie pacientom s poruchami dýchacej sústavy v anamnéze. (59) Medzi ďalšie kontraindikácie spojené s nežiadúcimi účinkami cetuximabu, kedy by mohlo dôjsť k potencióálnemu zhoršeniu týchto stavov sú hypomagnezémia, neutropénia, ochorenia kardiovaskulárneho systému a poruchy oka. (55) Renálna porucha neovplyvňuje klírens cetuximabu a jeho užívanie nepredstavuje riziko. (53)

Pri kombinácii cetuximabu a chemoterapie založenej na báze platiny je pozorovaný zvýšený výskyt nežiadúcich účinkov ako sú leukopénia a neutrocytopenia. To môže ďalej zvyšovať riziko vzniku infekcie, zápalu pľúc a sepsu. V kombinácii cetuximabu a chemoterapie zloženej z oxaliplatinu, leucovorinu a fluorouracilu bol pozorovaný zvýšený výskyt kožných prejavov, ochorení GITu a myelotoxicity v porovnaní so skupinou užívajúcou chemoterapiu samotnú. (60) V kombinácii s fluoropyridínmi bol pozorovaný zvýšený výskyt ischemickej choroby srdce a infarktu myokardu. Závažné hnačkové stavy sa môžu objaviť v kombinácii cetuximabu s oxaliplatinou a kapecitabínom. (55)

2.5.3.5 Znášanlivosť/bezpečnosť

Nežiadúce účinky spojené s užívaním cetuximabu sú vo väčšine prípadov strednej závažnosti. Reakcie spojené s infúziou môžu predstavovať pre pacientov závažnejší stav a vzácne môže mať fatálny účinok. (61) Hematotoxicita vyššej závažnosti boli vzácne, prebiehali nekomplikované a išlo o reverzibilný stav. (57) Štúdie, ktoré porovnávali pacientov s normálnou a zníženou funkciou renálnej funkcie ukazujú, že farmakokinetické parametre boli porovnateľné u oboch skupín. Cetuximab môže byť bezpečne použitý u pacientov s hemodialýzou. (53) Vo všeobecnosti platí, že cetuximab je dobre tolerovaný či už ako monoterapia alebo v kombinácii so štandardnou chemoterapiou. (62) Klinické štúdie vykonané na zvieratách ukazujú možný prechod cetuximabu cez placentárnu membránu. Znamky teratogenity neboli pozorované aj keď sa EGFR podieľa na vývoji plodu. V závislosti na dávkovaní bol pozorovaný zvýšený výskyt abortu. Užívanie cetuximabu u tehotných žien sa odporúča len v prípade, že benefit liečby pre matku prevyšuje nad rizikom pre plod. Vylučovanie cetuximabu do materského mlieka nie je známe. (55)

2.5.3.6 Nežiadúce účinky

Najčastejším nežiadúcim účinkom cetuximabu sú dermatologické prejavy. Až v 90% pacientov užívajúcich cetuximab samostatne sa v prvých 2-3 týždňoch od začiatku terapie prejaví aknózna forma výrazky alebo makropapulózna forma spojená s pľuzgiermi. (62) Medzi

ďalšie nežiadúce účinky patria precitlivenosť, reakcie spojené s infúziou, kardiopulmonárna zástava, sepsa, zlyhanie obličiek a intersticiálna pľúcna choroba. (63) Reakcie spojené s infúziou závažnej formy sa vyskytujú približne v 3% prípadov. Reakcie strednej závažnosti sú pozorované v približne 19% prípadov. Najčastejšie sa objavujú pri prvej infúzii no nie je to pravidlo. U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť po viacerých infúziách. Je preto nutné pozorovať vitálne funkcie pacienta, prvotnými znakmi reakcie spojenej s infúziou patria zmeny dýchania, zástava dýchania, dýchavičnosť, tlak na hrudi, ale objavujú sa aj kardiovaskulárne problémy vrátane tachykadie, zmeny krvného tlaku, synkopa alebo zmätenosť. (61), (63) Ďalším nežiadúcim účinkom, ktorý je pomerne bežný u pacientov užívajúcich cetuximab je narušenie elektrolytovej rovnováhy. Postupné klesanie magnézia v krvnom sére spôsobuje závažnú hypomagnezémiu. Tento stav je reverzibilný a po vysadení cetuximabu sa vracia na normálne hladiny. (55), (64) Ďalej sa môže vyskytovať hnačka, bolesti v podbrušku, zníženie hmotnosti, zápcha, zvracanie, horúčka, leukopénia, dehydratácia a bolesti hlavy. (65), (44), (54)

2.5.4 Alemtuzumab

2.5.4.1 Chemická štruktúra a mechanizmus účinku

Alemtuzumab je rekombinantná ľudská monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá sa priamo viaže na CD52 proteín. CD52 je glykoproteínovým markerom prezentovaným na povrchu T- a B-lymfocytov, monocytov, eosinofilov, makrofágov a ďalších bunkách kostnej drene. (66) Fyziologická funkcia tejto molekuly je zatiaľ neznáma, pretože nie sme schopní replikovať dáta za tvrdením, že molekula CD52 je prítomná vo vysokej hustote na povrchu regulačných T-lymfocytoch, ktoré pôsobia prostredníctvom interakcie rozpustného CD52 so Siglec-10. (67) Alemtuzumab bol vyrobený na Univerzite Cambridge, na Fakulte patológie v 80. rokoch 20. storočia. Je prvou monoklonálnou protilátkou, ktorá bola terapeuticky využitá u ľudí a prvá protilátka, ktorá bola humanizovaná Greg Winterovou technológiou. (68) Alemtuzumab bol pôvodne indikovaný po transplantácii orgánov, ako prevencia reakcie štepu proti hostiteľovi (69) a následne v terapii lymfoidných malignít. (70) V roku 1991 bol zavedený do terapie sklerózy multiplex so sekundárne progresívnym typom. (71). Hoci jedna infúzia alemtuzumabu (100 mg počas 5 dní) radikálne znížila recidívy a tvorbu nových lézií na snímkach magnetickou rezonanciou (MRI) u prvých 36 pacientov, dokonca aj 7 rokov po podaní, nedokázala zabrániť progresii postihnutia a atrofii mozgu. Retrospektívne sa domnievame, že to predstavuje dôkaz buď toho, že sekundárne progresívna skleróza multiplex je vyvolaná neurodegeneráciou, a nie zápalom, alebo že zápal je zachytený v centrálnom nervovom systéme za uzavretou hematoencefalickou bariérou, a preto je pre alemtuzumab neprístupný (72) Klinické štúdie preukázali významný účinok na mieru relapsov, navyše ukazujú pozitívny vplyv na výsledok v oblasti dlhodobej invalidity. Vďaka tomu je teraz schválený na použitie v 49 krajinách sveta. Jeho primárnou indikáciou je relaps-remitujúca SM, buď ako liečba prvej alebo druhej línie, hoci v malom počte krajín bola obmedzená na pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na dve alebo viac zavedených chorobu-modifikujúcich terapií. (73)

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka namierená proti bunkovému povrchovému proteínu CD52 (74). Funkcia tejto molekuly je do značnej miery neznáma, hoci sa predpokladá, že prispieva k aktivácii T buniek (75), migrácii (76) a indukcii regulačných T buniek (76) CD52 je prítomný predovšetkým na bunkovom povrchu lymfocytov, ale v nižších hladinách aj na monocytoch, makrofágoch, eozinofiloch a NK bunkách. Epitelové bunky nadsemenníka, vas deferens a semenných vačkov tiež exprimujú CD52 v nízkych hladinách. (77), (78) Avšak kriticky dôležité je, že nedostatok expresie CD52 na hematopoetických prekursoroch získaných z kostnej drene umožňuje rekonštitúciu lymfocytov po liečbe a návrat imunitnej kompetencie. (79) Liečba alemtuzumabom vedie k rýchlemu a výraznému zníženiu periférnych lymfocytov v dôsledku bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátok (80), cytolýzy závislej od komplementu a indukcie apoptózy (81) s následnou prospešnou rekonštitúciou imunitného systému (82). K repopulácii dochádza prostredníctvom dvoch mechanizmov: proliferácia zrelých lymfocytov, ktoré unikajú delícii („homeostatická proliferácia“) a prostredníctvom repopulácie kostnej drene/týmu.

2.5.4.2 Indikácie

Humanizovaná monoklonálna protilátka alemtuzumab je v Európskej únii schválená pre liečbu dospelých pacientov s aktívnou formou relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy. (83) Ďalej je indikovaný u dospelých pacientov s aktívnou formou SM, ktorý absolvoval celý liečebný cyklus aspoň jedným z liekov modifikujúcich ochorenie. Ďalej je užívanie alemtuzumabu indikované u pacientov s rapídne sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou SM, ktorá je charakterizovaná aspoň 2 a viac invalidizujúcimi relapsami v priebehu jedného

roka. (84) V USA sa v indikácii pre alemtuzumab uvádza, že by mal byť vo všeobecnosti vyhradený pre pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na dve alebo viac terapií modifikujúcich ochorenie. (83)

2.5.4.3 Nežiadúce účinky

Ako aj u predošlých monoklonálnych protilátok aj u alemtuzumabu je jednou z nežiadúcich účinkov reakcia spojená s infúziou. Prejavuje sa najčastejšie do dvoch hodín od začiatku infúzie a to bolesťou hlavy, nauzeou, horúčkou, môže sa objaviť bradykardia a hypotenzia. Po podaní intravenózneho methylprednisolu ako premedikácie pred infúziou alemtuzumabu, tieto sa prejavy sa významne znižujú (85) Pri užívaní alemtuzumabu sa ďalej objavuje vyšší výskyt infekcií a to hlavne infekcie dýchacích ciest a močovej sústavy (86) Ďalej sa môže rozvinúť herpetická infekcia, častejšie spôsobená herpes simplex vírusom. Ide o infekcie strednej až nízkej závažnosti. (87) Najdôležitejším a najbežnejším nežiadúcim účinkom u pacientov užívajúcich alemtuzumab je rozvoj sekundárnej autoimunity. Môže sa prejavovať až do piatich rokov po ukončení liečby. Autoimunitné ochorenie štítnej žľazy, Gravesova choroba, sa rozvinie u približne jednej tretiny pacientov. Je to spôsobené produkciou protilátok proti receptorom štítnej žľazy. (88) Nie je jasný dôvod, prečo sa tvoria protilátky práve proti receptorom thyroidnej žľazy. Istú rolu môžu hrať genetické faktory a dedičnosť. Pri liečbe alemtuzumabom sa preto odporúča monitorovanie thyroidnej funkcie. Ďalej bola popísaná idiopatická trombocytopenická purpura a autoimunitné ochorenia obličiek. Vzácné sa môže objaviť neutropénia, hemolytická anémia, vitiligo, alopecia a zápal pľúc. (72)

2.5.4.4 Farmakokinetika

Alemtuzumab sa podáva vo forme roztoku buď intravenózne alebo subkutánne. Odporúčaná dávka závisí na indikácii pacienta. U remitujúcej-relapsujúcej SM je počiatočná dávka 12 mg/deň intravenózne po dobu 5 po sebe nasledujúcich dní a druhý cyklus pokračuje po 12-tich mesiacoch s dávkou 12 mg/deň po dobu 3 po sebe nasledujúcich dňoch. (89) Maximálna koncentrácia pri tomto dávkovaní je 3014 ng/ml. Biodostupnosť alemtuzumabu po subkutánnom podaní je približne 47%. Subkutánne podávanie je výhodné v tom, že je menší výskyt reakcií spojených s infúziou a je to pre pacientov pohodlnejšie. (90) Odporúčane dávkovanie je 1,2 a 3 mg/kg a maximálna koncentrácia sa dosiahne po 48 hodinách. Alemtuzumab neprestupuje cez bunečné membrány a jeho distribučný objem u pacientov s SM je 14,1 l. (84). Eliminačný polčas u pacientov s RRMS je v priemere 4-5 dní, ale nízke dávky boli v sére namerané aj po 30 dňoch od ukončenia liečebného cyklu. (84) Alemtuzumab sa používa aj v pediatrickej populácii ako súčasť liečebného režimu pre alogénnu transplantáciu hematopoetických buniek. Dávkovanie u detí je vzťahované na hmotnosť. Ide o dávku 1 mg/kg rozdelenú do piatich po sebe nasledujúcich dní. Maximálna koncentrácia alemtuzumabu v pediatrickej populácii je 2390 ng/ml. Eliminačný polčas je 5,2 dní (91) Hodnota klírens je 0,038 L/h. (92) Súhrn hodnôt farmakokinetických parametrov je uvedený v tabuľke č.5.

Tabuľka 5, Farmakokinetické parametre

	Dospelá populácia	Pediatrická populácia
C _{max}	3014 ng/ml	2390 ng/ml
C _{min}		
T _{1/2}	4-5 dní	5,2 dní
Cl		0,038 l/h
Vd	14,1 l	

*C_{max}- maximálna koncentrácia, T_{1/2}- eliminačný polčas, C_{max}180- maximálna koncentrácia po 180 dňoch, c_{min}180- minimálna koncentrácia po 180 dňoch, AUC- plocha pod krivkou

2.5.4.5 Interakcie/kontraindikácia

Keďže u pacientov s potlačenou SM je výskyt závažných nežiadúcich účinkov častejší, užívanie alemtuzumabu sa neodporúča u pacientov s neaktívnym ochorením alebo u stabilizovaných pacientov. (72) Sekundárna autoimunita, ktorá sa môže rozvinúť pri liečbe alemtuzumabom, predstavuje kontraindikáciu pre pacientov a autoimunitnou trombocytopenickou purpurou, ochorením štítnej žľazy a ďalšími súbežnými autoimunitnými ochoreniami. (93) Ďalej sú kontraindikovaný pacienti ktorí majú precitlivosť na liečivo, sú infikovaný vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo majú inú závažnú aktívnu infekciu. Pacienti s neliečeným vysokým krvným tlakom, cievnu mozgovou príhodou, angínou pectoris a infarktomyokardu v anamnéze tiež predstavujú skupinu nevhodnú pre užívanie alemtuzumabu. (84)

Štúdie sledujúce liekové interakcie alemtuzumabu neboli vykonané. Ak boli pacienti v predchádzajúcom liečebnom cykle liečení interferónom alebo glatiramer acetátom, musia túto liečbu ukončiť aspoň 28 dní pred začiatkom liečby alemtuzumabom. (84)

2.5.4.6 Znášateľnosť/ bezpečnosť

Bezpečnostný profil alemtuzumabu je komplexný a vyžaduje si blízke monitorovanie. Paradoxne najviac ohrození závažnými nežiadúcimi účinkami sú pacienti s potlačenou alebo stabilizovanou sklerózou multiplex. Preto sa užívanie alemtuzumabu odporúča práve pacientom s aktívnou formou SM, ktorí boli poučení o možných rizikách a pomere tohto rizika a benefitu a ktorí budú dodržiavať program monitorovania bezpečnosti. (72) Klinické štúdie ukazujú, že alemtuzumab výrazne znižuje mieru relapsov a redukuje mieru zdravotného postihnutia v porovnaní s inými chorobu modifikujúcimi liečivami (94), (86)

Užívanie alemtuzumabu počas tehotenstva nie je odporúčané. Ukazuje sa ale, že ak dôjde k otehotneniu 4 a viac mesiacov od poslednej infúzie je toto tehotenstvo bezpečné. (95) Pacientky by ale mali byť podrobne monitorované na prípadný rozvoj ochorenia štítnej žľazy. Štúdie vykonané na myšiach ukazujú prestup alemtuzumabu do materského mlieka. Preto sa dojčiacim ženám odporúča pri terapii alemtuzumabu dojčenie prerušiť. (72)

2.6 Vybrané indikácie biologickej liečby

Indikácie boli vybrané na základe relevantnosti k vybraným biologickým liečivám a početnosti výskytu v Českej republike a vo svete. Vybrané indikácie postihujú vysoké percento obyvateľstva a preto sme sa rozhodli pre ich priblíženie.

2.6.1 Metastatický karcinóm prsníka

2.6.1.1 Definícia

Rakovina prsníka je najčastejším typom rakoviny postihujúca ženské pohlavie, a jedným z najčastejších dôvodov úmrtí následkom rakoviny celosvetovo. V českej republike je každý rok diagnostikovaných približne 4 500 nových prípadov rakoviny prsníkov a incidencia ochorenia stále narastá. Každoročne zomrie na následky nádoru prsníka viac ako 2000 žien v Českej republike. (96) Manažment ochorenia sa odvíja od štádia ochorenia a od typu nádoru. Najčastejšie ide o ženy vo vyššom veku po menopauze, ale postihuje aj mladé ženy po pôrode, ktoré neužívajú hormonálnu antikoncepciu. (97) V štúdií vykonanej na 13 114 českých ženách sa zistil vyšší výskyt rakoviny prsníka u žien, ktoré pravidelne konzumovali alkohol, u žien s rakovinou prsníka v rodinnej anamnéze, a u žien s obezitou po menopauze. Naopak nižšie riziko sa ukazovalo u žien s obezitou pred menopauzou. Vplyv fajčenia na rozvoj karcinómu prsníka ostáva nejasný. Rola hormonálnych a gynekologických faktorov ostáva taktiež nejasná. Štúdie ukazujú nekonzistentné výsledky, aj keď môžeme povedať, že ženy užívajúce substitučnú hormonálnu terapiu a hormonálnu antikoncepciu majú nižšie riziko rozvoja karcinómu prsníka alebo je u nich pozorovaný nástup v neskoršom veku. (96)

2.6.1.2 Patológia

Podľa pôvodu rozlišujeme karcinóm prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR), HER2-pozitívny karcinóm, triple-negatívny karcinóm prsníka. HR-pozitívny typ nádoru tvorí približne 80% zo všetkých typov rakoviny prsníka (98). Znamená to, že rast nádorových buniek je odpoveďou na estrogén alebo na progesterón. U nádorov ktoré sú HR-pozitívne je vyššia pravdepodobnosť, že budú reagovať na hormonálnu terapiu. Ak majú nádorové bunky prsníka zvýšené hladiny HER2 proteínu hovoríme o HER2-pozitívnom karcinóme. (99) Ide o mimoriadne agresívny typ karcinómu a predstavuje približne 15% prípadov rakoviny prsníka. Pokiaľ sa karcinóm nelieči, je spojený s rýchlejšim postupom ochorenia a nižšou šancou na prežitie v porovnaní s HER2-negatívnym karcinómom prsníka. (100) Triple-negatívny karcinóm prsníka nemá zvýšené hladiny HER2 proteínov, a nemá prítomné estrogénové a progesterónové receptory. Tento typ predstavuje približne 10-20% všetkých prípadov rakoviny prsníka. (98) Mechanizmus rozvoja triple-negatívneho karcinómu je neznámy a preto sú obmedzené možnosti terapie. Približne u 1 z 5 žien s triple-negatívnym typom nádoru nájdeme PD-L1 proteín (Programmed death-ligand 1). PD-L1 je transmembránový proteín, ktorý slúži na potláčanie imunitného systému. Ak ho produkuje nádorová bunka, stáva sa pre imunitný systém neviditeľnou. PD-L1 môže slúžiť aj ako diagnostický biomarker na stanovenie predikcie odpovede na liečbu a prognózu ochorenia. (101) Viaceré nádory prsníka asociované s BRCA1 génom sú triple-negatívne a sú často liečené chirurgickým zákrokom, chemoterapiou a rádioterapiou. (98)

2.6.1.3 Príznaky

Pri vyšetrení prsníkov sa zameriavame na rizikové príznaky karcinómu prsníka medzi ktoré patria vtiahnuté bradavky, vtiahnutá koža na prsníku, rezistencia v prsníku a v axile alebo

supraklavikule, sekrét z bradaviek, začervenaná koža prsníka, ekzém v oblasti bradavky. (97)

2.6.1.4 Stratégia

Najdôležitejšiu rolu v diagnostike rakoviny prsníka je samovyšetrenie a pravidelné prehliadky u gynekológa. U žien nad 40 rokov sa odporúča mamografia ako súčasť prevencie. Pri diagnostike vzdialených metastáz sa využíva CT vyšetrenie, ktoré môže odhaliť aj infiltráciu tumoru do hrudnej kosti. (102)

2.6.1.5 Farmakoterapia

Pred zahájením terapie je nutné určiť podtyp karcinómu prsníka, rozsah ochorenia, predpokladanú citlivosť k liečbe, pomer benefitu a rizika spojeného s liečbou, celkový stav pacienta, komorbiditách a preferencie pacienta. Pri terapii karcinómu prsníka rozlišuje dva základné typy a to je neoadjuvantná a adjuvantná terapia. Ak ide o pacientky s nádormi s nízkymi alebo negatívnymi estrogénovými a progesteronovými receptormi, nádormi s vysokým Ki-67, alebo nádormi s prítomným HER2+ je vhodná neoadjuvantná chemoterapia. U takýchto pacientiek môžeme očakávať vysokú citlivosť a dobrú odpoveď na chemoterapiu. Chemoterapia by mala byť založená na sekvenčnom podaní antracyklínov a taxanov. V prípade, že by antracyklíny nemohli byť podávané, môže sa zvoliť kombinácia karboplatiny a taxánu. U pacientok s triple negatívnym karcinómom prs sa môže podávať antracyklín v kombinácii s platinovým derivátom taxánu a to v závislosti na odpovedi na iníciaľne cykly chemoterapie. Odporúča sa najmenej 6 cyklov chemoterapie v rozmedzí 4 až 6 mesiacov.

Adjuvantná chemoterapia by mala byť zväzovaná u triple negatívneho nádoru, HER2 pozitívneho nádoru a nádoru luminálneho typu. Adjuvantná terapia by mala byť započatá do 3-6 týždňov po operačnom výkone. Ak prsný nádor postihuje 4 a viac lymfatických uzlín podávajú sa antracyklíny, prípadne kombinácia cyklofosfamidu, metotrexátu a 5-fluorouracilu. U HER2 negatívnych nádorov nie je podanie chemoterapie nevyhnutné. Závisí to od rozsahu postihnutia prsníka a axilu a od biologického správania tumoru, ako je napríklad expresia steroidných receptorov. Ak ide o malý rozsah ochorenia odporúča sa podať iba 4 cykly chemoterapie. Ak je rozsah nádoru väčší môžeme zvažovať prídanie taxánu. Prídanie taxánu zvyšuje účinok chemoterapie bez ohľadu na veľkosti nádora, vek pacientky či expresi estrogénových receptorov. Najčastejšie kombinácie cytostatík sú uvedené v tabuľke č.6

Tabuľka č.6 Liečebné režimy

Kombinácia	Dĺžka režimu
doxorubicín, cyklofosfamid, paklitaxel	4 cykly á 21 dní
adriamycín, cyklofosfamid, docetaxel	4 cykly á 21 dní
docetaxel, doxorubicin, cyklofosfamid	6 cyklov á 21 dní
docetaxel, cyklofosfamid	4 cykly á 21 dní

Biologická liečba

Vo vyšších štádiách ochorenia pozostáva farmakoterapia rakoviny prsníka z kombinácie pertuzumabu, trastuzumabu a chemoterapie v prvej línii. Pertuzumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na HER2 extracelulárnu doménu II, a bráni tak dimerizácii HER2 s ďalšími HER receptormi a spolu s trastuzumabom umožňujú komplexnú signálnu blokádu. Trastuzumab je anti-HER2 monoklonálna protilátka, ktorá sa sa viaže na extracelulárnu doménu IV. HER2 a tým bráni jeho aktivácii. Po zavedení trastuzumabu do etrapie sa významne zvýšila miera prežitia. Druhou voľbou v terapii karcinómu prsníka je T-DM1. Ide o konjugát protilátky s liečivom, a jej podanie by malo byť zvažované u pacientov, ktorí majú za sebou terapiu trastuzumabom alebo pertuzumabom v kombinácii s chemoterapiou. T-DM1 kombinuje HER2-cielenie, ktoré poskytuje trastuzumab, a cytotoxickú aktivitu DM1 (derivát maytasinu), ktorý inhibuje mikrotubuly, a zasahuje bunky s nadmernou expresiou HER2. Význam bevacizumabu v terapii karcinómu prsníka zostáva kontroverzný. Štúdie ukazujú, že kombinácia bevacizumabu s chemoterapiou je dobre tolerovaná a podstatne zlepšuje odpoveď na terapiu a znižuje progresiu ochorenia, v porovnaní s chemoterapiou samotnou. Nie je jasné či predĺženie života a zníženie progresie nádoru bevacizumabom je dostatočne účinné v porovnaní so štandardnou terapiou. Na základe dostupných výsledkov môžeme zhrnúť, že bevacizumab je súčasťou komplexnej terapeutickú stratégie u pokročilého HER2-negatívneho metastatického nádoru prsníka. (103) Štúdia nákladovej efektivity vykonaná vo Francúzsku porovnávala náklady na terapiu medzi bevacizumabom v kombinácii s paklitaxelom a paklitaxelom samotným v prvej línii HER2-negatívneho metastatického karcinómu. Analýza ukazuje, že kombinácia bevacizumabu a paklitaxelu znižuje náklady na terapiu v porovnaní s terapiou založenou na paklitaxeli samotnom. (104) Aj napriek pokrokom v skríningu, diagnostike a liečbe rakoviny prsníka, sa u približne 12% pacientov vyvinie metastatické štádium, rakovina prsníka sa rozšíri do ďalších častí ľudského tela. Metastatická rakovina prsníka nemá veľmi pozitívnu prognózu s mierou prežitia 26% v 5 rokoch. Terapia môže zlepšiť a predĺžiť dĺžku života ale metastatická rakovina prsníka sa nedá vyliečiť. (103)

2.6.2 Nemalobunkový karcinóm pľúc

2.6.2.1 Definícia

Rakovina pľúc je druhým najčastejšie diagnostikovaným typom nádoru celosvetovo (105) a tretím najčastejšie diagnostikovaným nádorom v Európe. (106) V roku 2020 bolo diagnostikovaných približne 2 206 771 ľudí s rakovinou pľúc celosvetovo. Rakovinu pľúc rozdeľujeme do 2 základných skupín a to na malobunkový (SCLC) a nemalobunkový (NSCLC) karcinóm. (105) SCLC tvorí približne 15% pacientov a NSCLC 80% pacientov s karcinómom pľúc. (107) NSCLC má tri hlavné histologické podtypy a to adenokarcinóm, skvamocelulárny a veľkobunkový (nediferencovaný) karcinóm. Adenokarcinóm vzniká v bunkách, ktoré lemujú dýchacie cesty a produkujú hlien a tvorí približne 40% všetkých nádorov pľúc. Skvamocelulárny karcinóm taktiež vzniká v bunkách lemujúcich dýchacie cesty a najčastejšie je spôsobený fajčením. Tvorí približne 25-30 % všetkých karcinómov pľúc. Veľkobunkový karcinóm je najmenej častým typom a tvorí približne 10-15% všetkých karcinómov pľúc. (106) Najčastejšie je diagnostikovaný vo veku 55 – 85 rokov, no býva diagnostikovaný aj u pacientov od 35. roku života. Vďaka zavedeniu skríningu a zníženej spotrebe tabakových cigariet sa znížila mortalita pľúcneho nádoru o 48% u mužov a o 23% u žien. Aj napriek tomu je mortalita pomerne vysoká a je jednou z vedúcich príčin úmrtia celosvetovo. V roku 2020 zomrelo v dôsledku rakoviny pľúc približne 1,8 miliónov ľudí celosvetovo. (105) Miera prežitia pacientov závisí od štádia ochorenia. U pacientov

s lokalizovanou NSCLC, u ktorých nedošlo k rozšíreniu národu mimo pľúca je 5-ročná miera prežitia 63%. Ak došlo k rozšíreniu NSCLC do blízkych lymfatických uzlín 5-ročná miera prežitia klesá na približne 35%. Ak hovoríme o metastatickom štádiu rakoviny pľúc, 5-ročná miera prežitia predstavuje 7%. Treba ale brať do úvahy, že moderné prístupy v terapii ako je cielená terapie a imunoterapia umožňujú pacientom s metastatickým štádiom ochorenia dlhší život ako tomu bolo v minulosti. (105)

2.6.2.2 Patológia

Približne 90 % prípadov karcinómu pľúc je spôsobených fajčením, 10 – 15 % pracovnou expozíciou karcinogénom, 1 – 2 % sú dôsledkom znečistenia ovzdušia. V 10 – 30 % sa na vzniku karcinómu pľúc môžu podieľať nutričné faktory (108) V Európe je fajčenie zodpovedné za 90 % prípadov rakoviny pľúc u mužov a 80 % prípadov u žien. Pre vznik rakoviny pľúc je oveľa dôležitejší počet rokov než počet vyfajčených cigariet za deň; preto prestať fajčiť v každom veku, môže znížiť riziko vzniku rakoviny pľúc viac ako zníženie počtu cigariet vyfajčených za deň (106) Ak sa u fajčiara zdvojnásobí denná dávka cigariet, riziko bude dvojnásobné, ak sa zdvojnásobí počet rokov fajčenia, riziko bude päť až šesťnásobné. (108) Je preukázané, že expozícia cigaretovému dymu potencuje efekt mnohých iných karcinogénov. Typickým príkladom je znásobenie rizika vzniku karcinómu pľúc u fajčiarov s expozíciou azbestu, v porovnaní s nefajčiarmi exponovanými azbestu alebo s fajčiarmi bez expozície azbestu. Medzi ďalšie známe karcinogény v pracovnom prostredí patria napr. arzén a jeho zlúčeniny, radón, chróm, niklové zlúčeniny, vinylchlorid a polycyklické aromatické zlúčeniny. (109)

Na rozvoji pľúcneho nádoru sa podieľa viacero biomarkerov. Jedným z biomarkerov je receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR). EGFR gén je lokalizovaný na krátkom ramene chromozómu 7 v polohe 12. (110) Po naviazaní extracelulárneho ligandu na EGFR tyrosin-kinázový receptor dochádza k fosforylácii cytoplazmatickej tyrosin-kinázy a aktivácii intracelulárnych signálnych dráh, vrátane fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K/mTOR) a mitogénom aktivovaná protein-kináza (MAPK/RAS). Ich aktivácia vedie k proliferácii buniek, metastáze a k prevencii apoptózy bunky. (111) Nadmerná prítomnosť EGFR je popísaná približne u 62% nemalobunkového karcinómu pľúc, a jeho prítomnosť sa spája s chabou prognózou. Približne 10% pacientov s adenokarcinómom pľúc v Spojených štátoch a 30-50% pacientov vo východnej Ázii má pľúcny karcinóm spôsobený mutáciou EGFR. (112) Ďalším biomarkerom je kináza anaplastického lymfómu (ALK). ALK je tyrosin-kinázový receptor, ktorý prijíma vonkajšie signály a predáva ich ďalej do bunky. ALK gén pre bunecný receptor je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 2 v polohe 23. (113) ALK má význam pre vývoj a funkciu nervového systému. Pri delení bunky môže dôjsť k presunu časti DNA na iné miesto chromozómu, čím vzniká fúzny gén a na jeho podklade fúzna bielkovina. Fúzna bielkovina je trvalo aktívna a stimuluje bunku k rastu, čo vedie k malignite. ALK gén bol pôvodne identifikovaný v bunkách veľkobunkového anaplastického lymfómu a označuje sa ako NPM-ALK. (114) ALK gén bol neskôr popísaný aj v subtypoch nemalobunkového karcinómu pľúc, kde sa označuje ako EML4-ALK a je prítomný približne u 3-5% NSCLC.

KRAS je onkogén lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 12 v polohe 12,1. (115) Patrí do skupiny génov RAS; ide o membránové receptory spriahnuté s G-proteínom, a sú zapojené do signálnych dráh, ktoré riadia proliferáciu buniek, diferenciáciu, migráciu a prežitie bunky. KRAS mutácie vedú k nadmernej rastovej aktivite a podnecuje rozvoj malignity. Táto mutácia sa vyskytuje v 25%-35% pacientov s NSCLC, hlavne

u adenokarcinomu (116) a vyskytuje sa častejšie u bielej rasy a u fajčiarov, bez rozdielu na pohlavie. (117)

Približne 1-2% prípadov NSCLC sú spájané s výskytom mutácie ROS1 génu. (118). ROS1 je membránový tyrosin-kinázový receptor, proto-onkogén, lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 6 v polohe 22. ROS1 hrá dôležitú úlohu pri epiteliárnej bunecnej diferenciácii počas rozvoja orgánov. (119) Pôvodne bol popísaný u glioblastomu a ďalej bol pozorovaný u cholangiokarcinomu a u rakoviny vaječníkov. (118) ROS1 mutácie sa najčastejšie vyskytujú u adenokarcinómu, mladých ľudí, častejšie u žien a u ľudí, ktorí nikdy nefajčili (119)

Gén pre receptor ľudského epidermálneho rastového faktora HER2 je ďalším proto-onkogénom podieľajúcim sa na rozvoji rakoviny pľúc. Tento gén je lokalizovaný na chromozóme 17 v pozícii 12 Kóduje tyrozin-kinázový receptor, ktorý patrí do skupiny receptorov ERBB/EGR, ktorá pozostáva zo štyroch členov Her1, Her2, Her3, Her4. Her2 nemá špecifického liganda, môže byť kombinovaný s ďalšími ERBB receptormi a môže tvoriť heterodimer. To vedie k aktivácii signálnej dráhy, vrátane MAPK a PI3K signálnych dráh, ktoré sa podieľajú na bunkovej proliferácii, diferenciácii a migrácii. Expresia HER2 je prítomná u viacerých typov rakoviny vrátane rakoviny prsníka a žalúdka. Nadmerná expresia HER2 je pozorovaná aj u NSCLC a to u približne 7-35% prípadov. Tento typ mutácie je asociovaný s chabou prognózou pre pacientov s týmto typom nádoru. (120)

2.6.2.3 Príznaky

Približne 75% pacientov je diagnostikovaných s rakovinou pľúc v neskoršom štádiu a vyskytujú sa u nich príznaky. Iba malé percento pacientov je diagnostikovaných v bezpríznakovom včasnem štádiu ochorenia. Charakter príznakov závisí od stupňa invázie do okolitých tkanív, postihnutia lymfatických uzlín, lokalizácií vzdialených metastáz a paraneoplastických prejavov. Najčastejším príznakom rakoviny pľúc je suchý dráždivý kašeľ. Ojedinele sa môže vyskytovať aj vykašliavanie hustého mukoidného sputa v pokročilých formách bronchioalveolárneho karcinómu. Častým príznakom je prímies krvi v spute, tzv. hemoptýza, ktorá je zhruba v 20% prípadov spôsobená práve karcinómom pľúc. V pokročilejších štádiách sa objavuje úbytok na váhe spojený s nechutenstvom, ktorý signalizuje horšiu prognózu ochorenia. Rast nádoru spôsobuje obštrukciu bronchov, čo vedie k dušnosti. Ďalej sa môže objaviť tupá, intermitentná bolesť na hrudi, lokalizovaná na postihnutej strane; chraptot; dysfagia; Pancoastov syndróm typický pre bronchogénny karcinóm lokalizovaný v pľúcnom vrchole s lokálnou extrapulmonárnou inváziou; Hornerový syndróm, ktorý postihuje krčný sympatikus a prejavuje sa ptózou viečka, miózou a enoftalmusom (hlboké uloženia oka v očnici). (121)

2.6.2.4 Stratégia

Pri stanovení vhodnej terapie sa zohľadňuje viacero faktorov; a to typ diagnostikovaného nádoru podľa histologického vyšetrenia; miesto, kde sa nádor nachádza a jeho vývojové štádium. Hodnotenie štádia nádoru zahŕňa veľkosť, polohu a mieru rozšírenia nádoru. Rozsah nádorového ochorenia sa hodnotí podľa medzinárodne platného systému TNM (tumor lymphnode metastasis), ktorý je podrobnejšie popísaný v tabuľke č.7.

Tabuľka 7, Rozsah nádorového ochorenia podľa systému TNM

ŠTÁDIUM IA	nádor menší ako 3 cm, iba pľúca, bez postihnutia lymfatických uzlín	Včasné štádium NSCLC
ŠTÁDIUM IB	nádor veľkosti 3-4 cm, iba pľúca, bez postihnutia lymfatických uzlín	
ŠTÁDIUM IIA	nádor veľkosti 4-5 cm, iba pľúca, bez postihnutia okolitých lymfatických uzlín	
ŠTÁDIUM IIB	nádor menší ako 5 cm, zasahuje blízke lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela/ nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v tom istom laloku, bez postihnutia lymfatických uzlín s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest, alebo priľahlých častí pľúc, napríklad bránica	
ŠTÁDIUM IIIA	nádor menší ako 5 cm, postihujúci lymfatické uzliny, bez rozšírenia do iných častí tela/ nádor veľkosti 5-7 cm alebo viac ako jeden nádor v rovnakom laloku, zasahujúci lymfatické uzliny s možným rozšírením do iných častí pľúc, dýchacích ciest alebo priľahlých častí pľúc napríklad bránice/ nádor väčší ako 7 cm zasahujúci okolité štruktúry pľúc, srdce, priedušnicu alebo pažerák, bez rozšírenia do iných častí tela, alebo viac ako jeden nádor v rôznych pľúcnych lalokoch. Nádor môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny	Lokálne pokročilé štádium NSCLC
	ŠTÁDIUM IIIB	
ŠTÁDIUM IV	nádor akejkol'vek veľkosti môže, ale nemusí zasahovať lymfatické uzliny. Je prítomný v obidvoch pľúcnych lalokoch, zasahuje iné vzdialenejšie štruktúry (napríklad pečeň, nadobličky, mozog, kosti) alebo vytvára tekutinu v oblasti pľúc alebo srdca, ktorá obsahuje nádorové bunky	Metastatické štádium NSCLC

(106)

2.6.2.5 Farmakoterapia

Podľa štádia nádoru sa zvolí, čo najvhodnejší terapeutický postup. V štádiu IA, IB podľa TNM klasifikácie, keď sa nádor nerozšíril do okolitých tkanív a je lokalizovaný iba v pľúcach, sa odporúča chirurgický resekčný zákrok, ktorý je považovaný za dostatočne radikálny a ďalšia terapia nie je indikovaná. (107) Pľúcny nádor je málo citlivý k chemoterapii a rádioterapii a preto vo všeobecnosti platí, že k úplnému vyliečeniu vedie iba chirurgický zákrok. Chirurgický resekčný zákrok sa môže využiť aj u pacientov v II. a III. štádiu ochorenia, ale pred operáciou sa odporúča zmenšiť rozsah nádoru pomocou chemoterapie alebo kombináciou chemoterapie a rádioterapie. Podľa zahraničných parametrov je v dobe stanovenia diagnózy chirurgický zákrok možný u 20-25% pacientov, v Českej republike je to približne 10-17% pacientov. Po resekčnom zákroku je 5 rokov prežívania v klinickom štádiu I približne 70% operovaných, v štádiu II je to 35-40% a v štádiu IIIA 10-15%. (122)

V klinickom štádiu IIA je indikovaný chirurgický zákrok s pokračovacou adjuvantnou liečbou, ktorá pozostáva z liečby osimertinibom po úplnej resekcii nádoru. Ak je chirurgický zákrok kontraindikovaný, volí sa chemorádioterapia alebo sekvenčná chemorádioterapia. Ak nie je možná ani chemoterapia, indikuje sa rádioterapia. (107) Rádioterapia je indikovaná u pacientov nízkych klinických štádií, u ktorých je kontraindikovaná chirurgická liečba a nemajú nádor rozšírený do okolitých a vzdialených tkanív.

V klinickom štádiu IIIA a IIIB je kuratívna liečba chemoterapiou a rádioterapiou štandardným postupom. Ak je možná resekcia nádoru chirurgickým zákrokom vždy sa pridáva adjuvantná chemoterapia a pooperačná rádioterapia, prípadne sa môžu podať 3-4 cykly predoperačnej chemoterapie nasledované chirurgickým zákrokom a pooperačnou rádioterapiou. Štádium III je ale vo väčšine prípadov neoperovateľné a šanca na úplné vyliečenie je minimálna. U dospelých pacientov s lokálne pokročilým, neoperovateľným nemalobunkovým karcinómom pľúc exprimujúcim PD-L1 na viac ako 1% nádorových bunkách a u ktorých nedošlo k progresii ochorenia po chemo-radiačnej liečbe na báze platiny sa odporúča monoterapia durvalumabom. Liečba sa odporúča do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity alebo maximálne 12 mesiacov. Ďalej sa odporúča systémová chemoterapia v kombinácii s rádioterapiou hrudníka, buď súčasne alebo následne. Tým dosiahneme zmenšenie nádoru, lokálnu kontrolu a predĺženie života pacientov. (107)

V štádiu IV. Hovoríme o paliatívnej liečbe, ktorá je tvorená najmä systémovou chemoterapiou. Rádioterapia sa využíva k zmierneniu symptómov spôsobených nádorom a metastázami. (123)

2.6.2.6 Biologická liečba/cielená terapia NSCLC

Biologická liečba je označovaná ako cielená molekulárna terapia, pretože selektívne zasahuje do intracelulárnych pochodov nádorovej bunky. Biologická liečba priniesla významné zlepšenie efektu terapie a prežívanie pacientov s NSCLC oproti chemoterapii, kde sa ukazuje, že žiadne nové cytostatiká ani ich kombinácie neprinášajú významné zlepšenie. (107) Pri liečbe NSCLC sa využívajú biologika s rôznymi mechanizmami účinku, no spoločným znakom je, že ovplyvňujú vlastnosti bunky, ktoré ju robia nádorovou. Medzi tieto vlastnosti patrí inhibícia apoptózy, nádorová bunka stráca schopnosť kontrolovanej bunecnej smrti; novoangiogenéza; nekontrolovateľná proliferácia a schopnosť metastázovať. (124) Z biologickej liečby profitujú najmä pacienti v pokročilom štádiu NSCLC. Až 69% takýchto pacientov má potencionálny molekulárny cieľ, na ktorý sa dá biologickou liečbou mieriť. (125) Ďalšie kritéria vhodnosti biologickej liečby sú vek, je vhodná pre mladších pacientov; nefajčiari; a pacienti s adenokarcinómom. Pre pacientov, ktorí medzi tieto kritéria

nespadajú, je prvou voľbou naďalej terapia pomocou platínových derivátov, buď bez alebo v kombinácii s bevacizumabom. Treba brať do úvahy, že bevacizumab nie je vhodný pre skvamózny typ nádorovej bunky. (126) V prvej línii liečby pokročilého NSCLC stoja inhibítory tyrozinkinázy gefitinib a erlotinib, sú vhodné u pacientov s dokázanou mutáciou aktivačného génu EGFR. Gefitinib bol v Európskej únii a v Českej republike prvým liekom k dispozícii v tejto indikácii. V štúdiu z roku 2009 sa dokázal dlhší čas do progresie pri lepšej tolerancii v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. (122) Na základe výsledkov randomizovanej štúdie s placebom bol erlotinib v Českej republike kategorizovaný pre II. a III. klinické štádium liečby NSCLC. Je indikovaný u pacientov v dobrom klinickom stave (PS 0, 1), s pokročilým nemalobunkovým bronchogénnym karcinómom po zlyhaní prvej alebo druhej línii chemoterapie. Potvrdila sa taktiež možnosť podávania erlotinibu v prvej línii pokročilého nemalobunkového pľúcneho karcinómu s dokázanou aktivačnou mutáciou EGFR. Erlotinib je lepšie tolerovaný a má dokázané signifikantné predĺženie života do progresie v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. (122) Medzi ďalšie biologiká využívané v tejto indikácii patria afatinib, pemetrexed s cisplatinou, osimertinib a látky, ktoré blokujú receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktoru VEGFR a to bevacizumab, nintedanib a ramucizumab. (107) Bevacizumab je indikovaný u neskvamozného pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, čo predstavuje najbežnejší typ rakoviny pľúc. Pred zavedením cieľenej terapie bolo prežívanie pacientov v tomto štádiu približne 7-8 mesiacov, aj napriek podávaniu agresívnej chemoterapie založenej na platine. (127) Bevacizumab bol prvou cieľenou terapiou dostupnou pre tento typ rakoviny a prvým liekom, ktorý umožnil prežívanie pacientov viac ako jeden rok, v kombinácii s chemoterapiou. Schválenie bevacizumabu bolo na základe pivotnej štúdie E4599, ktorá ukázala redukcii rizika úmrtí o 21%, ak sa pridal do kombinácie s karboplatinou a paklitaxelom v porovnaní s karboplatinou a paklitaxelom samotne. Poukázala aj na zlepšenie mediánu celkového prežitia (overall survival) z 10,3 na 12,3 mesiaca. (128) Približne 10-20% pacientov, ktorí sú v klinickom štádiu IV. NSCLC, najčastejšou mutáciou, ktorá je v týchto prípadoch prítomná je mutácia génu EGFR. Títo pacienti sú liečení EGFR tyrozin-kinázovými inhibítormi (TKI). Aj napriek tomu, že existuje viacero možností TKI terapie, u väčšiny pacientov sa rozvinie rezistencia. Pivotná štúdia JO25567 ukazuje, že kombinácia bevacizumabu a erlotinibu, inhibítora tyrosin-kinázy, spomaľuje progresiu ochorenia o 46%, v porovnaní s erlotinibom samotným. Na základe týchto výsledkov patrí kombinácia erlotinibu a bevacizumabu medzi schválené liečebné metódy v liečbe NSCLC s EGFR-mutáciou. (25)

2.6.3 Kolorektálny karcinóm

2.6.3.1 Definícia

Kolorektálny karcinóm je najčastejším typom rakoviny v Európe a tretím najbežnejším typom rakoviny na celom svete. V roku 2012 bolo v Európe diagnostikovaných približne 447 000 pacientov s kolorektálnym karcinómom. To predstavuje približne 13 % všetkých prípadov rakoviny v tejto oblasti. Karcinóm hrubého čreva a konečníka sa častejšie vyskytuje u mužov ako u žien. Ak by sme si to mali vyjadriť v číslach, kolorektálny karcinóm sa vyskytuje približne u 1 z 20 mužov a u 1 z 35 žien. Častejšie postihuje ľudí vo veku nad 60 rokov, pacienti vo veku do 40 rokov sa objavujú iba zriedkavo. (129)

2.6.3.2 Patológia

Do rozvoja kolorektálneho karcinómu je zapojených viacero signálnych ciest a preto môžeme o kolorektálnom karcinóme hovoriť ako o heterogénnom ochorení. Molekulárne štúdie odhaľujú 3 možné cesty rozvoja kolorektálneho karcinómu.

Prvou cestou spôsobujúcou tento karcinóm je chromozomálna nestabilita. Takéto karcinómy sú zvyčajne vysoko aneuploidné, čo znamená, že sú spôsobené génovou mutáciou. Tento jav popísal Bert Vogelstein v 80. rokoch 20. storočia, keď navrhol, že rakovina je spôsobená mutáciou sekvencie špecifického onkogénu alebo tumor-supresorového génu. (130) Táto cesta je popísaná približne v 80% prípadov kolorektálneho karcinómu. Najčastejšie ide o mutáciu APC génu. APC mutácia aktivuje Wnt signálnu dráhu, čo hrá kľúčovú rolu v rozvoji karcinómu. Wnt signálna dráha je dôležitá v embryonálnom vývoji, kde je zodpovedná za reguláciu bunkovej proliferácie, gastruláciu, a za embryonálny vývoj mozgu a končatín, či iných orgánov. (131)

Druhou cestou je mikrosatelitná nestabilita (MSI), ktorá je zodpovedná za vývoj hypermutácií. Tento typ nádoru ukazuje minimálnu aneuploidiu na rozdiel od prvej cesty. Mikrosatelitná nestabilita bola objavená počas skúmania molekulárneho genetického pôvodu dedičnej nepolypóznej rakoviny hrubého čreva, tzv. Lynch syndróm. Mikrosatelitná nestabilita je spôsobená zlyhaním DNA opravných mechanizmov, ktoré za normálnych okolností opravujú chyby vzniknuté pri replikácii DNA. (132) MSI sa vyskytuje asi u 10-15 % všetkých typov kolorektálneho karcinómu a preto je analýza MSI dôležitým nástrojom v klinickom výskume a molekulárnej diagnostike nádorových ochorení. Pacienti s vysokou mierou MSI majú lepšiu prognózu v porovnaní s pacientami s mikrosatelitne stabilným (MSS) tumorom a to aj napriek tomu, že MSI tumory sú rezistentné na režimy, ktoré obsahujú fluorouracil. Treťou cestou je hypermetylácia CpG ostrovčekov, ktoré sa vyskytujú na 5'konci regulačnej oblasti génu zodpovedného za transkripciu. Hypermetyláciou CpG ostrovčekov dochádza k umlčaniu tumor-supresorových génov. Pri metylácii DNA dochádza k pripojeniu metylovej skupiny kovalentnou väzbou k adeninu. (133) Je zodpovedná za reguláciu expresie génov bez zmeny genetickej informácie, ovplyvňuje replikáciu, rekombináciu a reparáciu DNA a zostrih heterogénnej nukleárnej RNA. Metylácia CpG de novo sa objavuje v nízkych hladinách aj v zdravých bunkách a ich množstvo sa postupne navyšuje s pribúdajúcim vekom. (134), (135) Medzi rizikové faktory pre vznik kolorektálneho karcinómu patria vysoký vek, strava bohatá na červené mäso a mäsové výrobky, s vysokým obsahom tukov a nízky príjem vlákniny. Ďalšími faktormi sú sedavý spôsob života, obezita, diabetes mellitus 2. typu, zvýšený príjem alkoholu a dlhodobé fajčenie. (129)

2.6.3.3 Príznaky

V neskoršom štádiu ochorenia sa môže objaviť bolesť brucha, únava, slabosť, zmeny stolice, najčastejšie sa objavuje zápcha. Tieto príznaky sú nešpecifické a pacienti si ich iba málokedy spájajú s kolorektálnym karcinómom. Krvácanie je jedným z prvých príznakov, ktoré u pacienta vzbudí jeho pozornosť. Objavuje sa krv v stolici, ktorá je čierna. Táto farba značí, že krv bola natrávená, a teda pochádza z vyšších častí tráviaceho traktu. V dôsledku krvácania dochádza aj k rozvoju hypochromnej anémie. Medzi ďalšie prejavy patria zvýšené hepatálne testy, ktoré môžu signalizovať metastázy v pečeni, zvýšená sedimentácia a leukocytóza. Väčšina adenomatózných polypov, ktoré sú prekursorami kolorektálneho karcinómu, sa vyvíjajú veľmi pomaly a nespôsobujú postihnutému žiadne problémy. Pre úspešnosť liečby je dôležité zachytiť ochorenie čo najskôr a to už v asymptomatickom štádiu. Preto sa kladie dôraz na masový skríning ochorenia, ktorý je súčasťou sekundárnej prevencie. Masový skríning sa robí u pacientov nad 50. rokov. (136)

2.6.3.4 Farmakoterapia

Pred zavedením cielenej terapie boli možnosti liečby obmedzené na chemoterapiu. Jediným liečivom bol intravenózný 5-fluorouracil. Neskôr sa začala využívať kombinovaná chemoterapia zložená z 5-fluorouracilu a leukovorinu. Táto kombinovaná chemoterapia sa podávala v bolusovej dávke 2-krát mesačne spolu s kontinuálnou difúziou. U pacientov liečených touto metódou bola v meta-analýzach dokázaná zvýšená odpoveď na terapiu, spomalenie progresie ochorenia alebo úplne zastavenie progresie v porovnaní režimom jednej bolusovej dávky mesačne. V prvom režime sa objavovali nežiadúce účinky spojené s infúziou a to hlavne syndróm ruka-noha, ktorý sa prejavoval kožnými zmenami najmä v oblastiach chodidiel a dlaní. V druhom režime bola pozorovaná mukozitída, zvýšená toxicita a neutropénia. Ekvivalentom ku kombinácii 5FU/LV bol perorálny fluoropyrimidín kapecitabín, ktorý sa užíval 2-krát denne po dobu 2 týždňom, s 3-týždňovým rozstupom medzi jednotlivými režimami. Dosahoval podobné účinky a mal rovnaký profil nežiadúcich účinkov ako pri infúzii 5FU. Prínosom do terapie boli oxaliplatina a irinotekan, ktoré ukazovali zlepšenie v prežití pacientov. V tretej fáze klinického skúšania sa porovnávala účinnosť infúzneho 5FU samotného alebo v kombinácii s irinotekanom. V skupine s irinotekanom sa celkové prežitie zvýšilo zo 14 na 17 mesiacov. Medzi nežiadúce účinky irinotekanu patrí hnačka, nevoľnosť, zvracanie, neutropénia, infekcie a alopecia. (137) S uvedením novších preparátov a lepším pochopením biomarkerov pomáhajúcich identifikovať pacientov, ktorí budú mať najlepší benefit z príslušnej liečby, došlo v priebehu posledných 15 rokov k významnému zlepšeniu miery prežívania. (138) V tretej fáze klinického skúšania sa porovnávala účinnosť bevacizumabu v kombinácii s chemoterapiou so skupinou pacientov, ktorý užívali chemoterapiu samotnú plus placebo. Chemoterapia pozostávala z irinotekanu, fluorouracilu a leukovorinu. Do štúdie bolo zapojených 813 pacientov, z toho 402 bolo zaradených do prvej skupiny a 411 bolo zaradených do skupiny bez bevacizumabu. Predmetom skúšania bola miera prežitia, terapeutická odpoveď, bezpečnosť liečby a kvalita života. Zistilo sa, že u pacientov užívajúcich chemoterapiu spolu s bevacizumabom bola dĺžka prežitia 20,3 mesiacov a v skupine bez bevacizumabu bola dĺžka prežitia 15,6 mesiacov. Tento výsledok viedol k schváleniu a registrácii bevacizumabu. (139) Pre pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na liečbu chemoterapiou na báze 5FU, oxaliplatiny a irinotekanu, ani na liečbu anti-VEGF alebo anti-EGFR látkami, existuje možnosť novej terapie a to Trifluridín/tipiracil. Trifluridín je antineoplastický nukleozidový analóg založený na tymidíne a tipiracil-hydrochlorid je inhibítor tymidínfosforylázy. Cytotoxická aktivita trifluridín/tipiracilu proti niekoľkým ľudským nádorovým xenoimplantátom

intenzívne koreluje s množstvom trifluridínu inkorporovaného do DNA, čo potvrdzuje, že ide o primárny mechanizmus účinku. (138)

2.6.4 Lokálny skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

2.6.4.1 Definícia

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (Squamous cell carcinoma of head and neck-SCCHN) je šiestym najčastejším typom rakoviny celosvetovo. Pod pojmom skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku rozumieme karcinóm ústnej dutiny, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu, ktoré vznikajú z epiteliárnych buniek v daných oblastiach. (140) Nádory mozgu, oka, štítnej žľazy a pažeráka sem nepatria. (141) V poslednej dekáde sledujeme globálny nárast prípadov SCCHN. V krajinách Európskej únie je SCCHN 4. najčastejší typ nádoru u mužov. U mužov pozorujeme rozdielnu incidenciu ochorenia vzhľadom na geografickú polohu. Smerom od severských krajín k Stredozemnému moru dochádza k zvyšovaniu incidencie (Švédsko 9-10 prípadov na 100000 obyvateľov, Francúzsko a Portugalsko 50 prípadov na 100 000 obyvateľov). U žien je výskyt SCCHN nižší a nie je pozorovaná závislosť na geografickej polohe. V ČR sa incidencia pohybuje okolo 2,6 % u mužov a 0,7 % u žien a spoločne s Chorvátskom, Poľskom a Ruskom vykazuje najvyššiu mortalitu v Európe. (142) Každý rok je diagnostikovaných približne pol milióna nových prípadov. Hlavným rizikovým faktorom pre toto ochorenie je užívanie alkoholu a tabaku. SCCHN sa vyskytuje častejšie u mužov ako u žien, a približne tretina pacientov, u ktorých prepukne tento typ rakoviny je vo veku nižšom ako 55 rokov.

2.6.4.2 Patológia

Hlavnými rizikovými faktormi pre vznik SCCHN sú fajčenie, nadmerné užívanie alkoholu, kariézny chrup a gastroezofageálny reflux. Dôležitými rizikovými faktormi sú taktiež Epstein-Barrovej vírus a ľudský papilomavírus. S klesajúcou spotrebou tabaku vo svete klesá aj výskyt nádoru laryngu, a narastá podiel nádoru orofaryngu vyvolaný HPV infekciou. (143) Približne u 80% prípadov tohto typu nádoru je príčinou fajčenie a nadmerné užívanie alkoholu. Ostatných 15-20% prípadov túto expozíciu nemajú. Ako prvý popísal možné spojenie HPV so vznikom SCCHN Syrjänen v roku 1983. Vyslovil to na základe dobrého tropizmu HPV k epitelu, morfolologickej podobnosti genitálneho epitelu a epitelu orofaryngu, na schopnosti immortalizácie ľudských keratocytov in vitro a na základe detekcie vysokorizikových genotypov ľudských papilomavírusov, vo vzorkách orofaryngálneho nádora. Vysokorizikové papilomavírusy sa označujú ako HR (High onkogenic Risk). HR papilomavírusy sú asociované s rakovinou krčka maternice, vagíny, vulvy, análneho otvoru, penisu a spomínanej rakoviny v oblasti hlavy a krku. Prvý ľudský vírus, u ktorého bolo popísané priame spojenie s karcinogénou je Epstein-Barrovej vírus. Približne 90% populácie je týmto vírusom nakazených, no iba u malej časti sa populácie sa rozvinie nádor. Najväčšia početnosť nádorov asociovaných s EBV je v Číne, severnej Afrike a na Aljaške. (141)

2.6.4.3 Príznaky

Prvé príznaky karcinómu hlavy a krku ako sú škrabanie, pálenie alebo pocit cudzieho telesa v hrdle, sú často zamieňané za obyčajný zápal hrdla, alebo iné ochorenia horných dýchacích ciest, a iba málokedy dovedú pacienta na vyšetrenie u odborného lekára. Podceňovanie prvých príznakov pacientom a v niektorých prípadoch aj lekárom, ovplyvňuje včasnú diagnostiku ochorenia, ktorá je podstatná pre úspešnú terapiu. (144) Ďalšími symptómami, ktoré sú často pokladané za banálne, sú znížená priechodnosť nosnej dutiny, zvýšená sekrécia z nosa alebo chrapot. Dysfágia, odynofágia, či bolesti vyžarujúce do ucha spôsobené dráždením IX. A X. nervu patria k neskorým klinickým príznakom. V pokročilých štádiách sa ďalej objavuje krv v slinách, zápach z úst, bolesti ucha alebo nebolestivá rezistencia v krku. Nebolestivý krčný odpor je často znakom metastatického postihnutia

lymfatickej uzliny. Ak sa vytvorí nádor na koreni jazyka, môže ovplyvňovať pohyblivosť jazyka, zhoršenú výslovnosť, rinolália, či zabiehanie potravy do nosa. To je ďalej spojené s poruchou príjmu potravy, stratou hmotnosti, strate chuti do jedla a kachexiou, čo sú typické príznaky onkologického ochorenia. (145)

2.6.4.4 Stratégia

Vzhľadom na neurčité symptómy v skorom štádiu ochorenia, je väčšina pacientov diagnostikovaná v štádiu III. a IV., čo si vyžaduje kombináciu chemoterapie, rádioterapie alebo chirurgický zákrok. U pacientov v štádiu I. a II. sa volí buď rádioterapia alebo chirurgický zákrok. Títo pacienti majú lepšiu prognózu ako pacienti vo vyššom štádiu ochorenia, no stále zostáva vysoké riziko znovu vytvorenia nádoru a preto by mali byť naďalej monitorovaní. Najväčšou výzvou v liečbe rakoviny je dosiahnutie vysokej miery vyliečenia, zároveň zachovať vitálnu funkciu pacienta a zachovať alebo zlepšiť kvalitu života. U pacientov s rakovinou hlavy a krku dochádza k závažným štruktúrnym a funkčným zmenám spôsobeným nádorom no aj liečbou. Preto sa snažíme zvoliť, čo najvhodnejší postup liečby, a všetky nežiadúce účinky a možné javy treba brať do úvahy. (146)

2.6.4.5 Farmakoterapia

Terapia nádorového ochorenia pozostáva z chirurgického zákroku, rádioterapie, chemoterapie a cielej terapie. Kombinácie chemoterapie a rádioterapie, chemorádioterapia, sa používa na liečbu nádoru, bez predchádzajúcej chirurgickej resekcie. Môže sa použiť aj post operatívne, po chirurgickej resekcii u pacientov, kde je zvýšené riziko opakovaného výskytu nádoru. (146) U pacientov v pokročilom štádiu rakoviny hlavy a krku sa môže podávať cisplatina, v bolusovej dávke 100 mg/m² povrchu tela, podáva v cykloch každé 3 týždne spoločne s rádioterapiou. Táto kombinácia, označovaná ako konkurentná alebo definitívna chemoterapia, dosahuje 8%-tné zvýšenie účinnosti terapie v porovnaní s rádioterapiou samotnou. Nežiadúce účinky tejto metódy zahŕňajú neuropatie, poškodenie až strata sluchu, nauzea, zvracanie a renálne poškodenie. Väčšina pacientov nemôže prijímať cisplatinu v bolusovej dávke a uprednostňuje sa podávanie cisplatiny týždenne v nižších dávkach alebo podávanie cisplatiny a paclitaxelu tiež v týždenných intervaloch. (147) Jednou z metód je indukčná chemoterapia. Indukčná chemoterapia znamená, že sa chemoterapia podáva pred chirurgickým zákrokom alebo pred rádioterapiou, a to z toho dôvodu, že existuje predpoklad, že systémovo podávaná chemoterapia je najúčinnějšía u pacientov, ktorí predtým neboli liečení. Indukčná chemoterapia je spájaná so významným zmenšením tumoru a znížením rizika tvorby vzdialených metastáz. Približne u 20% pacientov liečených konkurentnou chemoterapiou sa po 2 rokoch objavia vzdialené metastázy a ich zdravotný stav sa označí ako neliečiteľný. Preto sa ukazuje dôležitosť indukčnej chemoterapie. Existuje viacero modelov indukčnej chemoterapie, ktoré sa používajú v klinickej praxi. Referenčnou metódou je kombinácia cisplatiny a fluorouracilu. Benefit sa ukazuje aj po pridaní docetaxelu k cisplatine a fluorouracilu. (146) Obe metódy, či už konkurentná alebo indukčná chemoterapia sú odôvodnené a dosahujú zlepšenie stavu pacienta. Pre každého pacienta by mal byť vhodne zvolený liečebný plán a malo by sa zväžiť riziko lokálnych alebo vzdialených metastáz. Konkurentná chemoterapie ukazuje lepšie výsledky v kontrole lokálnych metastáz, indukčná je znižuje tvorbu vzdialených metastáz. U indukčnej chemoterapie je potrebná skúsenosť a správne načasovanie, aby sme sa vyhli zbytočnému oddiaľovaniu rádioterapie. Cetuximab je schválený v indikácii rakoviny hlavy a krku u platiny-rezistentného typu nádoru a taktiež v kombinácii s rádioterapiou u neliečených pacientov. EGF receptory sa označujú ako rádiosenzitívne

a sprostredkovávajú bunečnú odpoveď na radiáciu vo viacerých typoch tkanív. Radiáciou sa takisto zvyšuje expresia EGFR v nádorových bunkách. (148) Harari a kolegovia demonštrovali liečbu skvamocelulárneho nádora na athymických myšiach, použili kombináciu cetuximabu a radiácie, čím dosiahli indukciu kompletnej regresie tumoru počas 100-dňovej periódy. (149) Radiácia zvyšuje schopnosť cetuximabu ničiť viacero typov nádorových buniek in vitro aj in vivo, a to vrátane skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, karcinómu hrubého čreva, vaječníkov, nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu prs. Cetuximab navyše zvyšuje pomer buniek v G₁- fáze, ktorá je viac rádiosenzitívna a zároveň znižuje pomer buniek v S-fáze, ktorá je rádiorezistentná. Podobne ako ionizujúce žiarenie, aj chemoterapeutické prípravky ako cisplatiny, paklitaxel alebo 5-fluorouracil môžu viesť k zvýšenej fosforylácii a aktivácii EGFR. Zaujímavosťou je, že EGF je zodpovedný za zvýšenú rezistenciu skvamózných nádorových buniek voči topoizomerase II, ale je tiež schopný zvýšiť citlivosť k doxorubicínu v bunkách solídnych nádorov. Preto inhibítory EGFR, ako je cetuximab, môžu zvýšiť účinnosť chemoterapie zasahovaním do tejto reakcie. Kombinovaná terapia sa vo všeobecnosti odporúča približne pre 60% pacientov v pokročilom štádiu ochorenia. Štandardnou terapiou pre pacientov, u ktorých nie je možná resekcia nádoru, je chemorádioterapia na báze cisplatiny. Rovnaký prístup je možný aj u pacientov, u ktorých je chirurgická resekcia možná, no chcú si zachovať orgány. Napriek kombinácii viacerých prístupov dochádza u väčšiny pacientov k recurencii, objavujú sa lokálne metastázy a v približne 20-30% prípadov sa objavujú vzdialené metastázy. Tu sa ukazuje potreba ďalších terapeutických prístupov, vhodných do kombinácie s existujúcimi metódami. Cetuximab má vlastnú cytotoxickú aktivitu a zároveň zvyšuje účinnosť stávajúcej terapie. Prídavok cetuximabu k chemoterapii založenej na cisplatine s neliečenou rekurentnou alebo metastatickou rakovinou hlavy a krku viedla k zvýšeniu celkového prežitia (z 7,4 na 10,1 mesiaca) a zvýšila odpoveď na terapiu z 20% na 36%. (150)

2.6.5 Reumatoidná artritída

2.6.5.1 Definícia ochorenia

Reumatoidná artritída je multifaktoriálne, autoimunitné, chronické, zápalové ochorenie, ktoré primárne postihuje synoviálnu výstelku kĺbov, šliach a búr. Reumatoidná artritída postihuje ľudí vo všetkých vekových kategóriách, najčastejšie postihuje mladých ľudí vo veku 35-50 rokov a ženy v premenopauzálnom období. Ženy prevažujú v porovnaní s mužmi v pomere 2-4 : 1. Incidencia reumatoidnej artritídy sa pohybuje v mužskej populácii v rozmedzí 0,1 – 0,2/1000 a u žien je incidencia 0,2-0,4/1000. Najviac prípadov sa vyskytuje v severnej Európe a Amerike. Menšia incidencia ochorenia je v južnej Európe a v niektorých oblastiach južnej Afriky sa ochorenie vôbec nevyskytuje. Reumatoidná artritída má variabilný priebeh, často je progresívny a vedie k invalidite, znižuje kvalitu života a skracuje život pacienta až o 10 rokov. Chronický zápal synoviálnej výstelky vedie k erózií chrupky a marginálnej kostí, čo vedie k deštrukcii kĺbov. Príčina ochorenia nie je doposiaľ známa. Určitú rolu hrá genetická predispozícia, dedičnosť predstavuje 40-60%. Postihnutí sú nosičmi alely HLADR4, ten môžeme rozdeliť na 5 podtypov: HLA-Dw4,-Dw10,-Dw14,-Dw15. Pre európsku populáciu je typická asociácia reumatoidnej artritídy s antigénmi HLADR4-Dw4 a HLADR4-Dw14. Úlohou HLA komplexu je prezentácia endogénnych alebo exogénnych peptidov, ktoré pochádzajú z bielkovinových antigénov. Antigény prezentované HLA komplexom sú následne rozpoznávané T-lymfocytmi, ktoré naštartujú imunitnú odpoveď. Nie je jasné z akého antigénu pochádza tzv. artritogénny peptid, ktorý je príčinou reumatoidnej artritídy. Jedným z predpokladov je, že spúšťačom autoimunitného procesu je infekcia. (151)

2.6.5.2 Patológia

Miestom zápalového procesu je tkanivo synoviálnej membrány, ktorá vyživuje hyalínovú chrupku v synoviálnych kĺboch. Synoviálna membrána sa nachádza na šľachových puzdrách, burzách a kĺbných výstelkách. V mieste zápalu, je postupne nahrádzané tkanivo kĺbovej chrupavky iným tkanivom, tzv. pannus, ktorý nemá schopnosť výživy a drenáže kĺbovej dutiny. Najskôr dochádza k postihnutiu malých kĺbov a následne veľkých. U starších ľudí to môže byť naopak. Postihnutie veľkých kĺbov značí ťažší priebeh ochorenia. Polyartritída je spravidla symetrická a najčastejšie postihnuté kĺby sú metakarpofalangeálne, proximálne interfalangeálne a kĺby zápästia. (152)

2.6.5.3 Príznaky

U 50-70% prípadov je začiatok ochorenia postupný, menej často akútne (15%). Najčastejšie sa ochorenie začína v zime a v jari. Príznaky rozdeľujeme na kĺbové a systémové. Prvotným kĺbovým príznakom je bolesť, ktorá je výrazná hlavne ráno sprevádzaná stuhnutosťou. Ranná stuhnutosť je spôsobená nahromadením tekutiny v edéme v postihnutom tkanive počas noci. Na rozdiel od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá po kratšom čase vymizne, pri reumatoidnej artritíde trvá dlhšie ako hodinu. Intenzita bolesti je rôzna a môže vyžarovať do okolitých tkanív a svalov okolo kĺbov. Únava, slabosť, zvýšená teplota, poruchy spánku a úbytok hmotnosti sú systémovými prejavmi RA a môžu viesť k vyvolaniu závažnejších príznakov ako sú úzkosť a depresia. Kĺbové príznaky sa môžu objaviť až neskôr po nástupe systémových príznakov, alebo sa objavajú ako prvé, prípadne súčasne so systémovými. (151)

2.6.5.4 Stratégia

Ako prvé prichádzajú režimové opatrenia, celotelový pokoj je dôležitý pre zníženie zápalového procesu hlavne na začiatku ochorenia. To ale neznamená, úplnú nehybnosť pacienta, práve naopak cvičenie je odporúčané. Na uvoľnenie od bolesti v akútnych stavoch sa odporúčajú termoplastické dlahy. Okrem uvoľnenia od bolesti pomáhajú aj ako prevencia

pred vznikom deformácií. Dôležitá je správna obuv a pri postihnutí váhonosných kĺbov sa odporúčajú oporné pomôcky ako napríklad francúzske palice alebo vysoké barle. Aspoň raz do týždňa je dôležité dlahu zložiť a nohu precvičiť. Pri akútnej bolesti sa môže odporučiť kryoterapia pomocou chladiacich vreciek o teplote -18°C . Naopak terapia teplom sa neodporúča. (153)

2.6.5.5 Farmakoterapia

Kľúčové prípravky v liečbe artritídy, znížení synovitídy a systémového zápalu sú lieky modifikujúce priebeh ochorenia (DMARDs). Hlavnou látkou v tejto skupine je metotrexát, ktorý môže byť podľa stavu pacienta kombinovaný s ďalšími látkami tejto skupiny.

Metotrexát je liečivom prvej voľby v liečbe RA. Až polovica pacientov dosiahne pri liečbe metotrexátom v kombinácii s glukokortikoidmi remisiu alebo aspoň výrazné zlepšenie zdravotného stavu. U pacientov, pre ktorých táto kombinácia nie je dostatočná sa pridávajú biologiká či inhibítory Janusovej kinázy, čo je účinné približne pre 75% pacientov. 16% pacientov liečbu v dôsledku nežiadúcich účinkov preruší.

Ďalšou možnosťou liečby je sulfasalazin. Sulfasalazin poškodzuje fungovanie lymfocytov. Zvyšuje produkciu adenosinu v mieste zápalu a zastavuje tvorbu osteoklastov mechanizmom ovplyvňovania aktivátorov receptora pre jadrový faktor κB a RANKL. Sulfasalazin ďalej inhibuje expresiu $\text{TNF}\alpha$ apoptózou makrofágov a tlmí B-bunky. Indukcia apoptózy neutrofilou a makrofágov môže ďalej prispievať k pozitívnym výsledkom liečby. Sulfasalazin nie je v porovnaní s ostatnými antimalarikami účinnejší ale je schopný znížiť radiografickú progresiu ochorenia. Preto je odporúčaný hlavne u pacientov s miernym štádiom ochorenia. Takisto je vhodným liečivom pre ženy, ktoré plánujú tehotenstvo.

Porovnateľne s metotrexátom a sulfasalazinom môžeme použiť aj leflunomid. Leflunomid inhibuje enzýmy nutné k produkcii DNA a RNA v aktivovaných lymfocytoch a tým znižuje zápal v kĺboch. Vo vyšších dávkach pôsobí jeho aktívny metabolit ako inhibitor tyrosin kinázy, čím bráni signalizácii v T-bunkách a B-bunkách. Svojím účinkom spomaľuje progresiu ochorenia.

V prípade, že je u pacienta metotrexát kontraindikovaný, volí sa leflunomid, sulfasalazin alebo soli zlata. V prípade výskytu nežiadúcich účinkov ako je nevoľnosť, hnačka, vyrážka, bolesť hlavy, zníženie váhy, vypadávanie vlasov a iné, odporúča sa znižovanie dávky.

Pre soli zlata nie je objasnený mechanizmus účinku, ale existujú dôkazy o ich účinnej širokej imunosupresii. Sú vysoko toxické. Medzi najčastejšie nežiadúce účinky patrí iritácia kože a slizníc, a často je pre tieto dôvody liečba prerušená. Používanie derivátov solí zlata parenterálne je preto diskutabilné.

U miernej formy RA sa v monoterapii môžu používať antimalariká hydrochlorquine a chlorquine. Existuje veľa dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti. Správajú sa ako silné lipofilné bázy, ktoré vstupujú do lyzozómu a zvyšujú pH, čím ovplyvňujú funkciu buniek. Sú efektívne pri opuchnutých kĺboch, bolesti a sedimente erytrocytov. U antimalarik musíme mať na pamäti sietnicovú toxicitu, ako class efektu antimalarik. Je nutné pacientov aktívne monitorovať. Medzi ďalšie nežiadúce účinky patria gastrointestinálne, dermatologické a ophthalmologické prejavy.

Glukokortikoidy sa môžu v krátkom intervale podávať na zníženie bolesti a zápalu v synovii. Majú rýchly a dobrý účinok na potlačenie symptómov RA ale je iba dočasný. V snahe na

zníženie systémových nežiadúcich účinkov sa uprednostňuje lokálna aplikácia kortikosteroidov priamo do kĺbu. V prípade, že si to stav pacienta vyžaduje a kortikosteroidy sa podávajú po dlhšiu dobu, nasadí sa osteoporózna liečba ako prevencia nežiadúcich účinkov.

Na úľavu od bolesti sa odporúčajú nesteroidné antiflogistika alebo opioidy. Pre svoj protizápalový a analgetický účinok sa používa napríklad ibuprofen, diklofenak, naproxen, nimesulid alebo celecoxib. Mechanizmus účinku vychádza z inhibície syntézy cyklooxygenázy. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami sú gastrotoxicita a vznik žalúdočných vredov.

Pre pacientov s reumatoidnou artritídou bol objav DMARD a ich zavedenie do terapie kľúčovým. Napriek tomu približne 40% pacientov nereaguje na terapiu dostatočne, alebo odpoveď na liečbu úplne absentuje. To v kombinácií so širokým profilom nežiadúcich účinkov a vysokej ceny DMARDs viedlo k skúmaniu ďalších možností liečby. Pokrok biomedicínskych vied a technológií umožnil objavenie novej a efektívnej terapie a to biologickej liečbe. Vieme, že B-bunky imunitného systému podporujú zápalové procesy na synoviálnej membráne a to tým, že produkujú cytokíny podporujúce zápal a osteoklasty, a prezentujú antigény, ktoré vedú k produkcii špecifických autoprotilátok. Súčasná biologická liečba reumatoidnej artritídy pozostáva z adalimumabu, etanerceptu, infliximabu a rituximabu. Rituximab v kombinácií s metotrexátom predstavuje terapeutickú možnosť liečby najmä u pacientov s reumatoidnou artritídou, u ktorých bola liečba pomocou TNF blokátov neúspešná. Aj napriek tomu, že je táto kombinácia považovaná za alternatívu, neznamená, že dosahujeme 100% účinnosť. Podľa American College of Rheumatology je klinická odpoveď na rituximab variabilná. Približne 30% pacientov dosiahlo 50%-tné zlepšenie zdravotného stavu po 6 mesiacoch terapie. Existovala hypotéza, že účinnosť terapie môžeme dokázať podľa rozdielu množstva cirkulujúcich B-buniek pred a po terapii. Ukázalo sa však, že množstvo cirkulujúcich periférnych B-buniek pred začiatkom terapie, a ich množstvo po, nemali žiadnu asociáciu s dosiahnutým výsledkom liečby. Pri použití vysoko citlivej prietokovej cytometrie sa dokázalo, že naozaj dochádza k deplécii B-lymfocytov, aj keď niektoré menšie štúdie toto tvrdenie nepodporili. Niektoré štúdie ale zdôrazňujú, že vysoké množstvo cirkulujúcich CD20 negatívnych plazmablastov súvisí s nedosahovaním terapeutickej odpovede. Na tkanive s vysokým štádiom reumatoidnej artritídy sa ukázalo, že približne 50% pacientov má nízku alebo žiadnu koncentráciu B-buniek, čo naznačuje, že u týchto pacientov je zápal spôsobený iným typom imunitných buniek. Preto existuje hypotéza, že rituximab má nižšiu účinnosť u pacientov, u ktorých absentuje prítomnosť CD20 prezentujúcich B-lymfocytov v porovnaní s inými možnosťami terapie, ktoré pôsobia na inú cieľovú štruktúru. Na overenie tejto hypotézy sa vykonala randomizovaná štúdia v 19-tich centrách v 5 európskych krajinách a to vo Veľkej Británii, Belgicku, Taliansku, Portugalsku a Španielsku. (154) Do štúdie boli zapojení pacienti vo veku 18 rokov a viac, ktorý podľa klasifikačných kritérií Európskej ligy proti Reumatizmu (EULAR) a podľa UK Národnému inštitútu pre zdravie a starostlivosť (NICE) spĺňali požiadavky pre liečbu rituximabom. Išlo o pacientov, ktorý pred tým absolvovali terapiu pomocou DMARDs a aspoň jeden cyklus biologickej liečby s výnimkou rituximabu a tocilizumabu, a u ktorých bola táto terapia neúspešná. Pre porovnanie sa pacienti rozdelili do skupín na tzv. B-cell poor a B-cell rich pacientov. Tí boli náhodne rozdelení do skupín, kde jedna bola liečená rituximabom a druhá tocilizumabom, špecifický IL-6 inhibítor. Prvý výstupný bod zaznamenával po 16 týždňoch terapie, kde sa nezaznamenal významný rozdiel medzi skupinou liečenou rituximabom a tou liečenou tocilizumabom. Meranie kvality života

pacientov ukázali zlepšenie v skupine liečenej tocilizumabom. Nie je jasné, či je množstvo B-buniek kľúčové pre odpoveď pacienta na terapiu. Lepšie pochopenie tohto mechanizmu je dôležité pre vyhnutie sa nepotrebnému podávaniu potencionalne toxickkej látky a oneskorenie nasadenia vhodnej terapie, ktorá dostane chorobu pod kontrolu skôr. Rituximab aj naďalej zostáva dôležitou súčasťou terapie reumatoidnej artritídy a to hlavne u pacientov, u ktorých zlyhala terapia metotrexátom a terapia TNF blokátormi. (155) Štandardne sa podáva dávka 1000 mg i.v. , v 1. a 15. deň terapie. Rituximab reumatoidnú artritídu nevylieči úplne, po určitom období sa aj po úspešnej terapii môže dostaviť relaps a je potreba pre obnovenie terapie. Dávka a dávkovacia schéma pre dlhodobú terapiu rituximabom zatiaľ neboli overené. (151) Rituximab je vhodný v kombinácii s metotrexátom. Táto kombinácia sa využíva u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých bola terapia TNF-blokátormi neúspešná. Pre potvrdenie účinnosti tejto kombinácie sa spravila randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo-kontrolovaná štúdia. Randomizovaná štúdia trvala 24 mesiacov, počas ktorých sa zisťovala účinnosť a bezpečnosť rituximabu u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Prvej skupine bol podávaný rituximab intravenózne, prvá dávka pozostávala z dvoch infúzií po 1000 mg rituximabu a druhá skupina dostala placebo. Obe skupiny zároveň užívali metotrexát. Všetky sledované parametre ukazovali signifikantné zlepšenie u pacientov liečených rituximabom. Medzi sledované parametre patrila kvalita života, hybnosť, únava a spomalenie progresie ochorenia. Nežiadúce účinky sa objavili hlavne po prvej infúzií, a boli miernej až strednej závažnosti. Pomer závažných infekcií bol 5,2 na 100 pacientov v skupine liečenej rituximabom a 3,7 na 100 pacientov v skupine s placebom. (156) Po zhodnotení sledovaných parametrov za 24 týždňov sme vyvodili záver, že kombinácia rituximabu a metotrexátu má klinický význam pre zlepšenie stavu u pacientov s aktívnou, dlhotrvajúcou RA, u ktorých zlyhala terapia pomocou TNF-blokátorov.

2.6.6 Skleróza multiplex

2.6.6.1 Definícia

Skleróza multiplex je chronické zápalové ochorenie. Ide o neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému. Dochádza k deštrukcii myelínového tukového obalu, ktorým sú pokryté nervové vlákna v centrálnej a v periférnej nervovej sústave. Nervové vlákno, ktoré je zbavené svojho myelinového obalu stráca svoju funkciu, a tou je vedenie elektrického prúdu. Hlavným stavebným prvkom myelínu je myelínový základný proteín, ktorý sa svojou stavbou podobá vírusu, napr. EBV, HHV-6, HBV. Ak sa v organizme voči takémuto vírusu už raz aktivovali T-lymfocyty je pravdepodobné, že T-lymfocyt napadne aj myelínový základný proteín a začne ho ničiť. (157) Preto sa skleróza multiplex zaraďuje medzi autoimunitné ochorenie. Demyelizačné ložiská sa postupne šíria do celej oblasti centrálného nervového systému. (158) Skleróza multiplex postihuje najčastejšie ľudí vo veku od 20 do 50 rokov, ale môže byť diagnostikovaná aj v detskom veku. Častejšie postihuje ženy ako mužov.

2.6.6.2 Patológia

Na rozvoji ochorenia sa podieľajú interakcie genetických, epidemiologických a environmentálnych faktorov. (159) Presná príčina ochorenia nie je známa. Genómové asociačné štúdie, neuropatologické analýzy a preukázaná efektívnosť imunomodulačnej terapie podporujú koncept autoimunitnej afekcie centrálnych nervov sústavy (CNS) interakciou predisponujúcich genetických faktorov a periférnych environmentálnych vplyvov. (158) Skúmaním ľudského genómu sa zistila asociácia medzi určitými lokusmi a zvýšeným rizikom vzniku sklerózy multiplex. Súbor génov MHC, kódujúci informácie o špecifických antigénoch HLA (Human Leukocyte Antigens) sa nachádza na krátkom ramienku 6. chromozómu. Gény prvej triedy (HLA-A, HLA-B, HLA-C) kódujú MHC molekuly prvej triedy, nachádzajúce sa na všetkých jadrových bunkách organizmu. Gény druhej triedy (HLA-DR, HLA-DQ a HLA-DP) kódujú MHC molekuly druhej triedy nachádzajúce sa len na bunkách imunitného systému. Hlavnou funkciou týchto molekúl je rozpoznávanie telu vlastných a cudzích antigénov a modulácia imunitnej odpovede. Sekvencie alél potom určujú individuálnu reaktivitu imunitného systému. Jednou z najznámejších rizikových alél je alela HLA-DRB1 hlavného histokompatibilného komplexu. Haplotypy, ktoré nesú túto alelu sú však značne heterogénne v závislosti od prítomnosti ostatných alél. (160)

Zaujímavé poznatky priniesla aj zvýšená migrácia obyvateľstva. Ukázalo sa, že ľudia, presťahovaní z oblastí s nízkym výskytom sklerózy multiplex do oblastí s vysokým výskytom tohto ochorenia, hlavne pred 15 rokmi života, získajú vyššie riziko tohto ochorenia. Preto sa intenzívne hľadajú environmentálne faktory, ktoré toto ochorenie spúšťajú. Medzi oblasti s vysokým výskytom sklerózy multiplex patria hlavne severné krajiny. Najvyššia prevalencia je v severnej Amerike a západnej Európe s pomerom 140-180 na 100 000 obyvateľov. V južnejších krajinách a krajinách v oblasti rovníka je výskyt tejto choroby skôr rarita. Medzi environmentálne faktory, ktoré slúžia ako priame aktivátory autoreaktívnych T-lymfocytov patria hlavne vírusy, ako napríklad EBV alebo cytomegalovírus, ďalej je to množstvo vitamínu D, zloženie črevného mikrobiómu, fajčenie a obezita. Sklerózu multiplex by sme mohli zaradiť aj medzi chronické metabolické ochorenie. Existujú dôkazy, že jedným z faktorov by mohla byť aj zvýšená hladina cholesterolu. Toto tvrdenie podporuje aj fakt, že skleróza multiplex je rozšírená v severnej Amerike a západnej Európe, kde prevláda tzv. západná diéta, bohatá na nasýtený tuk. Priemerné množstvo skonzumovaného tuku na

2.6.6.3 Príznaky

Keďže ide o neurodegeneratívne ochorenie postihujúce centrálny nervový systém, sledujeme viaceré neurologické príznaky. Symptómy závisia od miesta, kde dochádza k demyelinizácii nervových vlákien. Jedným z najčastejších príznakov je jednostranná optická neuritída, ktorá je spojená s bolesťou za okom alebo pri pohybe očí do strán. Môže sa tiež prejavovať hmlistým videním alebo krátkodobou stratou zraku. Pre sklerózu multiplex je typická porucha hybnosti, spojená s trasom končatín, a poruchou koordinácie pohybov. V najťažšom stupni ochorenia môže dôjsť k úplnému znehybneniu končatiny a trvalej invalidite. Kvalitu života asi najviac znepríjemňuje porucha sfinkterových funkcií. Ide o poruchy močenia ako častá mikcia, náhle nutkanie na močenie a strach z pomôčenia. Približne 60% mužov trpí erektilnou dysfunkciou. Medzi ďalšie prejavy patrí dysfágia, pri ktorej hrozí vdychnutie obsahu ústnej dutiny do pľúc. Porušená motilita čriev, obštipácia alebo hnačka, únik stolice alebo pocit nedostatočného vyprázdnenia sa tiež podieľajú vysokou mierou na znížení kvality života. U pacientov sa môže rozvinúť úzkosť alebo depresia. Toto chronické ochorenie si vyžaduje dlhodobú terapiu, ktorá spomaľuje progresiu ochorenia. Skleróza multiplex patrí k ochoreniam, ktoré nedokážeme úplne vyliečiť. (158)

2.6.6.4 Stratégia

Aj keď je hlavným procesom tohto ochorenia demyelizácia nervových vlákien, v počiatočnom ochorení sa môže objaviť aj axonálne postihnutie. Jedným z postupov liečby je remyelizácia poškodeného vlákna, čo vedie k zlepšeniu zdravotného stavu pacienta. Ak je tam ale axonálne poškodenie, je veľmi pravdepodobné, že neurologické poruchy budú ďalej pretrvávajúť. Preto je dôležitá včasná diagnostika. Zatiaľ neexistuje precízny diagnostický test, ktorý by umožnil včasnú diagnostiku roztrúsenej sklerózy. Diagnostika je založená na základe klinických symptómov a klinického vyšetrenia. Jedno z možností diagnostiky je magnetická rezonancia mozgu a miechy, ktoré odhalí demyelizačné lézie, vyskytujúce sa najčastejšie v oblasti mozgových komôr, pod mozgovou kôrou, v mozočku, v mieche alebo na optických nervoch. Ďalším z vyšetrení je lumbálna punkcia, ktorá pozostáva z odberu mozgomiechového moku. Hlavným faktorom je prítomnosť aspoň dvoch oligoklonálnych IgG pásov, ktoré sú prítomné iba v likvore. Ich prítomnosť znamená zvýšenú aktivitu lymfocytov v CNS. Dôležitým krokom v diagnostike je vyšetrenie evokovanými potenciálmi. Ide o bioelektrické spracovanie odpovede mozgu na určitý podnet, ten môže byť sensorický alebo motorický. Evokované potenciály slúžia k objektivizácii klinického nálezu, detekcii subklinického postihnutia sensorických a motorických systémov a monitorovanie funkčného stavu vyšetřovaného systému v čase. (161)

2.6.6.5 Farmakoterapia

Liečba roztrúsenej sklerózy by mala byť individualizovaná podľa potrieb konkrétneho pacienta. Pre liečbu je zásadné začať čo najskôr, najlepšie v období tzv. klinicky izolovaného syndrómu (CIS), ktorý je charakterizovaný prvým klinickým atakom a prítomnosťou nálezu na magnetickej rezonancii mozgu. Pri výbere vhodnej stratégie máme dve možnosti. Prvou možnosťou je eskalačná terapia, ktorá preferuje začiatok terapie bezpečnejšími liekmi s nižšou účinnosťou. Druhou možnosťou je indukčná terapia, pri ktorej sa preferuje nasadenie vysoko účinnej terapie hneď na začiatku ochorenia s vedomím nepriaznivého bezpečnostného profilu liekov. Eskalačná terapia vychádza z dlhobodej skúsenosti a používa interferon beta a glatiramer acetátu. Indukčná terapia využíva vysoko účinné lieky s vedomím prípadných rizík. V minulosti sa používal najmä mitoxantron. S ním boli spojené závažne nežiadúce účinky ako je poškodenie myokardu s rozvojom kardiálnej systolickej dysfunkcie a preto je tento typ liečby rezervovaný iba pre vysoko aktívne formy sklerózy multiplex.

Terapia roztrúsenej sklerózy sa zameriava na dva hlavné ciele. V prvom rade ide o prevenciu poškodenia CNS a druhým cieľom je remyelinizácia už poškodených nervových vlákien, a spomalenie progresie ochorenia. Pri určovaní terapie musíme prihliadať aj na to, či ide o liečbu akútneho ataku alebo terapiu určenú na dlhodobé podávanie. Pri liečbe akútneho ataku sú indikované kortikosteroidy, konkrétne metylprednison. Ten dokáže znížiť zápalovú reakciu a pacient sa dokáže rýchlejšie zotaviť z atak. Terapia kortikosteroidmi nie je vhodná na dlhodobé užívanie kvôli nežiadúcim účinkom ako je vysoký krvný tlak alebo osteoporóza. Dlhodobá terapia je založená na podávaní imunomodulancia medzi ktoré patrí interferon beta 1a, 1b; glatiramer acetát a intravenózne imunoglobulíny. Sú to lieky finančne náročné ale s vysokým stupňom efektivity. Pokiaľ je liečba zahájená včas môže obmedziť nie len počet atak, ale aj spomaliť nárast atrofie CNS. (162)

Podstata väčšiny autoimunitných a chronických zápalových ochorení vychádza z nerovnováhy medzi aktivačnými a regulačnými imunitnými pochodmi. V určitých autoimunitných ochoreniach ako je napríklad skleróza multiplex ale aj spomínaná reumatoidná artritída je táto dysregulácia charakterizovaná aktiváciou B-buniek imunitného systému. Takéto neregulované B-bunky odpovedajú aktiváciou autoreaktívnych T-buniek, bez toho aby boli prítomné protilátky. Ako už vieme tradičný postup terapie autoimunitných ochorení pozostáva z podávania kortikosteroidov a imunosupresív, ktoré z hľadiska nežiadúcich účinkov nie sú vhodné pre dlhodobé podávanie. Zavedenie biologických liečiv v 90. rokoch predstavovalo revolúciu v terapii autoimunitných, alergických, a chronických zápalových ochorení. Výhodou biologických agens je ich cielečné mierenie na špecifické molekuly, čím sa minimalizuje nechcené poškodenie iných buniek tela. (152)

B-bunky prispievajú k rozvoju imunitných ochorení, tým že podporujú tvorbu autoprotílátok, majú rolu v prezentovaní antigénov na povrchu bunke a produkujú cytokíny. Cielenie na CD-20 molekuly sa ukázalo byť účinné v terapii patológií spájaných s B-bunkami. Prvou anti-CD20 protilátkou je rituximab, a po jeho vzore boli objavené aj ďalšie anti-CD20 protilátky ako napríklad obinutuzumab, ocrelizumab, veltuzumab a ďalšie. Novou možnosťou terapie je aj humanizovaná monoklonálna protilátka natalizumab. Natalizumab je ČR registrovaný od roku 2007 a je určený najmä pre pacientov s agresívnou formou sklerózy multiplex. Podáva sa jedenkrát mesačne a je nevhodný do kombinácie s ďalšou farmakoterapiou, pretože môže spôsobiť infekciu progresívnej multifaktoriálnej leukoencefalopatii, ktorá môže byť smrteľná. V klinickej štúdii HERMES fázy II sa rituximab porovnával s placebom. Vyšetrením MR sa zistilo, že rituximab porovnaním s placebom redukoval počet nových lézií o 91 %. Počet relapsov za 24 týždňov bol v skupine liečenej rituximabom nižší v porovnaní s placebo skupinou. Rituximab ako účinná terapia sklerózy multiplex, ktorá dosahuje konštantné výsledky, znižuje zápalové reakcie, redukuje incidenciu relapsov a znižuje výskyt nových alebo aktívnych lézií. Bezpečnostný profil je akceptovateľný a preto sa rituximab považuje za účinnú a bezpečnú terapiu roztrúsenej sklerózy. (163)

Aj napriek týmto zisteniam, roztrúsená skleróza nepatrí medzi oficiálne indikácie rituximabu vo všetkých krajinách, a jeho používanie nie off label. Pre porovnanie si môžeme uviesť používanie rituximabu v severských krajinách Európy. Vo Švédsku je nahlásených približne 53% prípadov užívanie rituximabu off label súčasne s ďalšími DMT. Naopak v Dánsku alebo Nórsku uprednostňujú vo väčšine prípadov užívanie inej anti-CD20 protilátky ocrelizumabu pred užívaním off label terapie. (152)

3 Praktická časť

Cieľom praktickej časti diplomovej práce bolo spracovanie a vyhodnotenie spotreby biologických liekov v onkologickej terapii na území ČR v rokoch 2010-2020.

3.1 Metodika

Spotreba biologických liekov bola analyzovaná pomocou metódy Prehľad spotreby liekov (Drug utilization review). Táto metóda skúma spotrebu určitých liekov za určité časové obdobie. Pomocou tejto metódy môžeme skúmať vývoj spotreby buď jedného subjektu alebo môžeme porovnávať dva a viac subjektov v tom istom časovom úseku. (2)

Diplomová práca spracováva údaje o spotrebe liečiv v období od 01.01.2010 – 31.12.2020. Údaje o spotrebe boli získané z databázy SÚKL, ktorá je verejne dostupná a pravidelne aktualizovaná vo Vestníku SÚKL. SÚKL je národná regulačná agentúra zaoberajúca sa liečivami ako je schvaľovanie uvedenia nového liečiva na trh, dohľad nad liečivom a kontrola bezpečnosti liečiv na trhu v ČR. Informácie o spotrebe liečiv SÚKL získava zhromažďovaním údajov o dodávkach liečiv od veľkodistribútorov do lekární, zdravotníckych zariadení, veterinárnych lekárov a od predajcov vyhradených liečiv.

Do štúdie boli zahrnuté biologické látky rituximab L01XC02, bevacizumab L01XC07, cetuximab L01XC06 a alemtuzumab L04AA34. Liečivé prípravky boli vybrané na základe šírky indikačného spektra.

Spotreba bola pre alemtuzumab monitorovaná pomocou metodológie ATC/DDD, ktorá bola vysvetlená v úvode diplomovej práce. Z databázy SÚKL boli použité informácie o celkovej DDD za jednotlivé roky v sledovanom období, pre jednotlivé liečivé prípravky so skúmanou účinnou látkou a počet balení. Počet DDD jednotlivých liečiv bol zistený a prevedený na relatívnu spotrebu DID. Ako denominátor bol použitý počet obyvateľov ČR zistený z verejnej databázy Českého štatistického úradu. (164) Relatívna spotreba (DID) bola vypočítaná ako počet DDD/1000 obyvateľov/ deň. Spotreba sa vypočítala pre každé liečivo a každý kalendárny rok zvlášť a výpočet bol vynesovaný do grafov. Výpočty, tabuľky a grafy boli sformované v programe Microsoft Office Excel. Pohyb relatívnej spotreby skúmaných liečiv bol popísaný deskriptívnou štatistikou. Pre rituximab, bevacizumab a cetuximab bola spotreba pozorovaná pomocou počtu balení. Tieto liečivá sa používajú pre množstvo indikácií, v ktorých je dávkovanie vysoko individualizované a navyše sú často používané v kombináčnej terapii s ďalšími antineoplastickými a inými liečivami. Preto DDD nie je pre tieto liečivá vyjadrená. (165)

Spotrebu liečiv môžeme vyjadriť viacerými metódami a to pomocou sledovania ceny, hmotnosti účinnej látky, počtu jednotlivých liekových foriem či balení, počtu receptov, počtu pacientov užívajúcich dané liečivo a metódou definovanej dennej dávky. Vyjadrenie spotreby pomocou ceny nám neumožňuje porovnanie spotreby rôznych liečiv v longitudinálnych a ekologických štúdiách. Ak by sme vyjadrovali spotrebu pomocou počtu receptov neboli by sme schopní vyjadriť spotrebované množstvo účinných látok. Vyjadrenie spotreby pomocou počtu pacientov užívajúcich dané liečivo je v súčasnosti prakticky nereálne. Keďže pre rituximab, bevacizumab a cetuximab nie je možné určiť DDD, rozhodli sme sa pri týchto prípravkoch použiť metódu sledovania počtu balení, ktorá je v našom prípade najvhodnejšou voľbou a v niektorých prípadoch môže mať lepšiu vypovedajúcu hodnotu ako sledovanie DDD. (2)

3.2 Limitácie

Podľa pokynov DIS-13, Hlásenie dodávok distribuovaných humánnych liečivých prípravkov sú distribútori povinný pravidelne hlásiť dodávky liečivých prípravkov SÚKL-u. Databáza SÚKL je limitovaná tým, že neposkytuje informácie o pacientoch ani o lekároch, ktorí dané liečiva predpisovali. Z databáze nie je možné vyčítať diagnózu, pre ktorú bol daný liečivý prípravok predpísaný ani sila použitá pre konkrétne ochorenie. Databáza nezaznamenáva údaje o baleniach liečivých prípravkov, ktoré exspirovali v lekárni, v zdravotníckom zariadení alebo u konkrétneho pacienta. Nemôžeme zabudnúť opomenúť adhérenciu pacientov k liečbe a teda zistiť, či bol vydaný prípravok užívaný.

Limitácie vychádzajúce z používania DDD/ATC systému: Hodnota DDD nepredstavuje skutočnú predpísanú dennú dávku vo všetkých skupinách pacientov v celej populácii a to z dôvodu odlišnej diagnózy, zmeny citlivosti organizmu, porucha eliminačných orgánov, zmena stratégie užívania liečiva, odlišná stratégia užívania liečiva v rôznych štádiách ochorenia. Pri intermitentnom podávaní sa DDD obvykle vyjadruje priemernou hodnotou, napríklad z mesačného podávania. Táto hodnota veľakrát neodpovedá skutočnej spotrebe. Hodnota DDD nám neposkytuje informáciu o dĺžke užívania liečiva.

Sledovanie spotreby liečiv pomocou počtu balení alebo jednotlivých liekových foriem, či počte dávok neumožňuje sledovať celkovú spotrebu v určitej skupine liečiv, napríklad v konkrétnej ATC skupine a neumožňuje vyjadriť skutočné množstvo spotrebovanej účinnej látky. (2)

3.3 Výsledky

3.3.1 Rituximab

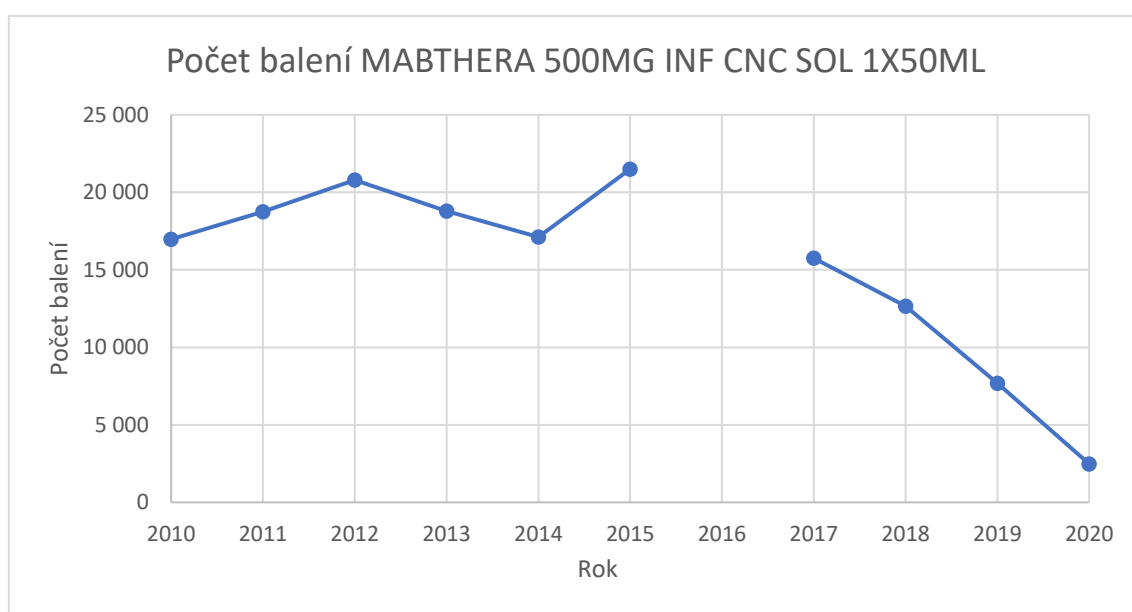
Spotrebu rituximabu pozorujeme podľa celkového počtu balení prípravkov MABTHERA. Tieto prípravky majú rozdielnu liekovú formu a koncentráciu rituximabu a preto sú v tabuľke 7 znázornené jednotlivé a celkové počty balení.

Spotreba rituximabu bola v období od roku 2010 až 2020 najvyššia v roku 2015 ako môžeme vidieť v tabuľke 8. Najnižšia spotreba rituximabu bola v roku 2020, kedy sa spotrebovalo vyše 3-násobne menší počet balení liečivých prípravkov s touto obsahovou látkou. Prípravok MABTHERA 1400 mg vo forme injekčného roztoku bol uvedený na trh v roku 2016 a jeho spotreba sa niekoľko násobne zvýšila. Počet spotrebovaných balení sa drží od roku 2017 do roku 2020 v približne rovnakých hodnotách, čo môžeme pozorovať v grafe č. 2. Najvyšší počet spotrebovaných balení tohto prípravku bol v roku 2019 a roku 2020 sa jeho spotreba mierne znížila. Ako vyplýva z tabuľky 7 najväčšie množstvo spotrebovaných balení pozorujeme u prípravku MABTHERA 500mg vo forme infúzneho roztoku. Najviac spotrebovaných balení pozorujeme v roku 2015, čo môžeme vidieť v grafe č.1. V nasledujúcich rokoch pozorujeme znižovanie spotreby. Tretím pozorovaným liečivým prípravkom s obsahovou látkou rituximab je prípravok MABTHERA 100mg vo forme infúzneho roztoku. V grafe č.3 môžeme pozorovať, že spotreba tohto prípravku bola v rokoch 2010-2016 relatívne konštantná, s najvyšším počtom spotrebovaných balení v roku 2015. Po roku 2017 vidíme výrazný pokles spotreby.

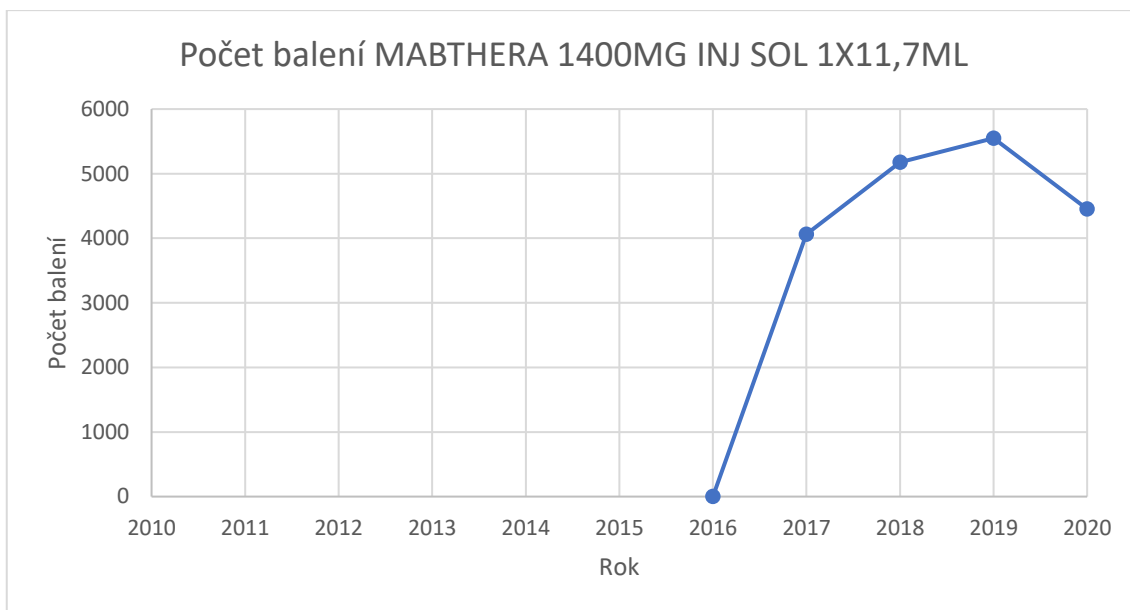
Graf č.4 znázorňuje priebeh vývoja celkovej spotreby rituximabu. V rokoch 2010-2015 sa spotreba rituximabu pohybovala v podobných hodnotách s vrcholom v roku 2015. V roku 2016 pozorujeme výrazné zníženie spotreby rituximabu a to z dôvodu stiahnutia prípravku MABTHERA 500MG INF CNC SOL 1X50ML z trhu. Následne pozoruje zvýšenie spotreby v roku 2017 a opätovné zníženie spotreby, ktoré pretrváva do roku 2020.

Tabuľka 8, Počet balení liečivých prípravkov s obsahom hlavnej účinnej látky rituximab

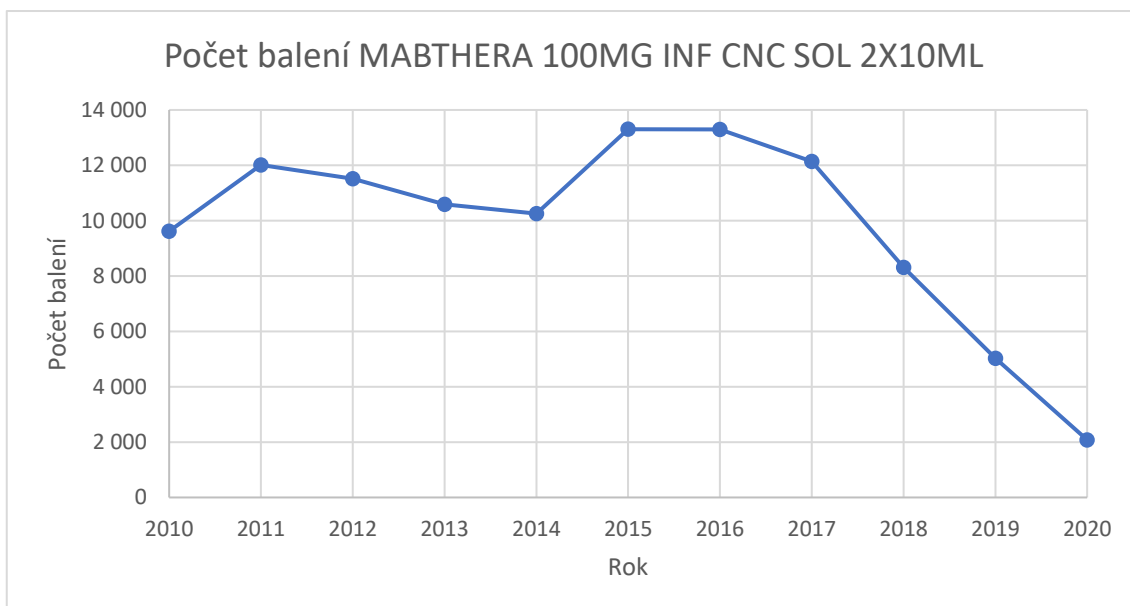
Rok	Počet balení MABTHERA 500MG INF CNC SOL 1X50ML	Počet balení MABTHERA 1400MG INJ SOL 1X11,7ML	Počet balení MABTHERA 100MG INF CNC SOL 2X10ML	Celkový počet balení
2010	16 981		9 622	26 603
2011	18 743		12 013	30 756
2012	20 799		11 510	32 309
2013	18 791		10 594	29 385
2014	17 111		10 254	27 365
2015	21 495		13 303	34 798
2016		1	13 292	13 293
2017	15 744	4 060	12 135	31 939
2018	12 654	5 179	8 313	26 146
2 019	7 671	5 549	5 032	18 252
2020	2 481	4 455	2 080	9 016



Graf 1 znázorňujúci počet balení MABTHERA 500MG INF CNC SOL 1X50ML



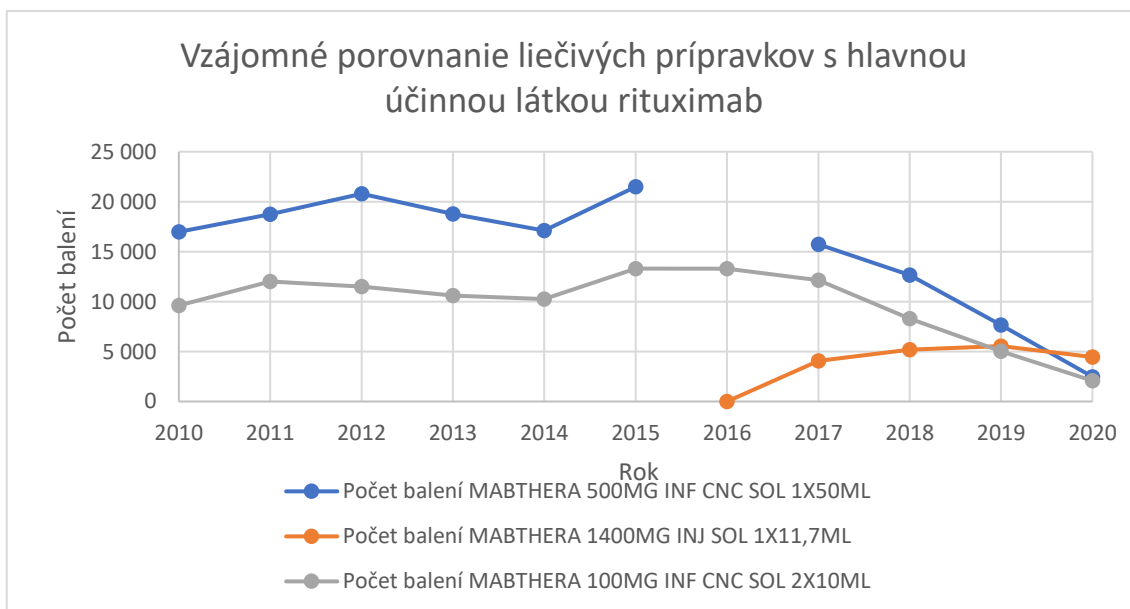
Graf 2 znázorňující počet balení MABTHERA 1400MG INJ SOL 1X11,7ML



Graf 3 znázorňující počet balení MABTHERA 100MG INF CNC SOL 2X10ML



Graf 4 znázorňujúci celkový počet balení



Graf 5 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s hlavnou účinnou látkou rituximab

3.3.2 Bevacizumab

Spotrebu bevacizumabu v období rokov 2010-2020 sme pozorovali na prípravkoch AVASTIN 25mg/ml vo forme infúzných roztokov. Tieto prípravky majú rozdielnú veľkosť balenia a preto sú v tabuľke č.9 uvedené v samostatných stĺpcoch.

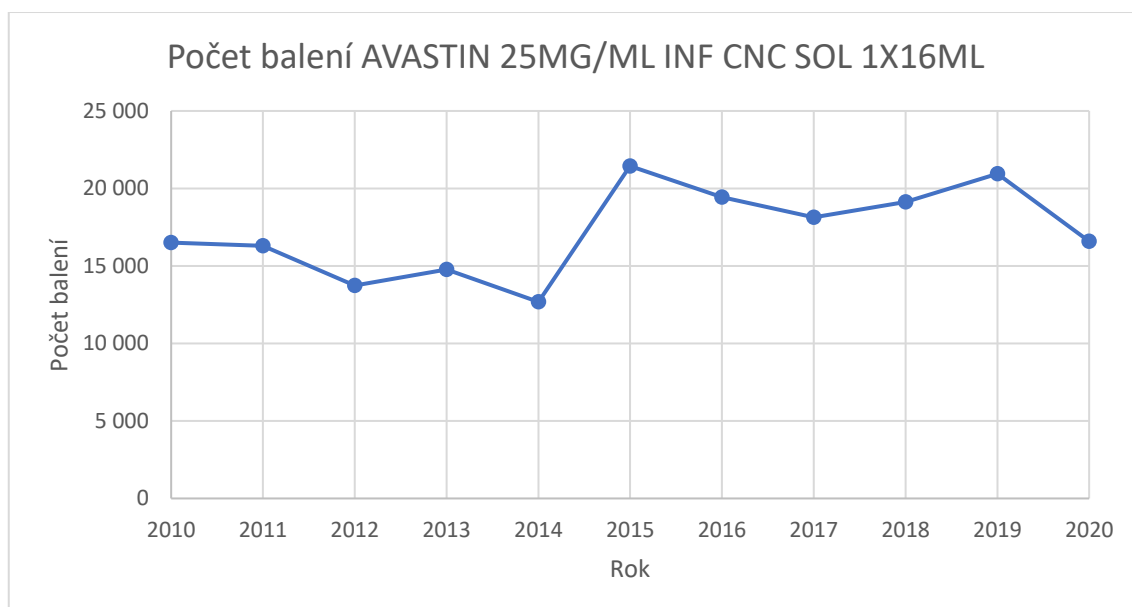
V grafe č. 6 pozorujeme vývoj spotreby liečivého prípravku AVASTIN 25mg/ml 1x16ml. Najvyššia spotreba tohto prípravku bola v roku 2015. V roku 2015 bola spotreba 1,3-násobne vyššia ako v roku 2010 a 1,7-násobne vyššia ako v roku 2014, kedy pozorujeme najnižšiu spotrebu prípravku AVASTIN 25mg/ml 1x16ml. Druhú najvyššiu spotrebu pozorujeme v roku 2019, po ktorom došlo v roku 2020 k výraznému poklesu.

V grafe č.7 sledujeme priebeh spotreby balení v prípravku AVASTIN 25mg/ml 1x4ml. Najvyššie spotreby daného prípravku boli pozorované v rokoch 2011 a 2016, s najvyššou spotrebou v roku 2011 a to o 70 balení v porovnaní so spotrebou v roku 2016. Najnižšiu spotrebu pozorujeme v roku 2020, tá bola o 2,1-násobok nižšia ako najvyššia pozorovaná spotreba. Z grafu č.7 vyplýva, že v rokoch 2011-2014 a 2016-2020 dochádzalo k postupnému znižovaniu spotreby sledovaného prípravku.

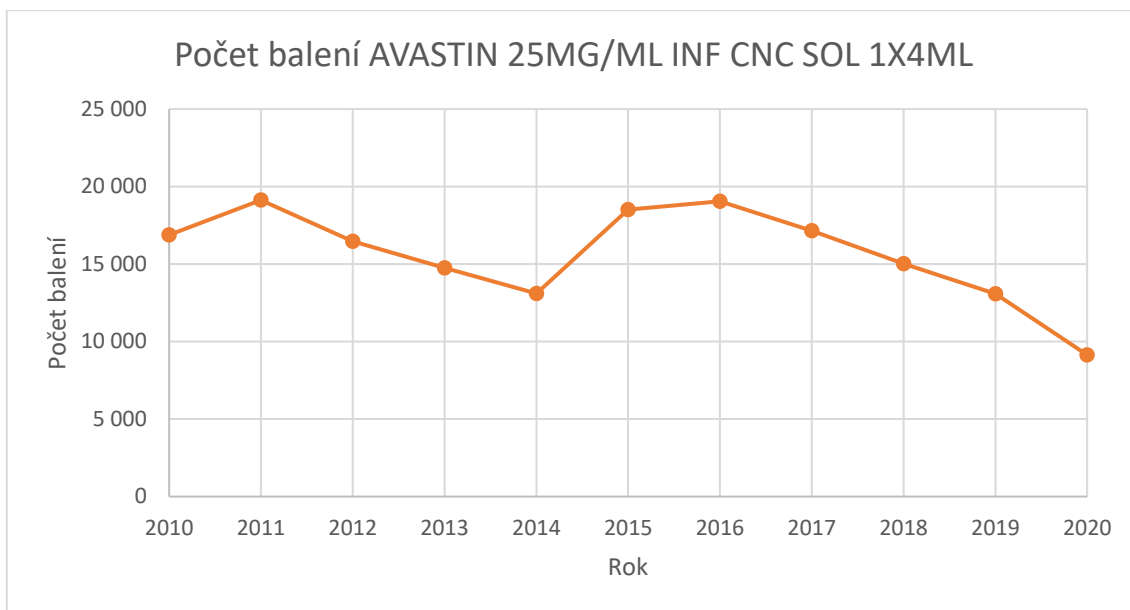
V grafe č.8 pozorujeme celkový priebeh spotreby liečivých prípravkov s obsahovou látkou bevacizumab. Najvyššie spotreby bevacizumabu boli v rokoch 2015 a 2016. Naopak najnižšie hodnoty pozorujeme v rokoch 2014 a 2020 kedy bola spotreba bevacizumabu takmer identická. Najnižšia spotreba bola sledovaná v roku 2014 a bola 1,6-násobne nižšia ako najvyššia sledovaná spotreba v roku 2015. Spotreba rituximabu v rokoch 2011-2014 a 2016-2020 postupne klesala. Hodnota spotreby v roku 2020 je o 25% nižšia ako v predchádzajúcom roku.

Tabuľka 9, Počet balení liečivých prípravkov s obsahom hlavnej účinnej látky bevacizumab

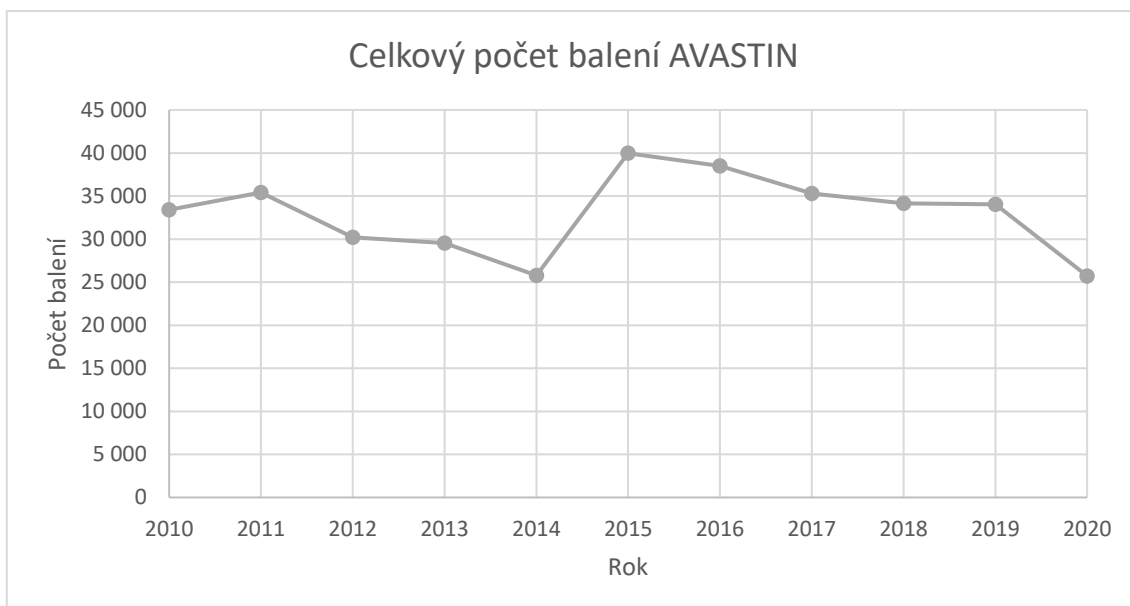
Rok	Počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X16ML	Počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	Celkový počet balení AVASTIN
2010	16 508	16 884	33 392
2011	16 296	19 126	35 422
2012	13 734	16 478	30 212
2013	14 781	14 760	29 541
2014	12 681	13 101	25 782
2015	21 446	18 523	39 969
2016	19 430	19 056	38 486
2017	18 145	17 140	35 285
2018	19 128	15 033	34 161
2019	20 951	13 087	34 038
2020	16 588	9 140	25 728



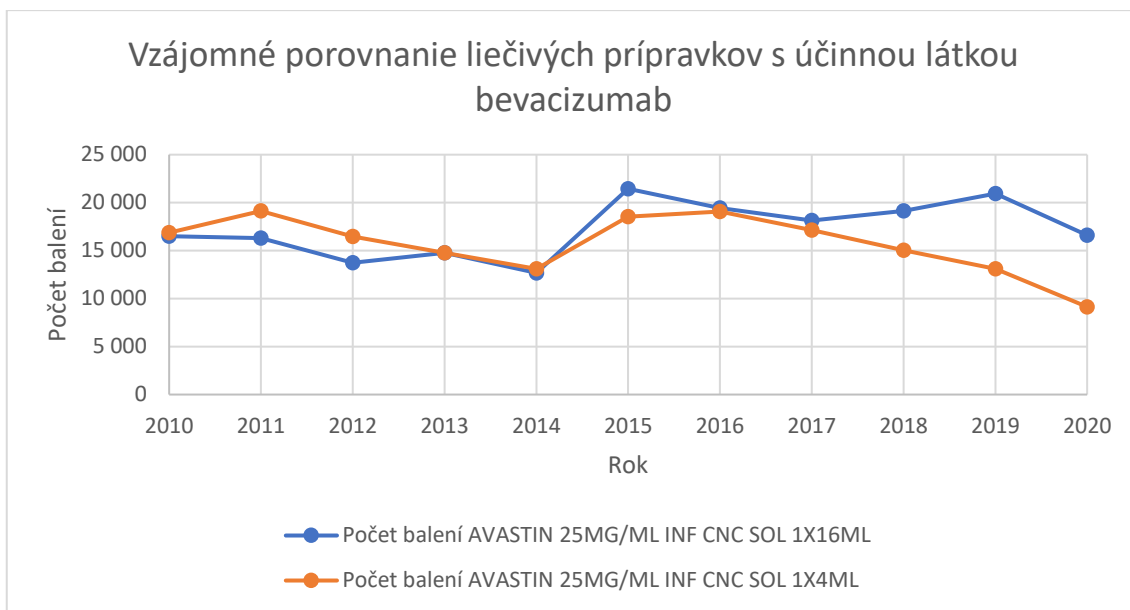
Graf 6 znázorňujúca počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X16ML



Graf 7 znázorňující počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML



Graf 8 znázorňující celkový počet balení AVASTIN



Graf 9 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s účinnou látkou bevacizumab

3.3.3 Cetuximab

Spotrebu cetuximabu sme pozorovali na dvoch prípravkoch s hlavnou účinnou látkou a to ERBITUX 5mg/ml vo forme infúzneho roztoku v dvoch veľkostiach balenia 20ml a 100ml. ERBITUX 5mg/ml 1X100ml bol uvedený na trh v roku 2016. Spotreba týchto prípravkov samostatne aj celkovo uvedená v počte balení je znázornená v tabuľke č.10.

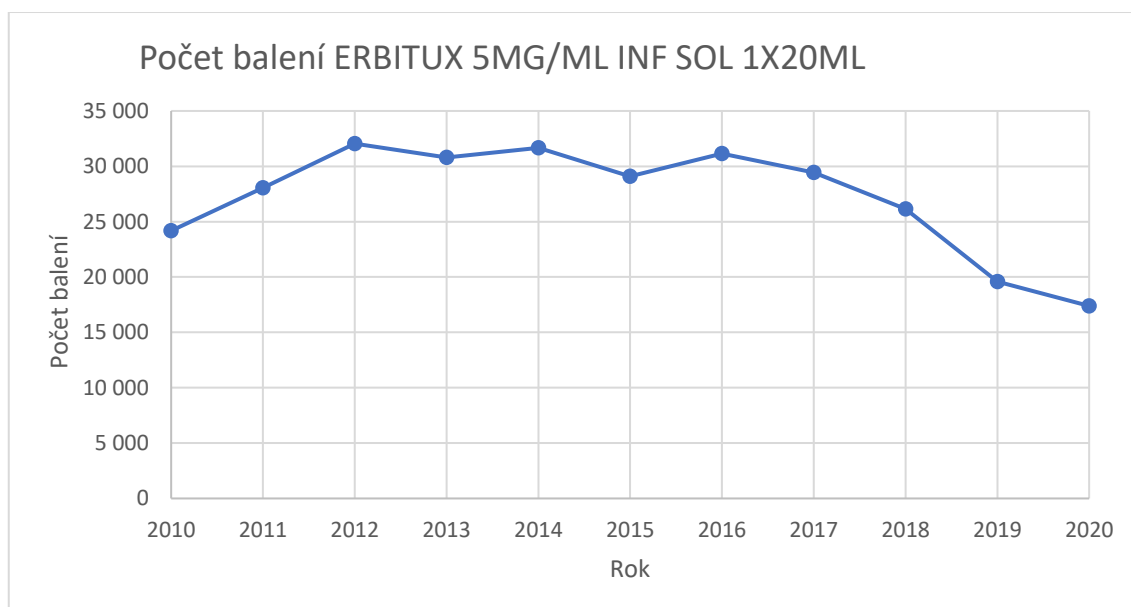
Graf č.10 znázorňuje spotrebu liečivého prípravku ERBITUX 5mg/ml 1x20ml. Najvyššie spotreby daného prípravku pozorujeme v rokoch 2012, 2014 a 2016. najvyššia spotreba dosiahnutá v roku 2012 je 1,8-násobne vyššia ako spotreba dosiahnutá za rok 2020, ktorá bola najnižšia počas sledovaného obdobia. Od roku 2016 je pozorovaný postupný pokles spotreby.

ERBITUX 5mg/ml 1x100ml bol na trh uvedený v roku 2016. Jeho spotreba je v porovnaní s predchádzajúcim liečivým prípravkom niekoľkonásobne nižšia. Najvyššiu spotrebu pozorujeme v roku 2018 a najnižšiu spotrebu pozorujeme v roku 2016. Od roku 2016 do roku 2018 došlo k takmer 96% nárastu spotreby daného liečivého prípravku. V grafe č.11 ďalej pozorujeme postupný pokles spotreby.

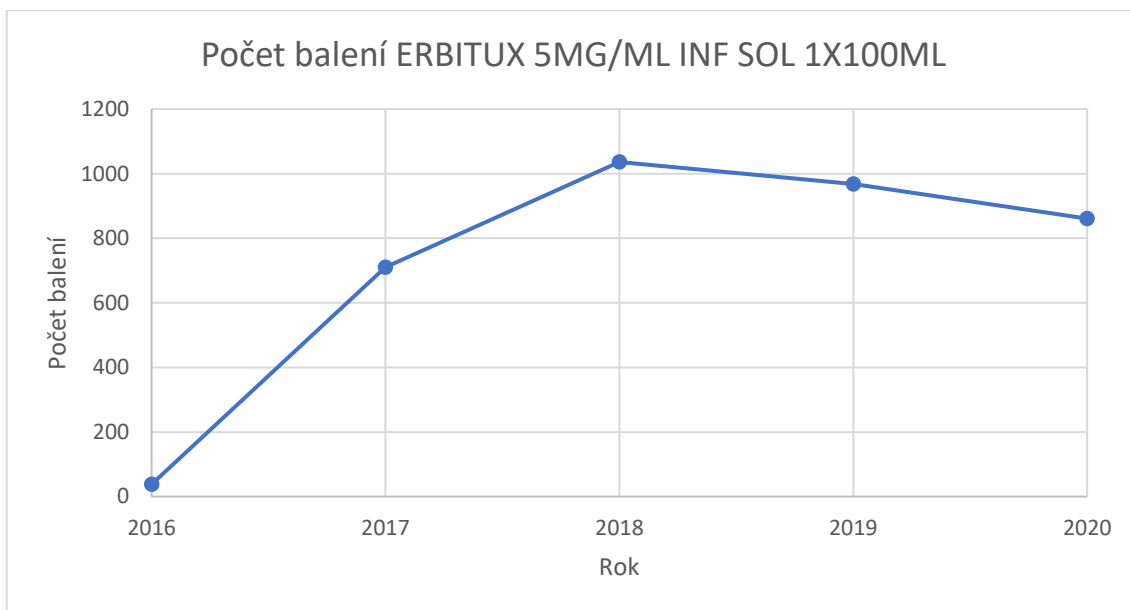
V grafe č.12 pozorujeme priebeh celkovej spotreby cetuximabu. Najvyššiu spotrebu pozorujeme v roku 2012. Druhá najvyššia spotreba je zaznamenaná v roku 2014. Od roku 2010 do roku 2012 ide o 1,3-násobné zvýšenie spotreby. Spotreba cetuximabu sa v rokoch 2011-2017 pohybuje v približne rovnakých hodnotách. Po roku 2017 pozorujeme výraznejší pokles spotreby. Medzi rokmi 2018 a 2019 došlo k zníženiu spotreby o približne 24%. Ak porovnáme najvyššiu a najnižšiu hodnotu, tak medzi rokmi 2012 a 2020 došlo k zníženiu spotreby o približne 43%.

Tabuľka 10, Počet balení liečivých prípravkov s obsahom hlavnej účinnej látky cetuximab

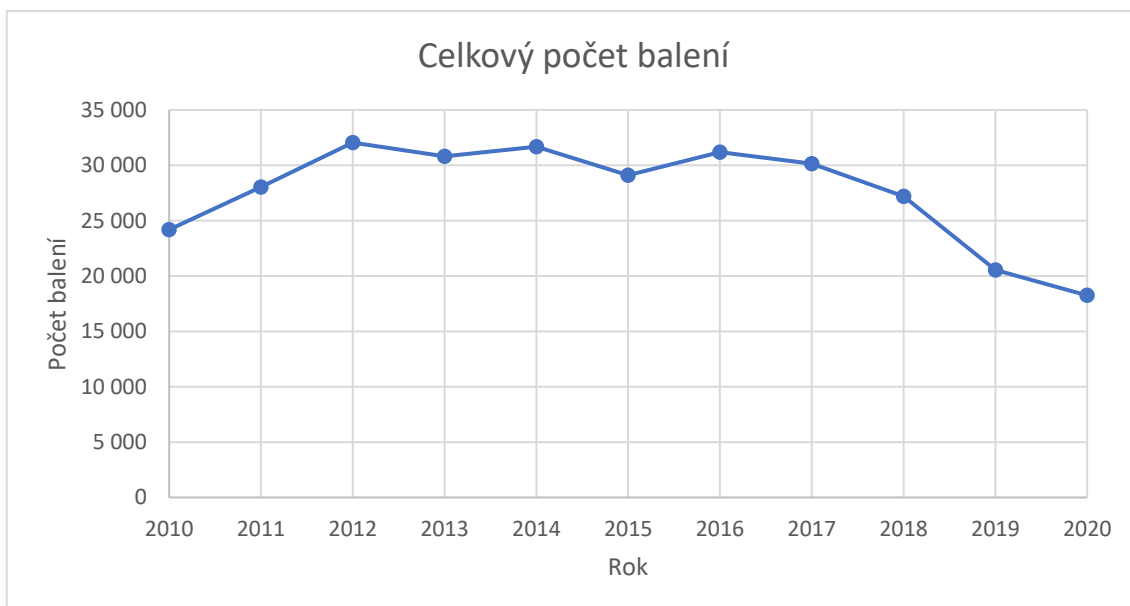
Rok	Počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X20ML	Počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X100ML	Celkový počet balení
2010	24 190		24 190
2011	28 041		28 041
2012	32 048		32 048
2013	30 810		30 810
2014	31 674		31 674
2015	29 100		29 100
2016	31 136	38	31 174
2017	29 434	710	30 144
2018	26 153	1 036	27 189
2019	19 578	968	20 546
2020	17 388	861	18 249



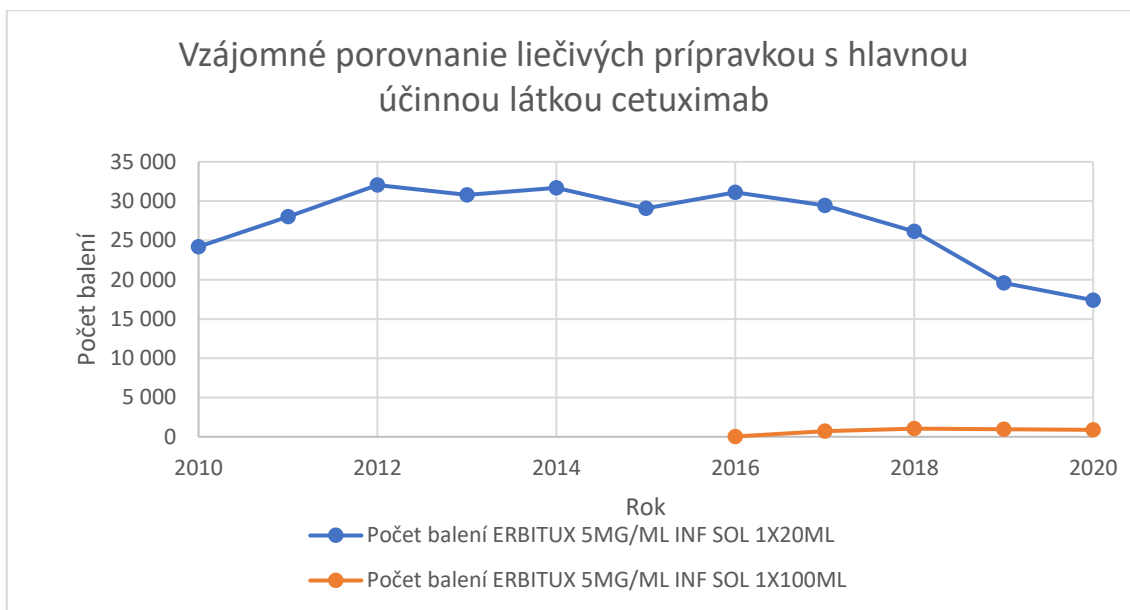
Graf 10 znázorňujúci počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X20ML



Graf 11 znázorňující počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X100ML



Graf 12 znázorňující celkový počet balení ERBITUX



Graf 13 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkou s hlavnou účinnou látkou cetuximab

3.3.4 Alemtuzumab

V tabuľke č.11 máme uvedené 3 liečivé prípravky, ktorých hlavná účinná látka je alemtuzumab.

Od roku 2010-2012 bol alemtuzumab registrovaný pod názvom MABCAMPATH vo forme infúzneho roztoku. Spotreba tohto prípravku bola najvyššia v roku 2011. V roku 2012 vidíme pokles spotreby o takmer 75%. Priebeh spotreby nám ukazuje graf č. 14.

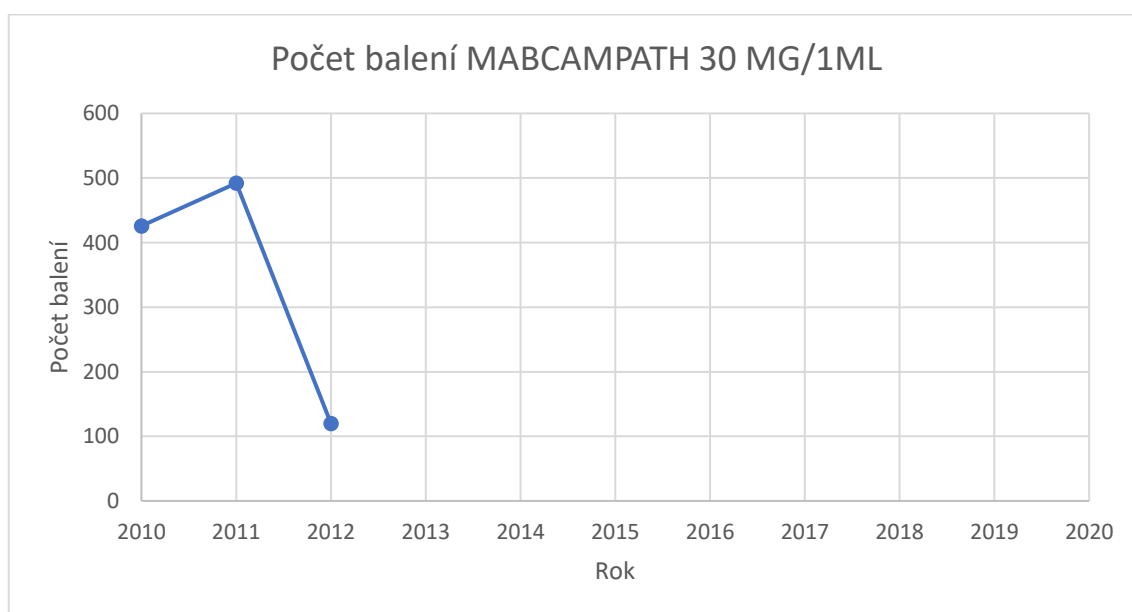
V roku 2013 bola distribúcia alemtuzumabu prerušená, kvôli plánovanému štartu prípravku LEMTRADA, ktorý vstúpil na trh v roku 2014. Spotreba prípravku LEMTRADA vo forme infúzneho roztoku má oproti predošlému prípravku nižšiu koncentráciu a ide o menšie balenie. Počet spotrebovaných balení sa pohybuje v menších číslach. Najnižšiu spotrebu pozorujeme v roku vstupu na trh. Z grafu č.15 pozorujeme najvyššiu spotrebu v roku 2016. Ide o vyše 14-násobné zvýšenie od roku 2014. V nasledujúcich rokoch sa spotreba daného prípravku pohybovala v podobných hodnotách s menším poklesom v roku 2017. Po roku 2019 pozorujeme výrazne zníženie spotreby a to o takmer 39%.

V roku 2016 vstúpil na trh prípravok CAMPATH v rovnakej koncentrácii a liekovej forme ako jeho predchodca MABCAMPATH. Spotreba prípravku od vstupu na trh postupne narastala s vrcholom v roku 2018 a následne začala klesať ako môžeme vidieť v grafe č.16. Najnižšiu spotrebu pozorujeme v roku 2020. Ide o 3-násobne nižšiu spotrebu ako v roku 2018, kedy bol spotrebovaný najvyšší počet balení daného prípravku.

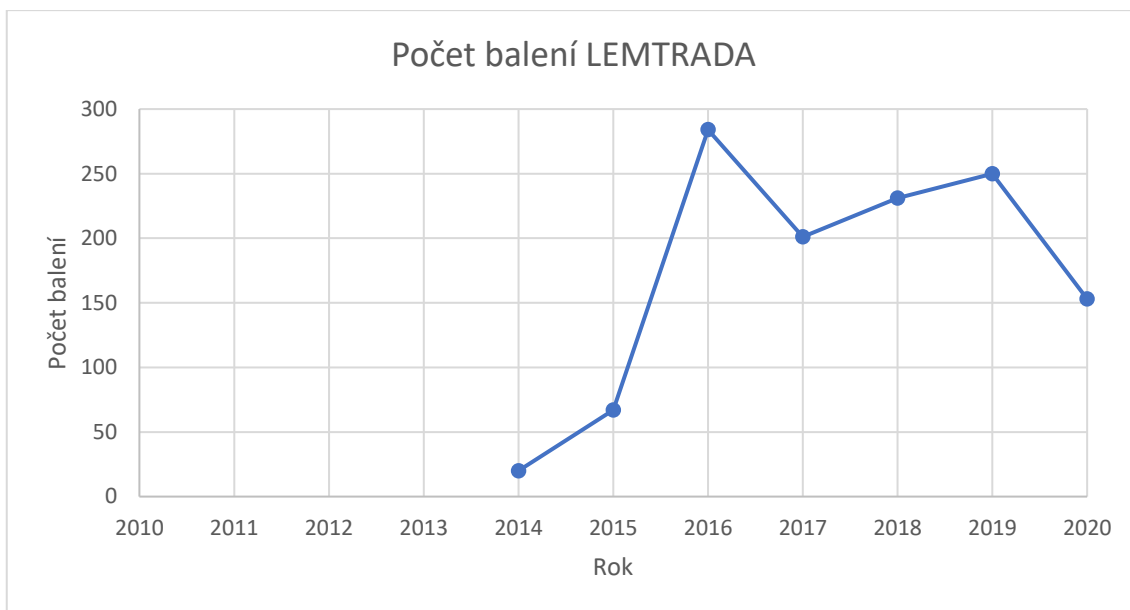
V grafe č.17 sme pozorovali celkový priebeh spotreby alemtuzumabu od roku 2010-2020. Najvyššia spotreba bola zaznamenaná v roku 2011. Následne došlo k postupnému znižovaniu spotreby a stiahnutiu z trhu. Po opätovnom navrátení alemtuzumabu sledujeme postupné zvyšovanie spotreby s vrcholom v roku 2018. Po roku 2018 znova dochádzalo k postupnému znižovaniu. Najnižšia spotreba bola zaznamenaná v rokoch 2014 a 2015.

Tabuľka 11, Počet balení liečivých prípravkov s obsahom hlavnej účinnej látky alemtuzumab

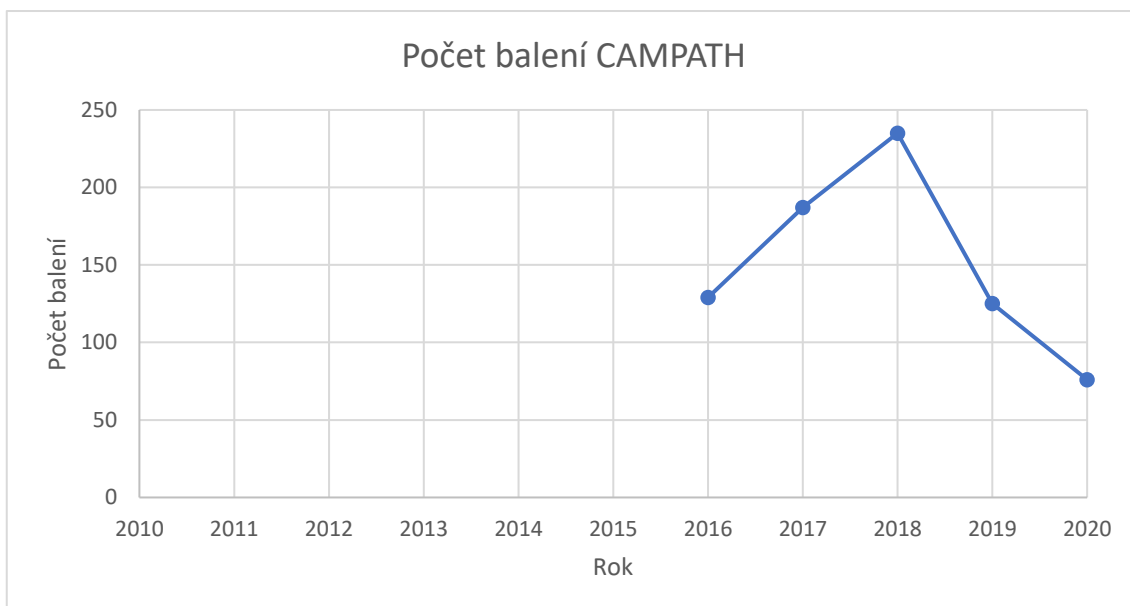
Rok	Počet balení MABCAMPATH INF CNC SOL 3X1MLX30MG/ ML	Počet balení LEMTRADA 12MG INF CNC SOL 1X1,2ML	Počet balení CAMPATH 30MG/ML INF CNC SOL 3X1ML	Celkový počet balení
2010	426			426
2011	492			492
2012	120			120
2013				
2014		20		20
2015		67		67
2016		284	129	413
2017		201	187	388
2018		231	235	466
2019		250	125	357
2020		153	76	229



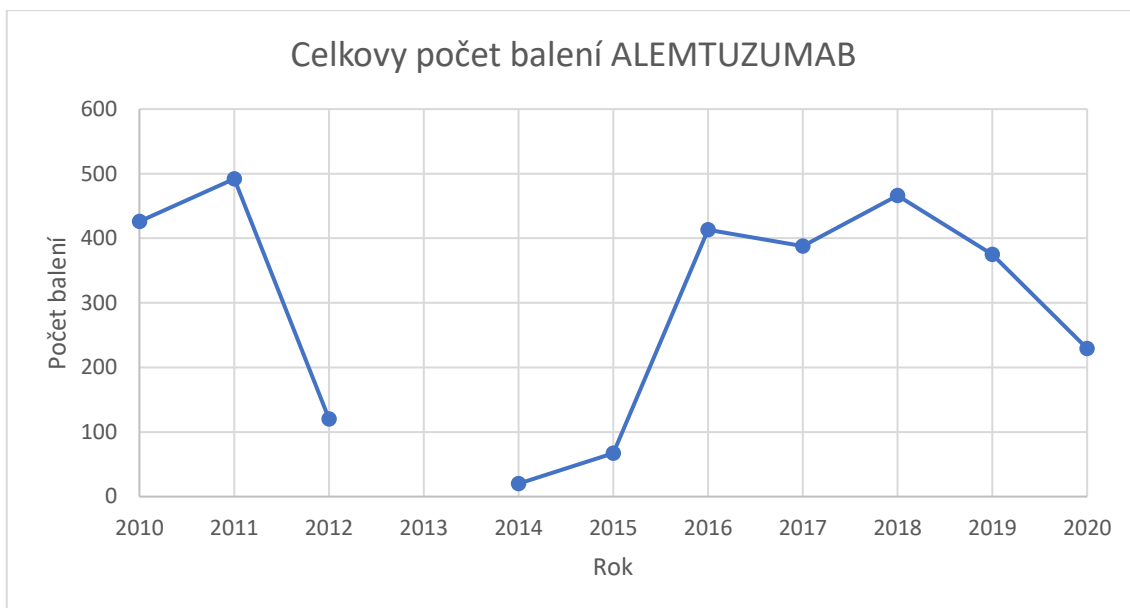
Graf 14 znázorňujúci počet balení MABCAMPATH 30 MG/1ML



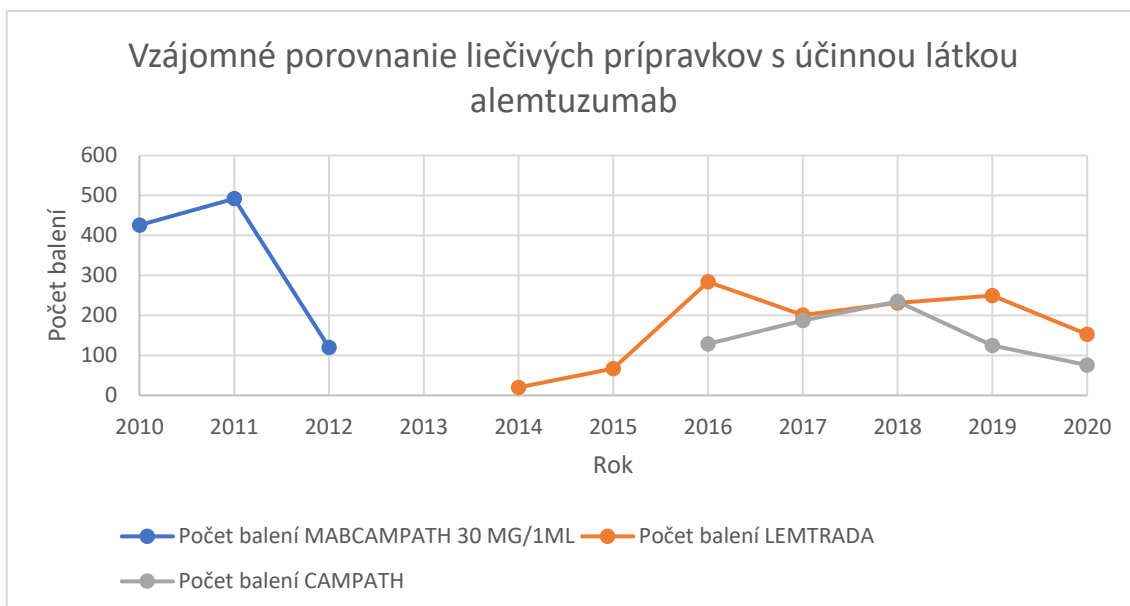
Graf 15 znázorňující počet balení LEMTRADA



Graf 16 znázorňující počet balení CAMPATH



Graf 17 znázorňujúci celkový počet balení ALEMTUZUMAB



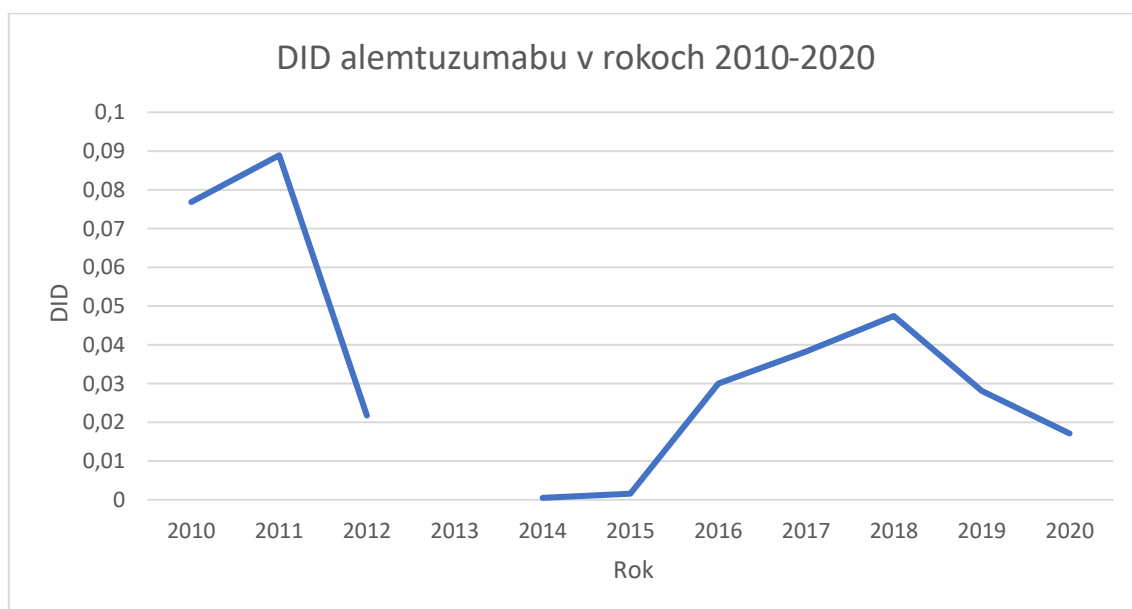
Graf 18 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s účinnou látkou alemtuzumab

Pre alemtuzumab sme vypracovali spotrebu aj v jednotkách DID. Pre túto monoklonálnu protilátku je určená hodnota DDD za jednotlivé roky a preto sme boli schopný určiť pomocou vzorca hodnoty DID, ktoré sme vložili do grafu č.19. Pre výpočet hodnoty DID sme potrebovali zistiť počet obyvateľov pre každý rok a získali sme ju podielom DDD počtom obyvateľov za rok.

Pri porovnaní grafu č. 17 a grafu č.19 vidíme rovnaký priebeh spotreby v jednom prípade pozorovaný pomocou sledovania počtu balení a v druhom prípade použitím DID. Výsledky sú totožné.

Tabuľka 12 Hodnoty DDD a DID; DDD- definovaná denná dávka; DID- Definovaná denná dávka/1000 obyvateľov/deň

Rok	Celkové DDD	DID
2010	294 923	0,0768
2011	340 615	0,0889
2012	83 077	0,0217
2013	-	-
2014	1 846	0,0005
2015	6 185	0,0016
2016	115 523	0,0300
2017	148 015	0,0383
2018	184 015	0,0474
2019	109 615	0,0281
2020	66 738	0,0171



Graf 19 znázorňujúci DID alemtuzumabu v rokoch 2010-2020; DID-Definovaná denná dávka/ 1000 obyvateľov/deň

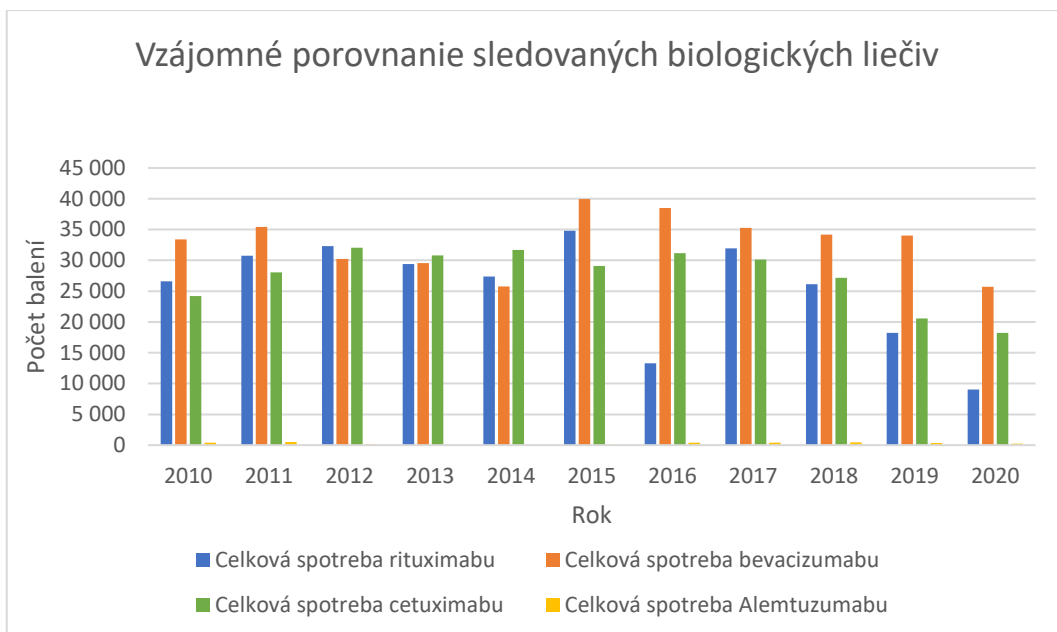
3.3.5 Vzájomné porovnanie skúmaných biologických liečiv

V tabuľke č. 13 máme uvedené vzájomné porovnanie spotreby sledovaných biologických liečivých prípravkov rituximabu, bevacizumabu, cetuximabu a alemtuzumabu v období rokov 2010-2020. Najvyššie spotreby jednotlivých monoklonálnych protilátok sú v tabuľke vyznačené tmavou farbou. V tabuľke môžeme pozorovať, že spotreba alemtuzumabu je niekoľkonásobne nižšia ako je spotreba ostatných pozorovaných biologických liečiv, čo pravdepodobne vyplýva z jeho indikácií a mieru predpisovania lekármi. Preto vývoj spotreby alemtuzumabu nie je dobre pozorovateľný v grafoch č. 20 a 21.

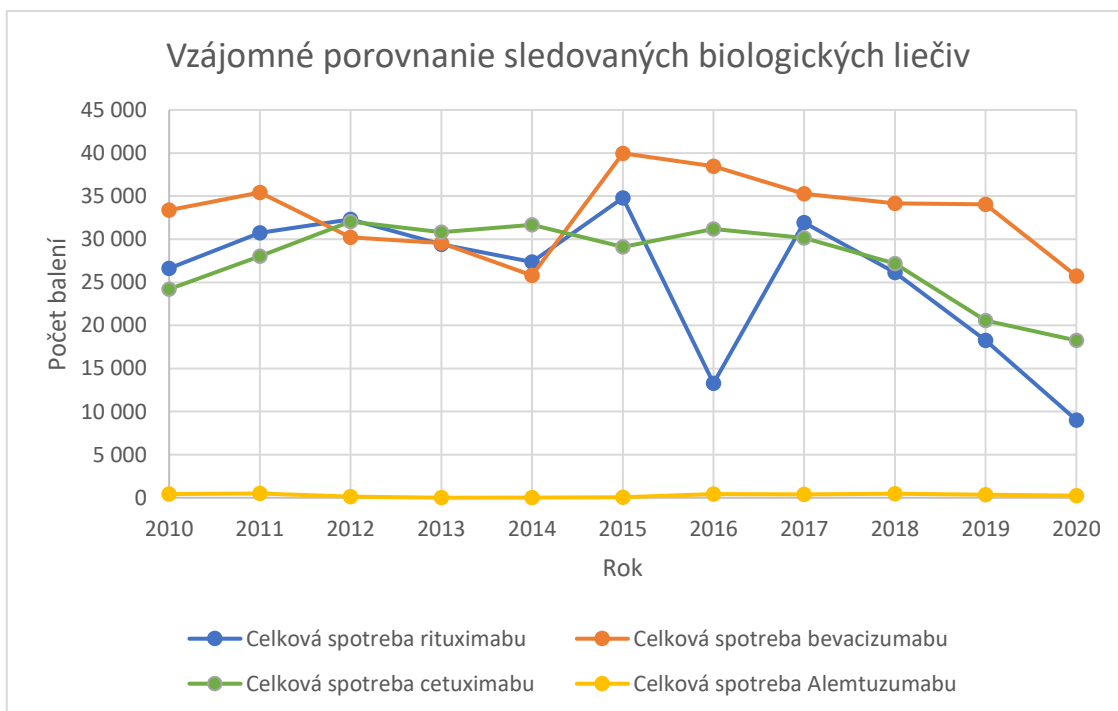
V grafe č.21 môžeme lepšie pozorovať postupný vývoj spotreby hlavne u rituximabu, bevacizumabu a cetuximabu. Z grafu by sa dalo povedať, že spotreba týchto biologických liečiv sa vyvíjala podobne. Od roku 2010 do roku 2011 pozorujeme zvýšenie spotreby, ktoré sa v nasledujúcich rokoch ustáli na približne rovnakých hodnotách. Zmenu pozorujeme v rokoch 2014-2015 kedy dochádza k zvýšeniu ich spotreby. Potom pozorujeme postupné znižovanie. Výnimku tvorí rituximab, u ktorého v roku 2016 pozorujeme výrazné zníženie a to až o 38% v porovnaní s predchádzajúcim rokom. Od roku 2017 u nich nastáva pokles, ktorý pretrváva, a do roku 2020 sa nemení.

Tabuľka 13 vzájomné porovnanie

Rok	Celková spotreba rituximabu	Celková spotreba bevacizumabu	Celková spotreba cetuximabu	Celková spotreba Alemtuzumabu
2010	26 603	33 392	24 190	426
2011	30 756	35 422	28 041	492
2012	32 309	30 212	32 048	120
2013	29 385	29 541	30 810	-
2014	27 365	25 782	31 674	20
2015	34 798	39 969	29 100	67
2016	13 293	38 486	31 174	413
2017	31 939	35 285	30 144	388
2018	26 146	34 161	27 189	466
2019	18 252	34 038	20 546	357
2020	9 016	25 728	18 249	229



Graf 20 znázorňujúci vzájomné porovnanie spotreby biologických liečiv



Graf 21 znázorňujúci vzájomné porovnanie spotreby biologických liečiv

3.4 Diskusia

Spotreba skúmaných originálnych biologických liečiv klesá. Pri porovnaní roku s najvyššie dosiahnutou spotrebou s rokom 2020 pozorujeme najvyšší pokles spotreby u rituximabu a to 3,6-násobný. Na druhom mieste máme alemtuzumab a u ktorého došlo k 2,1-násobnému poklesu spotreby. Na treťom mieste máme cetuximab s poklesom spotreby 1,8. A najnižší pokles spotreby sme zaznamenali u bevacizumabu a to o 1,6-násobok.

Liečba nádorových ochorení využíva radu postupov, ktoré sa vo väčšine prípadov kombinujú pre dosiahnutie najvyššej účinnosti. Radikálnym riešením je chirurgická resekcia nádoru spolu s časťou okolitého tkaniva a u nádorov citlivých na rádioterapiu sa využíva ožiarenie ionizujúcim žiarením. Farmakoterapia nádorových ochorení pozostáva z klasickej chemoterapie (cytostatika), hormonálnej terapie, cielenej liečby a protinádorovej imunoterapie. Liečebný postup a výber liečiva onkológ zvolí na základe typu nádoru, štádia ochorenia a klinického stavu pacienta. (166)

Diagnóza nádorového ochorenia nie je v dnešnej dobe obzvlášť výnimočná. Zhubné nádory sú v ČR po kardiovaskulárnych ochoreniach dlhodobo druhou najčastejšou príčinou úmrtí bez rozdielu pohlavia. Ročne je do Národného onkologického registru ČR, ktorý zbiera dáta od roku 1976, hlásených viac než 80 000 nových prípadov zhubných nádorov. Cielená liečba v onkológii predstavuje novú skupinu liečiv, ktorá bola vyvinutá na základe poznatkov o patofyziológií jednotlivých malignít. (166)

Štúdie ICON7/AGO-OVAR-11 a GOG218 sledovali pozitívne ovplyvnenie vývoja ovariálneho karcinómu u pacientok po pridaní bevacizumabu. Tieto štúdie ukázali významné zlepšenie stavu pacientok a aj vďaka tomu bol bevacizumab zaradený do prvolíniovej chemoterapie spolu s karboplatinou a paklitaxelom. Bevacizumab na základe výsledkov štúdií zlepšuje prežívanie bez progresie ochorenia ak sa používa v úvode v kombinácii s chemoterapiou a následne ako udržiavacia liečba. Zlepšenie celkového prežívania je ale obmedzené na pacientky s vysokým rizikom. Použitie bevacizumabu ako udržiavacej liečby najmä jeho optimálne dávkovanie zostáva kontroverzné. Liečba bevacizumabom je spojená s vyššou frekvenciou nežiadúcich účinkov a preto sa rozvíja široká diskusia ohľadom pomeru benefitu a rizík, a nákladovosť spojených s jeho podávaním v prvej línii pacientok s ovariálnym nádorom ako aj v liečbe prvej rekurencie. Prínos a bezpečnosť bevacizumabu ako súčasť neoadjuvantnej a intraperitoneálnej liečby zostáva aktuálne nejasný a predmetom ďalších štúdií. (167)

V ČR je úhrada bevacizumabu obmedzená indikačným obmedzením typu „P“. Bevacizumab môže byť predpisovaný onkológom špecializovaného pracoviska- komplexného onkologického centra so zvláštnou zmluvou so zdravotnými poisťovňami na liečbu týmto typom liečivého prípravku. Tým by sa mal zabezpečiť správny indikačný postup, kvalifikovanú aplikáciu a sledovanie pacienta. V súčasnej dobe je v ČR 13 takýchto centier. Z prostriedkov zdravotných poisťovní je hrazená prvolíniová liečba pacientov s pokročilým štádiom kolorektálneho karcinómu. (168)

Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou predstavoval zlatý štandard v prvej línii liečby relabujúcich a metastazujúcich spinocelulárnych nádorov hlavy a krku . Štúdia EXTREME dokázala štatisticky významné predĺženie celkového prežitia v prípade, keď bol cetuximab pridaný ku kombinovanej chemoterapii zlozenej z cisplatiny/karboplatiny, 5-fluorouracilu z 7,4 mesiacov na 10,1 mesiacov a to bez ohľadu na HPV status. Štúdia TPExtreme sledovala

kombináciu cetuximabu s docetaxelom a cisplatinou a porovnávala ju s kombináciou štúdie EXTREME. Štúdia neprinesla signifikantne významný benefit v zmysle predĺženia celkového prežitia. V štúdií EXTREME bol medián prežitia 13,4 mesiacov a ve štúdií TPExtreme bol 14,5 mesiacov. Pridanie cetuximabu k chemoterapii umožňuje skrátenie cyklov z 6 na 4 cyklychemoterapie a vďaka menšiemu počtu cyklov a signifikantne nižšej toxicite, aj napriek tomu, že štúdia nepreukázala výrazný rozdiel v celkovom prežívaní, ostáva kombinácia cetuximabu a docetaxelu/cisplatinou možnou voľbou u pacientov s rekurentným/generalizovaným spinocelulárnym karcinómom hlavy a krku v prípade nedostupnosti pembrolizumabu v prvej línii liečby. Vstup imunoterapie v zmysle check point inhibítorov (pembrolizumab) odsunul cetuximab z prvej línie.

Ak zhrnieme liečebnú stratégiu u pacientov s recidivujúcim alebo metastatickým nádorom hlavy a krku, ktorí majú PD-L1 kombinované pozitívne skóre (CPS) rovnú/nad 20 prvou voľbou je pembrolizumab samostatný. Má tak nižšiu toxicitu ako v kombinácii s chemoterapiou. Ak je hodnota CPS pod 20 ale rovná alebo vyššia ako 1 je optimálnou voľbou pembrolizumab s chemoterapiou. Ak je hodnota CPS pod 1, alebo je pembrolizumab nedostupný predstavuje optimálnu liečebnú stratégiu cetuximab v kombinácii s chemoterapiou na báze taxanov a platiny. (169) Uprednostňovanie nových check point inhibítorov ako je pembrolizumab alebo nivolumab, ktoré sú registrované ako monoterapia pre liečbu recidivujúceho alebo metastatujúceho spinocelulárneho karcinomu hlavy a krku, pravdepodobne prispieva k poklesu spotreby cetuximabu v ČR.

Spotreba je z veľkej miery ovplyvnená dôverou lekárov v bezpečnosť originálnych a biosimilárnych prípravkov, propagovaním biosimilárnych prípravkov zo strany štátnych a medzinárodných liekových agentúr a zo strany združení lekárov a farmaceutov. Cena originálnych biologických liečiv je v porovnaní s cenami biosimilars alebo chemoterapeutikami vysoká, čo môže byť zodpovedné za postupný pokles. Vstup biosimilárnych prípravkov na trh predstavuje konkurenčný tlak na cenu referenčných biologických liečiv a ich nižšia cena umožňuje úsporu nákladov na liečbu, čo je pre nemocnice výhodné. U biosimilárnych prípravkov je zavedené povinné zníženie úhrady a to o 15% v porovnaní s originálnym biologickým liečivom. (170) Realistické očakávanie je väčšie a predpokladá sa zníženie ceny o 20-25% oproti referenčnému biologiku. (171)

IGES sídlia v Berlíne vykonala štúdiu, ktorá študovala úsporu peňazí pri použití biosimilárnych prípravkov. V rokoch 2007-2020 skúmali 8 krajín EU a to Nemecko, Francúzsko, Veľkú Britániu, Taliansko, Poľsko, Rumunsko, Švédsko a Španielsko. Výskum sa zameriaval na 3 skupiny biologických liečiv: erythropoetín (EPO), faktor stimulujúci granulocytárne kolónie (G-CSF) a tie monoklonálne protilátky (MAB), ktoré mali najvyšší predaj na miestnych farmaceutických trhoch. Modelové výpočty sú založené na epidemiologickom predpovedaní dopytu a predpovedi ekonomického vývoja cien referenčných biologík a biosimilaris. Výsledkom štúdie je nárast súhrnnej spotreby biologických liečiv o 12% pre EPO, o 52% pre G-CSF a o 124% pre MAB do roku 2020. Ak by sme predpokladali, že biosimilaris na trh zatiaľ uvedené neboli, náklady na liečbu by rástli rovnakým tempom. Úspory vďaka používaniu biosimilárnych prípravkov boli predpovedané na sumu 11,8 mld. – 33,4 mld. Euro. Preto sa po uplynutí patentovej ochrany biologických liečiv, odporúča rýchly vstup biosimilárnych prípravkov na farmaceutický trh. (172)

V rokoch 2017 a 2018, EMA povolila registráciu biosimilárnych liekov pre 6 aktívnych substancií s patentovou expiráciou a to pre adalimumab, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, insulin lispro a teriparatide. (173)

Ďalším možným dôvodom znižovania spotreby, ktorý sme mohli v praktickej časti diplomovej práce pozorovať je reexport. Ide o vývoz liečivých prípravkov mimo hranice Českej republiky. Ide o problematiku českej právnej regulácie farmácie. Úlohou reexportu bolo urýchlenie obchodu a zaistenie financovania.

Dôvody reexportu môžu byť obchodné alebo politické a sú zapríčinené rôznymi zákazmi a obmedzeniami medzi jednotlivými krajinami. Hnacím motorom reexportu je ziskovosť podniku a rozdielnosť cien na rôznych trhoch. Hlavným dôvodom reexportu liečivých prípravkov je ich cena v Českej republike.

ČR patrí v rámci európskeho kontextu medzi štáty s najnižšími cenami liečivých prípravkov. Kvôli tomu sú lieky z českého trhu veľmi žiadaným tovarom. V ostatných krajinách Európy je rapídne vyššia marža a u niektorých prípravkov môže dosahovať až 5-násobne vyššiu hodnotu. Medzi najčastejšie vyvážené lieky patria prípravky určené k liečbe cukrovky, astmy, epilepsii a depresie, no môžeme predpokladať reexport aj u iných liečivých prípravkov. Keďže biologické liečivé prípravky majú vysokú cenu, je pre zahraničie český trh veľkým lákadlom. Problém, ktorý z reexportu vychádza spočíva v nedostupnosti liekov, ktoré boli určené pre český trh, na území ČR. Podľa dát zo SÚKL-u dosiahol objem reexportovaných liekov v roku 2016 takmer 149 miliónov korún. Najčastejším cieľom vývozu z ČR je Slovensko a Nemecko. (174)

Problematika reexportovaných liečivých prípravkov je multifaktoriálna, keďže jednou z noriem EÚ je voľný pohyb produktov. Výroba liečivých prípravkov je ale natoľko špecifická oblasť, že v niektorých prípadoch sa nedá výpadok nijakým spôsobom pokryť a táto nedostupnosť môže pre českého pacienta znamenať ohrozenie života.

Treba brať do úvahy aj fakt, že spotreba zistená z databáze SÚKL neodpovedá skutočnej spotrebe. Zistená spotreba predstavuje trend spotreby biologických liečiv. Pri uvádzaní spotreby nemáme istotu, či si pacient predpísaný liek vyzdvihne, alebo či vyzdvihnuté balenie vyberie celé. Farmaceutické spoločnosti ponúkajú lekárom vzorky, ktoré neprejdú cez nemocničnú lekárňu a teda nie sú v zázname. Ďalej sme u rituximabu, bevacizumabu a cetuximabu vyjadrovali spotrebu prostredníctvom počtu balení, keďže pre tieto látky nie je vyjadrená DDD.

4 Záver

Spotreba originálnych biologických liečiv rituximabu, bevacizumabu, cetuximabu a alemtuzumabu v ČR postupne klesá.

Najvyššia spotreba rituximabu bola v období od roku 2010 až 2020 v roku 2015. V roku 2016 pozorujeme výrazné zníženie spotreby rituximabu a to z dôvodu stiahnutia prípravku MABTHERA 500MG INF CNC SOL 1X50ML z trhu. Následne pozoruje zvýšenie spotreby v roku 2017 a opätovné zníženie spotreby, ktoré pretrváva do roku 2020.

Najvyššia spotreba bevacizumabu bola v rokoch 2015 a 2016. Najnižšie hodnoty pozorujeme v rokoch 2014 a 2020 kedy bola spotreba bevacizumabu takmer identická. Spotreba bola v roku 2014 1,6-násobne nižšia ako najvyššia sledovaná spotreba v roku 2015. Spotreba rituximabu v rokoch 2011-2014 a 2016-2020 postupne klesala. Hodnota spotreby v roku 2020 je o 25% nižšia ako v predchádzajúcom roku.

Najvyššia spotreba cetuximabu bola v roku 2012. Druhá najvyššia spotreba je zaznamenaná v roku 2014. Od roku 2010 do roku 2012 ide o 1,3-násobné zvýšenie spotreby. Spotreba cetuximabu sa v rokoch 2011-2017 pohybuje v približne rovnakých hodnotách. Po roku 2017 pozorujeme výraznejší pokles spotreby. Medzi rokmi 2018 a 2019 došlo k zníženiu spotreby o približne 24%. Ak porovnáme najvyššiu a najnižšiu hodnotu, tak medzi rokmi 2012 a 2020 došlo k zníženiu spotreby o približne 43%.

Najvyššia spotreba alemtuzumabu bola zaznamenaná v roku 2011. Následne došlo k postupnému znižovaniu spotreby a stiahnutiu z trhu. Po opätovnom navrátení alemtuzumabu sledujeme postupné zvyšovanie spotreby s vrcholom v roku 2018. Po roku 2018 znova dochádzalo k postupnému znižovaniu. Najnižšia spotreba bola zaznamenaná v rokoch 2014 a 2015.

5 Zoznam obrázkov

Graf 1 znázorňujúci počet balení MABTHERA 500MG INF CNC SOL 1X50ML	52
Graf 2 znázorňujúci počet balení MABTHERA 1400MG INJ SOL 1X11,7ML.....	53
Graf 3 znázorňujúci počet balení MABTHERA 100MG INF CNC SOL 2X10ML	53
Graf 4 znázorňujúci celkový počet balení	54
Graf 5 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s hlavnou účinnou látkou rituximab	54
Graf 6 znázorňujúca počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X16ML.....	56
Graf 7 znázorňujúci počet balení AVASTIN 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML	57
Graf 8 znázorňujúci celkový počet balení AVASTIN	57
Graf 9 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s účinnou látkou bevacizumab	58
Graf 10 znázorňujúci počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X20ML	60
Graf 11 znázorňujúci počet balení ERBITUX 5MG/ML INF SOL 1X100ML	61
Graf 12 znázorňujúci celkový počet balení ERBITUX.....	61
Graf 13znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkou s hlavnou účinnou látkou cetuximab.....	62
Graf 14 znázorňujúci počet balení MABCAMPATH 30 MG/1ML.....	64
Graf 15 znázorňujúci počet balení LEMTRADA.....	65
Graf 16znázorňujúci počet balení CAMPATH.....	65
Graf 17 znázorňujúci celkový počet balení ALEMTUZUMAB.....	66
Graf 18 znázorňujúci vzájomné porovnanie liečivých prípravkov s účinnou látkou alemtuzumab.....	66
Graf 19 znázorňujúci DID alemtuzumabu v rokoch 2010-2020.....	67
Graf 20 znázorňujúci vzájomné porovnanie spotreby biologických liečiv	69
Graf 21 znázorňujúci vzájomné porovnanie spotreby biologických liečiv	69

6 Zoznam tabuliek

Tabuľka č.1. Farmakokinetické parametre rituximabu	17
Tabuľka č.2. Farmakokinetické parametre bevacizumabu	20
Tabuľka č.3. Podiel prítomnosti nadmernej expresie EGFR u rôznych typov nádorov	23
Tabuľka č.4. Farmakokinetické parametre cetuximabu	24
Tabuľka č.5. Farmakokinetické parametre alemtuzumabu	27
Tabuľka č.6. Liečebné režimy	30
Tabuľka č.7. Rozsah nádorového ochorenia podľa systému TNM	34
Tabuľka č.8. Počet balení liečivých prípravkov s obsahom rituximabu	52
Tabuľka č.9. Počet balení liečivých prípravkov s obsahom bevacizumabu	56
Tabuľka č.10. Počet balení liečivých prípravkov s obsahom cetuximabu	60
Tabuľka č.11. Počet balení liečivých prípravkov s obsahom alemtuzumabu	64
Tabuľka č.12. Hodnoty DDD a DID	67
Tabuľka č.13. Vzájomné porovnanie	68

7 Citované literatúra

1. O. Kubeček, J. Kopecký. *Reálně dostupné novinky v imunoterapii pohledem klinického onkologa pracujícího v ČR*. Hradec Králové : Onkologie , 2020, Zv. 14(5): 199–204.
2. J. Vlček, R. Dalecká a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoeconomiky a farmakoinformatiky*. Praha : REMEDIA, s.r.o., 2005. ISBN 80-903555-0-1
3. B. Kořístková, M. Grundmann. *Metodika studia spotřeb léku. Klinická farmakologie a farmacie*. 2006. 1803-5353.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. www.whocc.no. 2021. [cit. 2020-9-11] Dostupné z: <https://www.whocc.no>
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2019. [cit. 2020-4-2] Dostupné z: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Pokyny/Definicie_zakladnych_pojmov_farmakovigilancie_08_2019_final.pdf.
6. WHO The Uppsala monitoring centre. *The importance of pharmacovigilance, Safety Monitoring of medicinal products*. ISBN 92 4 159015 7.
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv, *Co je to farmakovigilance*. 2020 [cit. 2020-4-2] Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>.
8. J. Horký, *Také máte oblíbenou hru na den nula?*, Remedia, 2018. ISSN: 2336-3541.
9. J. Strojil, *Biosimilars- specifika schvalovacího procesu v EU*, Solen, 2014. [cit. 2020-4-3] Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/far/2014/01/04.pdf>.
10. R. Demlová, Š. Kozáková, *Biosimilární léčivé přípravky v onkologii.*, Remedia, 2018. [cit. 2020-4-3] Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Management-v-medicine/Biosimilarni-lecive-pripravky-v-onkologii/8-1b-2uu.magarticle.aspx>.
11. J. Sýkora, *Biologické lieky v onkologii*. Solen, 2008. [cit. 2020-4-4] Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/c12b039704a4e37f0f7efb05219d88fc.pdf>.
12. European Medicines Agency. *Guidelines on similar biological medicinal products*. 2014. [cit. 2020-4-4] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.
13. European Medicines Agency, Európska komisia. *Biologicky podobné lieky v EÚ, Informačná príručka pre zdravotníckych pracovníkov*. [cit. 2020-8-5] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_sk.pdf.
14. European Parliament, Council of the European Union. *Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agen*. 2004. [cit. 2020-8-5] Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content>
15. G. Salles, M. Barrett, R. Foà, J. Maurer, S. O'Brien, N. Valente, M. Wenger, D. Maloney. *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. 2017. Pubmed. PMID: 28983798; PMCID: PMC5656728.
16. C. Kaegi, B. Wuest, C. Crowley, O. Boyman. *Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders*. 2022. Pubmed, PMID: 35185862; PMCID: PMC8847774..

17. G. Cartron, H. Blasco, G. Paintaud, H. Watier, Ch. Le Guellec. *Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: Thought for the best use? Critical Reviews in Oncology/Hematology*. ScienceDirect 2007. ISSN 1040-8428.
18. N.L. Berinstein, A.J. Grillo-López, C.A. White, I. Bence-Bruckler, D. Maloney, M. Czuczman, D. Green, J. Rosenberg, P. McLaughlin, D. Shen. *Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma*. Annals of Oncology. Science Direct, 1998. ISSN 0923-7534.
19. T. Igarashi, Y. Kobayashi, M. Ogura, T. Kinoshita, T. Ohtsu, Y. Sasaki, Y. Morishima, T. Murate, M. Kasai, N. Uike, M. Taniwaki, Y. Kano, K. Ohnishi, Y. Matsuno, S. Nakamura, S. Mori, Y. Ohashi, K. Tobinai. *Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study*. Annals of Oncology. ScienceDirect, 2002. ISSN 0923-7534.
20. European Medicines Agency. *Summary of risk management plan for MabThera*. [cit. 2022-8-12] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mabthera>
21. A. LaCasce, M. Castells, H. J. Burstein, J. Meyerhardt, *Infusion-related reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy*. Uptodate. [cit. 2020-8-8] Dostupné z : <https://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy>
22. D.G. Maloney, T.M. Liles, D.K. Czerwinski, C. Waldichuk, J. Rosenberg, A. Grillo-Lopez, R. Levy. *Phase I Clinical Trial Using Escalating Single-Dose Infusion of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody (IDEC-C2B8) in Patients With Recurrent B-Cell Lymphoma*. ScienceDirect, 1994. ISSN 0006-4971.
23. J. Leonard , M. Trneny , K. Izutsu , N. Fowler , X. Hong , J. Zhu , H. Zhang , F. Offner , A. Scheliga , S. Nowakowski , A. Pinto , F. Re , L. Fogliatto , P. Scheinberg , W. Flinn . *AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 2019. PMID - 30897038.
24. L. Rosen, I. Jacobs, R. Burkes, *Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars*. Pubmed 2017. PMID: 28801849; PMCID: PMC5610666.
25. J. Garcia, Hl. Hurwitz, AB. Sandler, RL. Coleman, R. Deurloo, OL. Chinot, *Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook*. ScienceDirect 2020.
26. AG. Roche., *Avastin/bevacizumab, Benefit-Risk evaluation report, Safety update report*. Pubmed 2019. PMC1092163.
27. Hoffmann-La Roche. *Investigator's Brochure Avastin® (bevacizumab)*. [cit. 2020-5-8] 2014. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf.
28. K. Han, T. Peyret, M. Marchand, A. Quartino, N. Gosselin, S. Girish, D. Allison, J. Jin, *Population pharmacokinetics of bevacizumab in cancer patients with external validation*. Pubmed, 2016. PMID: 27329360; PMCID: PMC4965493..
29. J. Gojo, R. Sauermann, U. Knaack, I. Slavc, A. Peyrl, *Pharmacokinetics of Bevacizumab in Three Patients Under the Age of 3 Years with CNS Malignancies*. Pubmed, 2017. PMID: 28577293; PMCID: PMC5629131.

30. D. Hershman, J. Wright, E. Lim, D. Buono, W. Tsai, A. Neugut. *Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer*. Journal of Clinical Oncology, Pubmed, 2013. PMID: 24002522; PMCID: PMC3782151.
31. P. Nghiemphu, RM. Green, WB. Pope, A. Lai, TF. Cloughesy. *Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma*. Neuro-Oncology, Volume 10., 2008 [cit. 2021-6-12] Dostupné z: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/10/3/355/1095462>.
32. European Medicine Agency. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Avastin*. 2016 [cit. 2021-4-7] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_sk.pdf.
33. L. Sullivan, S. Kelly, A. Glenn et al. *Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy*. 2014 [cit. 2021-4.7] Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/eye.2013.311>.
34. R. Tarantola et al., *Intravitreal bevacizumab during pregnancy*. Retina, 2010. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181f57d58.
35. MH. Errera, RP. Kohly, L. Cruz, *Pregnancy-associated Retinal Diseases and Their Management*. Survey of Ophthalmology. 2012 [cit. 2020-12-11] dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.08.001>.
36. T. Choueiri, MP. Sonpavde, *Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Cardiovascular effects*. Uptodate. [cit.2021-11-8] Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/toxicity-of-molecularly-targeted-antiangiogenic-agents-cardiovascular-effects>
37. M. Li, DL. Kroetz, *Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding*. Pharmacology & Therapeutics. ScienceDirect 2018. ISSN 0163-7258.
38. TD. Henry et. al., *Intracoronary administration of recombinant human vascular endothelial growth factor to patients with coronary artery disease*. American Heart Journal., 2001 [cit. 2020-10-12]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118471>.
39. TK. Choueiri, GP. Sonpavde, *Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Non-cardiovascular effects*. UptoDate. [cit. 2021-11-8] Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/toxicity-of-molecularly-targeted-antiangiogenic-agents-non-cardiovascular-effects>
40. Y. Humblet, *Cetuximab: an IgG1 monoclonal antibody for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing tumors*. Expert Opin Pharmacother, 2004, Zv. pp. 1621-1633.
41. R.S. Herbst et. al., *Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy*. Cancer, 2002, Zv. pp. 1593-1611.
42. B. Vincenzi, G. Schiavon, M. Silletta, D. Santini, G. Tonini. *The biological properties of cetuximab*. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2008. ISSN 1040-8428.
43. Z. Fan, Y. Lu, X. Wu, J. Mendelsohn, *Antibody-induced epidermal growth factor dimerization mediates inhibition of autocrine proliferation of A431 squamous carcinoma cells*. Journal of Biological Chemistry, 1994, Zv. pp. 27595-27602.
44. S. Blick, LJ. Scott, *Cetuximab. A Review of its Use in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Metastatic Colorectal Cancer*. 2012 [cit. 2020-7-9] Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00003495-200767170-00008>.
45. G. Carpenter, S. Cohen. *Epidermal growth factor*, Journal of Biological Chemistry, 1990, ISSN 7709-7712.

46. F.X. Real, W.J. Rettig, P.G. Chesa, M.R. Melamed, L.J. Old, J. Mendelsohn. *Expression of epidermal growth factor receptor in human cultured cells and tissues: relationship to cell lineage and stage of differentiation*. *Cancer Res*, 1986, ISSN 4726-4731
47. Y. Sako, S. Minoghchi, T. Yanagida. *Single-molecule imaging of EGFR signalling on the surface of living cells*, *Nat Cell Biol*, 2000 pp. 168-172.
48. T.S. Lewis, P.S. Shapiro, N.G. Ahn. *Signal transduction through MAP kinase cascades*. *Adv Cancer Res*, 1998, pp. 49-139
49. C. Vivanco, L. Sawyers. *The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in human cancer*. *Nat Rev Cancer*, 2002, pp. 489-501
50. Y. Yarden, M. Sliwkowski. *Untangling the ErbB signaling network*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, pp. 127-137
51. J. Baselga, *New technologies in epidermal growth factor receptor-targeted cancer therapy*, 2000, *Signal*, pp. 12-21
52. D. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello, N. Normanno, *Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies*, *Crit Rev Oncol Hematol*, 1995, pp. 183-232
53. LL. Krens, JM. Baas, MC. Verboom et al., *Pharmacokinetics and safety of cetuximab in a patient with renal dysfunction*. *Cancer Chemother Pharmacol* 73, 1303–1306, 2014 [cit. 2022-12-11] Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2462-4>.
54. A.R. Tan, et al., *Pharmacokinetics of Cetuximab After Administration of Escalating Single Dosing and Weekly Fixed Dosing in Patients with Solid Tumors*. American Association for Cancer Research. 2006. ISSN: 1557-3265.
55. Europenn Medicines Agency. *Súhrn charakteristických vlastností lieku Erbitux*. [cit. 2020-8-9] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_sk.pdf.
56. PM. Fracasso, et al., *A Phase 1 Escalating Single-Dose and Weekly Fixed-Dose Study of Cetuximab: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Rationale for Dosing*. American Association for Cancer Research. 2007. ISSN: 1557-3265.
57. TM. Trippett, C. Herzog, JA. Whitlock, J. Wolff, J. Kuttesch, R. Bagatell, SP. Hunger, J. Boklan, AA. Smith, RJ. Arceci, HM. Katzenstein, C. Harbison, X. Zhou, H. Lu, C. Langer, M. Weber, L. Gore, *Phase I and pharmacokinetic study of cetuximab and irinotecan in children with refractory solid tumors: a study of the pediatric oncology experimental therapeutic investigators' consortium*. *Journal of Clinical Oncology*, PubMed, PMID: 19770383; PMCID: PMC5321093
58. K. Fabišíková, S. Humplíková, *Inovatívne monitorovanie pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom*, [cit. 2022-11-12] Dostupné z: <https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/veda/svoc/SVOCprace2021/13.pdf>.
59. T. Šálek, *Niektoré nové poznatky zo sympózia ASCO GI San Francisco*, Solen., 2018 [cit. 2020-12-5] Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/ee85cada5af0878b54ea5576558d1541.pdf>.
60. C. Bokemeyer, I. Bondarenko, A. Makhson, JT. Hartmann, J. Aparicio, F. Braud, S. Donea, H. Ludwig, G. Schuch, Ch. Stroh, AH. Loos, A. Zubel, P. Koralewski. *Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*., 2009 [cit. 2022-9-9] Dostupné z: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>

61. AB. Sandler, *Nondermatologic Adverse Events Associated With Anti-EGFR Therapy*. Cancer Network. 2006 [cit. 2020-9-9] Dostupné z: <https://www.cancernetwork.com/view/nondermatologic-adverse-events-associated-anti-egfr-therapy>.
62. W. Zhang, M. Gordon, HJ. Lenz, *Novel approaches to treatment of advanced colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies*, *Annals of Medicine*, 2006, [cit. 2022-5.12] Dostupné z : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546630601070812>.
63. W. Bou-Assaly, S. Mukherji, *Cetuximab (erbitux)*. *AJNR Am J Neuroradiol.*, PubMed, 2010, PMID: 20167650; PMCID: PMC7964212..
64. BT Workeneh, NN. Uppal, KD. Jhaveri, H. Rondon-Berrios, *Hypomagnesemia in the Cancer Patient*. PubMed 2020. PMID: 35368816; PMCID: PMC8785729.
65. EQ. Lee, PY. Wen, *Neurologic complications of cancer treatment with molecularly targeted and biologic agents*. UptoDate. [cit. 2022-9.11] Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/neurologic-complications-of-cancer-treatment-with-molecularly-targeted-and-biologic-agents>
66. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. PubMed, 2012, PMID 31643537
67. E. Bandala-Sanchez, Y. Zhang , S. Reinwald, JA. Dromey, BH. Lee, J. Qian, RM. Bohmer, LC. Harrison, *T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10*. 2013, *Zv.* 741-748.
68. H. Waldmann, G. Hale, *CAMPATH: from concept to clinical use*, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, *ISSN 1707–1711*
69. H. Waldmann, A. Polliak, G. Hale, R. Or, G. Cividalli, L. Weiss, Z. Weshler, S. Samuel, D. Manor, EA. Rachmilewitz, et al., *Elimination of graft-versus-host disease by in-vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte* . 1984, *Journal of Biological Chemistry*, *ISSN 7709-7712*
70. G. Hale, MJ. Dyer, MR. Clark, JM Phillips, R. Marcus, L. Riechmann, G. Winter, H. Waldmann, *Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H*. *Lancet* 2, 1988, *zv.* 1394–1399
71. T. Moreau, J. Thorpe, D. Miller, I. Moseley, G. Hale, H. Waldmann, D. Clayton, M. Wing, N. Scolding, A. Compston, *Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis*. *Lancet* 344 . 1994, *Zv.* 298-301.
72. S. Katsavos, A. Coles, *Alemtuzumab as Treatment for Multiple Sclerosis*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, PubMed 2018. PMID: 29500306; PMCID: PMC6169984..
73. MD. Willis, NP. Robertson, *Alemtuzumab for Multiple Sclerosis*, *Curr Neurol Neurosci Rep.*, PubMed, 2016, PMID: 27485945; PMCID: PMC4971037.
74. GM. Cheetham, G. Hale, H. Waldmann et al, *Crystal structures of a rat anti-CD52 (CAMPATH-1) therapeutic antibody Fab fragment and its humanized counterpart*. *J Mol Biol.*, 1998, *zv.* 284(1):85–99 doi: 10.1006/jmbi.1998.2157.
75. WC. Rowan, G. Hale, JP. Tite, et al., *Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) triggers activation of normal human T lymphocytes*, *Int Immunol.*; 1995, *zv.* 7(1):69–77. doi: 10.1093/intimm/7.1.69..

76. T. Watanabe, J. Masuyama, Y. Sohma, et al., *CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4+ regulatory T cells.*, *Clinical Immunology*, 2006, zv. 120(3):247–59. . doi: 10.1016/j.clim.2006.05.006..
77. G. Hale, *The CD52 antigen and development of the CAMPATH antibodies.* *Cytotherapy*, 2001, [cit. 2022-6.11] Dostupné z: doi: 10.1080/146532401753174098.
78. SP. Rao, J. Sancho, J. Campos-Rivera et al., *Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity.* *PLoS One.*;7(6):e39416, 2012, [cit. 2022-11-6] Dostupné z: doi: 10.1371/journal.pone.0039416.
79. L. Klotz, SG. Meuth, H. Wiendl, *Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis—a focus on alemtuzumab*, *Clinical Immunology*, 2012, zv: 142(1):25–30
80. Y. Hu, MJ. Turner, J. Shields, et al., *Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model.* *Immunology*, 2009, zv: 128(2):260–70.
81. M. Stanglmaier, S. Reis, M. Hallek, *Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassical, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells.* *Ann Hematol.*, 2004, zv: 83(10):634–45..
82. EJ. Fox, *Alemtuzumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.* *Expert Rev Neurother.*, 2010, zv: 10(12):1789–97.
83. Food and Drug Administration, *Label for LEMTRADA.*, 2014,[cit. 2020-12-16] Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf.
84. European Medicines Agency, *Súhrn charakteristických vlastností lieku LEMTRADA.* [cit. 2020-12-16] Dostupné z :https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_sk.pdf.
85. T. Moreau, A. Coles, M. Wing, J. Isaacs, G. Hale, H. Waldmann, A. Compston, *Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis.* *Brain.* PubMed, 1996. PMID: 8624684.
86. AJ. Coles, CL. Twyman,DL. Arnold, JA. Cohen, C. Confavreux, EJ. Fox, HP. Hartung, E. Havrdova, KW. Selmaj, HL. Weiner, T. Miller, E. Fisher, R. Sandbrink, SL. Lake, DH. Margolin, P. Oyuela, MA. Panzara, DA. Compston a investigators, *CARE-MS II. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial.* *Lancet.*, PubMed, 2012, PMID: 23122650.
87. E. HAVRDOVA, et al., *Infection risk with alemtuzumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Pooled results from the CARE-MS I and CARE-MS II trials.* . *Multiple Sclerosis Journal.*, 2013. p. 257-258.
88. L. Costelloe, J. Jones, A. Coles, *Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis*, *Expert Rev Neurother.*, PubMed, 2012, zv: 12(3):335-41. PMID: 22364332..
89. J. Dörr, K. Baum, *Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: patient selection and special considerations.* *Drug Des Devel Ther.*; PubMed, 2016, zv: 10:3379-3386. PMID: 27799738; PMCID: PMC5076850.
90. AL. Bowen, A. Zomas, E. Emmett, E. Matutes, MJ. Dyer, D. Catovsky, *Subcutaneous CAMPATH-1H in fludarabine-resistant/relapsed chronic lymphocytic and B-prolymphocytic leukaemia*, *Br J Haematol.*, PubMed, 1997, PMID: 9054672.

91. RA. Marsh, T. Fukuda, Ch. Emoto, L. Neumeier, P. Khandelwal, S. Chandra, A. Teusink-Cross, AA. Vinks, PA. Mehta, *Pretransplant Absolute Lymphocyte Counts Impact the Pharmacokinetics of Alemtuzumab*. Transplantation and Cellular Therapy, 2017 [cit. 2020-1-14] Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.071>.
92. R. Admiraal, J. Zijde, F. Silva, J. Knibbe, A. Lankester, JJ. Boelens, G. Hale, A. Etuk, M. Wilson, S. Adams, P. Veys, C. Kesteren, R. Bredius, *Population Pharmacokinetics of Alemtuzumab (Campath) in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Towards Individualized Dosing to Improve Outcome*. Clin Pharmacokinet., PubMed, 2019, PMID: 31131436; PMCID: PMC6885503.
93. SA Broadley, J. Deans, SJ Sawcer, D. Clayton, DA. Compston. *Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey*. Brain, PubMed, 2000, PMID: 10825350.
94. AJ Coles, DA Compston, KW Selmaj, SL Lake, S. Moran, DH. Margolin, K. Norris, PK. Tandon, CAMMS223 Trial Investigators, *Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis*. N Engl J Med., PubMed, 2008, PMID: 18946064.
95. JL Jones, AJ Coles, *Mode of action and clinical studies with alemtuzumab*, Exp Neurol., PubMed, 2014, PMID: 24792641.
96. A. Svobodník et al. *XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu – studie u 13 114 českých žen*. Brno : Linkos.cz, 2004.
97. V Bella, *Karcinóm prsníka v ambulancii arcinóm prsníka v ambulancii*. Mamologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Solen.sk, 2007, Zv. roč. 4 (12): 577–578.
98. G. Shaw, J. Robinson, *Types of Breast Cancer*. WebMD., 2022, [cit. 2023-1-15] Dostupné z: <https://www.webmd.com/breast-cancer/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive>.
99. The American Cancer Society medical and editorial content team, *Breast Cancer HER2 Status*. American Cancer Society, 2022 . [cit. 2023-1-15] Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>.
100. AC. Wolff, ME. Hammond, DG. Hicks, M. Dowsett, LM. McShane, KH. Allison, DC. Allred, JM. Bartlett, M. Bilous, P. Fitzgibbons, W. Hanna, RB. Jenkins, PB. Mangu, S. Paik, EA. Perez, MF. Press, PA. Spears, GH. Vance, G. Viale, DF. Hayes, *Oncology, American Society of Clinical a C. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, PubMed, 2013. PMID: 24101045.
101. P. Kasan, *Klinický význam stanovenia kontrolného bodu PD-L1 imunitnej odpovede*. Solen, 2017. ISSN 1336-8176.
102. T. Dančíková, *Karcinóm prsníka a kvalita života ženy*. Ambulancia chronickej bolesti, VOÚ, a. s., Košice , Solen, 2012., ISSN 1336-8176.
103. V. Sini, A. Cassano, D. Corsi, M. Laurentiis, T. Gamucci, M. Mauri, G. Naso, M. Roselli, EM. Ruggeri, G. Tonini, P. Vici, G. Zampa, P. Marchetti, *Bevacizumab as first-line treatment in HER2-negative advanced breast cancer: pros and cons.*, Tumori., PubMed, PMID: 27647231..
104. A. Petitjean, J. Smith-Palmer, W. Valentine, B. Tehard, S. Roze, *Cost-effectiveness of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel for the first-line treatment of HER2-negative*

- metastatic breast cancer in specialist oncology centers in France*. BMC Cancer, PubMed, 2019, PMID: 30744578; PMCID: PMC6371553.
105. American Society of Clinical Oncology (ASCO), *Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics.*, Cancer.Net., 2022, [cit. 2022-9-9] Dostupné z: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>.
106. European Society for Medical Oncology ESMO, *Nemalobunkový karcinóm pľúc.*, 2019, [cit. 2022-9-12] Dostupné z: <https://www.noisk.sk/files/2021/2021-12-10-esmo-pacientska-prirucka-nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>.
107. J. Skříčková, B. Kadlec, O. Venclíček, *Nemalobuněčný karcinom plic.*, Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Časopis vnitřní lékařství, 2017, Zv. 63(11): 861–874.
108. AJ. Alberg, JM Samet, *Epidemiology of lung cancer*. Chest., PubMed, 2003, PMID: 12527563..
109. P. Beržinec, *Epidemiológia, etiológia, diagnostika a skrining karcinómu pľúc*. Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra : Solen, 2006, Zv. roč. 1 (1): 22–25.
110. FK. Khalil, S. Altiok, *Advances in EGFR as a Predictive Marker in Lung Adenocarcinoma*. Cancer Control., PubMed, 2015, PMID: 26068764..
111. LM. Sholl, *Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress*, Arch Pathol Lab Med., PubMed, 2015, PMID: 25255293..
112. Sv Sharma, DW. Bell, J. Settleman, DA. Haber. *Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. . Nat Rev Cancer., PubMed, . 2007, PMID: 17318210..
113. Z. Zhao, V. Verma, M. Zhang, *Anaplastic lymphoma kinase: Role in cancer and therapy perspective*, Cancer Biol Ther., PubMed, 2015, PMID: 26529396; PMCID: PMC4847817.
114. I. Chatziandreou, P. Tsioli, S. Sakellariou, I. Mourkioti, I. Giannopoulou, G. Levidou, P. Korkolopoulou, E. Patsouris, AA. Saetta, *Comprehensive Molecular Analysis of NSCLC*. Clinicopathological Associations. PLoS One., PubMed, 2015, PMID: 26208325; PMCID: PMC4514742..
115. OW. McBride, DC. Swan, SR. Tronick, R. Gol, D. Klimanis, DE. Moore, SA. Aaronson, *Regional chromosomal localization of N-ras, K-ras-1, K-ras-2 and myb oncogenes in human cells.*, Nucleic Acids Res., PubMed, 1983, PMID: 6672765; PMCID: PMC326577.
116. E. Kempf, B. Rousseau, B. Besse, L. Paz-Ares, *KRAS oncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials.*, Eur Respir Rev., PubMed, 2016, PMID: 26929424; PMCID: PMC9487658.
117. S. Dogan, R. Shen, DC. Ang, ML. Johnson, SP. D'Angelo, PK. Paik, EB. Brzostowski, GJ. Riely, MG. Kris, MF. Zakowski, M. Ladanyi, *Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers.*, Clin Cancer Res., PubMed, 2012, PMID: 23014527; PMCID: PMC3500422.
118. A. Yoshida, T. Kohno, K. Tsuta, S. Wakai, Y. Arai, Y. Shimada, H. Asamura, K. Furuta, T. Shibata, H. Tsuda, *ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases.*, Am J Surg Pathol., PubMed, 2013, PMID: 23426121.
119. K. Bergethon, AT. Shaw, SH. Ou, R. Katayama, CM. Lovly, NT. McDonald, PP. Massion, C. Siwak-Tapp, A. Gonzalez, R. Fang, EJ. Mark, et al., *ROS1 rearrangements*

- define a unique molecular class of lung cancers., *Journal of Clinical Oncology*, PubMed, 2012. PMID: 22215748; PMCID: PMC3295572.
120. Z. Wang., *ErbB Receptors and Cancer.*, *Methods Mol Biol.*, PubMed, 2017, PMID: 28791631..
121. P. Zatloukal, *Karcinom plic*, *Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK, FN Na Bulovce a IPVZ, Praha* : Solen, 2008, *Zv. 5(1): 23–27.*
122. J. SKŘIČKOVÁ, V. KOLEK a kol. *Základy moderní pneumoonkologie.* 490 s., Praha : Maxdorf : s.n., 2012. ISBN 978–80–7345–298–8.
123. J Sculier,D. Pand Moro-Sibilot. *First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer.* *Eur Respir J.* , 2009 [cit. 2021-11-12]. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00132008>..
124. T.J. LYNCH, DW. BELL, R. SORDELLA, et al. *Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib.* 2004, *Zv. p. 2129-2139.*
125. AS. Tsao, GV. Scagliotti, PA Bunn Jr, et al. *Scientific Advances in Lung Cancer* , *J Thorac Oncol.*, PubMed, 2016, PMID: 27013409..
126. F. Hirsch, G. Scagliotti, J. Mulshine, R. Kwon, W. Curran, Y. Wu, L. Paz-Ares. *Lung cancer: current therapies and new targeted treatments.* *The lancet.* 2016[cit. 2022-8-26] Dostupné z: <https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1623632/445761>
127. JH. Schiller, D. Harrington, CP. Belani et al., *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer.*, *N Engl J Med.*, PubMed, 2002, PMID: 11784875.
128. A. Sandler, R. Gray, MC Perry, et al., *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.* *N Engl J Med.*, PubMed, 2006. PMID: 17167137.
129. European Society for Medical Oncology ESMO. *Kolorektální karcinóm.* [Online] 2016. <https://www.esmo.org/content/download/229418/3891179/1/SK-Kolorekt%C3%A1lny-Karcin%C3%B3m-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>.
130. ER. Fearon, SR. Hamilton, B. Vogelstein, "*Clonal analysis of human colorectal tumors*". *Science.*, PubMed 1987, *zv: 238 (4824): 193–7.* PMID 2889267.
131. W.H. Freedman and Company, *Molecular Cell Biology.* New York: 2004.
132. A. Benedíková, *Význam mikrosatelitní instability u pacientů s kolorektálním karcinomem.* XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro sestry a laboranty : s.n., 2010. 236p.
133. JK Kim, M. Samaranayake, S. Pradhan, *Epigenetic mechanisms in mammals.* *Cell Mol Life Sci.*, PubMed, 2009, PMID: 18985277; PMCID: PMC2780668.
134. J. Holčáková, *Vliv metylace DNA na vznik nádorových onemocnění.* *Linkos.* [cit. 2022-4-8] ,2018, Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/443/5382.pdf>.
135. FT. Bosman, P. Yan. *Review paper Molecular pathology of colorectal cancer.* *Polish Journal of Pathology*, Vol. 4., eISSN: 2084-9869.
136. A. Vavrečka, *Epidemiológia, etiológia, klinický obraz a prevencia kolorektálneho karcinómu.* Solen, 2010,

137. JM. Davies, RM. Goldberg,. *Treatment of Metastatic Colorectal Cancer*,. Seminars in Oncology,.2011 [cit. 2022-11.12] Dostupné z: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775411001552>). ISSN 0093-7754,.
138. T. Šálek, *Nové možnosti v 3. a 4. línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu*. Solen. 2017.
139. H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny, et al., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer*. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE., 2004
140. P. Dubinský, *Chemoterapia v kombinácii s rádioterapiou lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku*, Oddelenie radiačnej onkológie, VOÚ, a. s., Košice : Solen, 2015.
141. F. Kurinec, E. Weismanová, *Súčasný pohľad na epidemiológiu nádorov hlavy a krku*. ORL klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky; Oddelenie lekárskej genetiky, OÚSA, Bratislava : Solen, 2015, Zv. 12(5): 209–211.
142. L. Dusek, J. Muzik, D. Maluskova, et al., *Cancer incidence and mortality in the Czech Republic*. Klin Onkol., PubMed, 2014. PMID: 25493580..
143. H. Mehanna, O. Olaleye, L. Licitra, *Oropharyngeal cancer - is it time to change management according to human papilloma virus status?* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.,PubMed, 2012, PMID: 22327790..
144. E. Malá, E. Vejražková, J. Bielmeierová et al., *Dlouhodobé sledování nutričního, klinického stavu a kvality života u nemocných s rakovinou hlavy a krku*. Hradec Králové : Linkos, 2015.
145. P. Štefanička, M. Rosolanka, B. Zdražil, M. Tedla, *Karcinómy ústnej časti hltana - včasná diagnostika v ambulancii praktického lekára*. roč. 4 (2): 73–75, I. ORL klinika LF UK a FNŠP, SZU, Bratislava, Solen, 2007.
146. RI. Haddad, M. Dong, M. Shin, *Recent Advances in Head and Neck Cancer*. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE., 2008, [cit. 2023-1-13] Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0707975>
147. AA. Forastiere, H. Goepfert, M. Maor, et al. *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. . N Engl J Med ., 2003. zv: 349:2091-2098.
148. B. Vincenzi, G. Schiavon, M. Silletta, D. Santini, G. Tonini,. *The biological properties of cetuximab*,. Critical Reviews in Oncology/Hematology,., *ScienceDirect*, 2008. ISSN 1040-8428,
149. SM. Huang, PM. Harari, *Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis*. Clin Cancer Res., PubMed, 2000, PMID: 10873065..
150. E. Luedke, AC. Jaime-Ramirez, N. Bhave, et.al. *Cetuximab therapy in head and neck cancer: Immune modulation with interleukin-12 and other natural killer cell–activating cytokines*,. Surgery, 2012, [cit. 2021-5-16] Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606012002437>. ISSN 0039-6060,.
151. J. Rovenský, *Reumatoidná artritída – klinický reumatoidná artritída – klinický obraz, diagnostika a liečba*. roč. 5 (1): 6–13, Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany : Solen, 2008.

152. C. Kaegi , B. Wuest, C. Crowley, O. Boyman, *Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders*. Front Immunol. PubMed 2022. PMID: 35185862; PMCID: PMC8847774..
153. SB. Cohen, P. Emery, MW. Greenwald, et al., *Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks*. Arthritis Rheum., PubMed, 2006, PMID: 16947627.
154. F. Humby, P. Durez, MH. Buch, et al. *Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial*. Lancet. PubMed, 2021, PMID: 33485455; PMCID: PMC7829614.
155. B. Hernández-Cruz, M. García-Arias, R. Ariza, M. Mola, *Rituximab in rheumatoid arthritis: a systematic review of efficacy and safety*. Reumatol Clin., PubMed, 2011. PMID: 21925447..
156. SB. Cohen, P. Emery, MW. Greenwald, et al. *Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks*. Arthritis and Rheumatology. 2006, [cit. 2022-11-12] Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.22025>.
157. CG. Chisari, E. Sgarlata, S. Arena, et. al., *Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review*. J Neurol., PubMed, 2022, PMID: 33416999; PMCID: PMC7790722..
158. Z. Dean, B. Kollár, et al. *Má zloženie tukov v strave vplyv na priebeh*. Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Biomedicínske centrum, SAV, Inštitút klinického a translačného výskumu, Bratislava : Neurologie pro praxi, 2019, 20(1): 37–42,
159. L. Krížová, B. Kollár, Z. Čarnická, P. Šiarnik, D. Ježová, P. Turčáni. *Genetické a environmentálne faktory zapojené do patogenézy sklerózy multiplex.*, s.l. : Cesk Slov Neurol N, 2013., 76/109(4): 430–437
160. C. Jersild, T. Fog, GS. Hansen, et al. *Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course*. Lancet., PubMed, 1973. PMID: 4128558..
161. M. Beneš, *Evokované potenciály v diagnostice roztroušené sklerózy mozkomíšni*. 5, I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno : Neurologie pro praxi, 2002.
162. V. Donáth, S. Laurincová, *Nová perspektívna liečba sclerosis multiplex*. II. neurologická klinika SZU, FN sP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica : Neurologia pro praxi, 2014., zv: 15(2): 65–67,
163. L. Midaglia, L. Mora, P. Mulero, J. Sastre-Garriga, et. al, *Rituximab: its efficacy, effectiveness and safety in the treatment of multiple sclerosis*. Rev Neurol. .PubMed, 2018, PMID: 29251340.
164. Český statistický úřad. *Veřejná databáze*. [cit. 2023-3-14] Dostupné z : <https://vdb.czso.cz>
165. World health organization, WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Antineoplastic and immunomodulating agents*. Norwegian Institute of public health, [cit. 2022-11-11], Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_index.
166. L. Doležalová, *Cílená léčba v onkologii solidních nádorů*. Praktické lékařství, 2015, Zv. 11(6): 194–196.

167. J. Ďurková, *Bevacizumab v liečbe epitelálneho karcinómu vaječníkov, efektívita a riziká*. Nitra : Onkologie, 2018, Zv. 12(4): 198–202.
168. V. Végh, J. Slíva, *Inhibice angiogeneze v onkologii*. Praha : Edukafarm, 2009, Zv. 15-30.
169. D. Vrána, *Imunoterapie nádorů hlavy a krku*. Nový Jičín : Onkologie, 2019, Zv. 13(6): 273–277.
170. J. Skoupá, *Farmakoeconomika biologické léčby ve světle "biosimilars". Klinická farmakologie a farmacie*. 2014, Zv. 28(1): 23-25. ISSN: 1803-5353.
171. J. Strojil, *Biosimilars – specířika schvalovacího procesu v EU. Klinická farmakologie a farmacie*. 28(1): 14-18., 2014. ISSN: 1803-5353. .
172. R. HAUSTEIN, CH. MILLAS, A. HOER, et al. *Saving money in the European healthcare systems with biosimilars/ Biosimilars – řance pro úšporu peněz v evropských zdravotnických systémech. Klinická farmakologie a farmacie*. 28(1), 2014. ISSN: 1803-5353.
173. T. Tesar, P. Golias, Z. Kobliskova, M. Wawruch, P. Kawalec, A. Inotai. *Potential Cost-Savings From the Use of the Biosimilars in Slovakia*. s.l. : Sec. Health Economics, 2020, Zv. Volume 8 - 2020.
174. EMA Europa, *MabThera, INN-rituximab*, [cit. 2022-04-21]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf.
175. EMA, Europa. *MabThera, INN-rituximab*. MabThera, INN-rituximab [cit. 2022-04-21]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sk.pdf.