

Obsah

Chronické virové hepatitidy – 2. část 1
Plánování publikační činnosti: efektivní firemní strategie pro ovlivnění zdravotnických pracovníků 2

CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY – 2. ČÁST

Chronická infekce virem hepatitidy C

Definice

Za chronickou infekci virem hepatitidy C (HCV) je považována každá infekce trvající déle nežli 12 měsíců, tj. do 12 měsíců od vzniku infekce nedojde k eliminaci viru. Za chronickou infekci je nutno považovat i všechny infekce nejasné délky trvání.

Cíl protivirové léčby

Trvalé a úplné vyloučení viru z organismu definované jako setrvalá virologická odpověď (SVR, sérová HCV RNA je nedetekovatelná ve 24. týdnu po skončení jakékoliv varianty protivirové léčby) je základním cílem protivirové léčby každého pacienta s chronickou HCV infekcí. dosažení SVR podmiňuje⁷⁾:

- zlepšení klinických příznaků
- regresi jaterního postižení
- nízkou pravděpodobnost relapsu infekce
- významnou redukci rizika vzniku HCC

Indikace zahájení léčby

Základní podmínkou zahájení léčby je průkaz HCV RNA v séru nemocného jako základního markeru aktivní replikace HCV. Velmi důležité při zvažování zahájení terapie jsou i další faktory, jako je věk pacienta, jeho motivace, epidemiologické riziko. Z histologického pohledu je kromě různých aktivních chronické hepatitidy indikována k protivirové léčbě podle současných názorů i jaterní cirhóza dobře kompenzovaná, Child – Pugh A. Případy dekompenzované jaterní cirhózy jsou indikovány ke zvážení transplantace jater.

Terapeutické možnosti chronické HCV infekce

Pegylované interferony

Podrobný popis přípravků je uveden v 1. části o chronické HBV infekci (FI 1/2014).

Perorální virostatika

Ribavirin

Ribavirin (RBV) je analog guanosinu (1-beta-D-ribofuranosyl-1-2-4-triazole-carboxamid), který byl vyvinut jako virostatikum k léčbě respiračních infekcí počátkem 80. let. Mechanismus účinku u HCV infekce není plně objasněn. Předpokládá se, že po intracelulární fosforylaci inhibuje syntézu mRNA.

Nežádoucí účinky ribavirinu

Standardním nežádoucím účinkem ribavirinu je hemolytická anémie⁸⁾. Anémie je plně reverzibilní během několika týdnů po ukončení léčby. Teratogenní efekt nebyl u člověka prokázán, nicméně gravidita je považována za kontraindikaci zahájení léčby a ženy ve fertilním věku musí být upozorněny na nutnost používat spolehlivou antikoncepční metodu. Situace je komplikována kumulací v erytrocytech, proto otěhotnění není doporučováno ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby.

Inhibitory nestrukturálních proteinů HCV

Do této rychle rostoucí skupiny virostatik patří dnes celá řada nejrůznějších nukleosidových analogů, ale i látek ze skupiny tzv. non-nukleosidů. V posledních měsících se pro tuto skupinu začíná používat název *přímo*

působící virostatika (DAA, Directly Acting Antivirals). Jejich společnou vlastností je, že inhibují funkci nestrukturálních proteinů – enzymů podílejících se na replikačním cyklu HCV. Jedná se zejména o inhibitory virové helikázy, RNA polymerázy a virových proteáz. Tyto enzymy mají klíčovou roli v replikačním cyklu HCV, protože se mj. podílejí na štěpení velkého prekurzorového proteinu, který je přímým translačním produktem genomu HCV. Teprve produkty tohoto štěpení za normálních okolností vykazují enzymatické aktivity a mají tak funkci v replikaci viru. Pokud tedy ke štěpení prekurzorového proteinu nedojde, je replikace účinně blokována. Přímo působící virostatika přinášejí do terapie chronické virové hepatitidy C zcela novou skutečnost, a tou je problematika **lékových interakcí**. Látky této skupiny jsou silnými induktory či inhibitory systému cytochromu P450, takže velmi významně ovlivňují metabolismus mnoha jiných léčiv. Tuto skutečnost je třeba mít vždy na paměti, protože vzhledem k mnoha nejrůznějším vedlejším účinkům kombinované léčby chronické HCV infekce se podávání konkomitantní medicíny většinou nelze vyhnout. Lékové interakce mohou také do značné míry ovlivnit naše rozhodování, který z dostupných přípravků zvolíme v konkrétním případě. Lékové interakce lze vyhledat v případě nutnosti například na www.hep-druginteractions.org.

Inhibitory NS3/4A proteázy

Skupina inhibitorů NS3/4A proteázy má dvě potenciální nevýhody z pohledu užití v terapii HCV infekce: 1. jejich účinek může být rozdílný u různých genotypů HCV, 2. pokud je podán přípravek v monoterapii, rychle se vyvíjí virologická rezistence, která je pravděpodobně skupinová. Tyto poznatky vedly k tomu, že studie vyšších fází nejsou již vedeny v monoterapii, ale vždy v kombinaci s pegylovaným interferonem a většinou i s ribavirinem. Jde tedy o studie s trojkombinací léčivých látek.

Boceprevir

Jedná se o inhibitor virové proteázy⁹⁾. Pozitivní výsledky studií SPRINT-1 a SPRINT-2 (podrobný rozbor přesahuje možnosti a rozsah této publikace) vedly k tomu, že boceprevir byl v průběhu roku 2011 registrován pro užití v indikaci chronické HCV infekce.

- Boceprevir (VICTRELIS 200 mg, por.cps.dur.), dávkování 800 mg p.o. 3× denně – dávka nesmí být redukována pro zvýšení rizika vzniku virologické rezistence.

Telaprevir

Telaprevir je vysoce selektivní reverzibilní inhibitor virové NS3/4A proteázy¹⁰⁾. Na základě publikovaných studií lze konstatovat, že kombinace PEG-IFN s telaprevirem vede k dosud největší a nejrychlejší supresi virémie (medián poklesu je po 14 dnech 5,5 log IU/ml). Také telaprevir byl v roce 2011 schválen k užití u chronické HCV infekce.

- Telaprevir (INCIVO 375 mg, por.tbl.flm.), dávkování 750 mg p.o. 3× denně – dávka nesmí být redukována pro zvýšení rizika vzniku virologické rezistence.

Inhibitory HCV RNA polymerázy

Látky z této skupiny mohou být děleny na nukleosidová analoga a na látky non-nukleosidové povahy. Non-nukleosidová analoga mají pravděpodobně stejné nevýhody jako inhibitory proteáz, naopak nukleosidová analoga jsou pravděpodobně účinná u všech genotypů HCV a vznik rezistence je opožděný.

Terapeutická schémata, účinnost protivirové léčby

Dosud neléčené (naivní) osoby

Poslední verze standardních terapeutických postupů byla vydána Evropskou asociací pro studium jater v červnu 2011¹¹. Standardním terapeutickým postupem v případech dosud neléčené chronické HCV infekce je v současné době podání kombinace PEG-IFN a RBV. Na trhu jsou dostupné dva přípravky obsahující pegylovaný interferon (PEG-IFN): pegylovaný interferon alfa-2a (PEGASYS) a pegylovaný interferon alfa-2b (PEGINTRON). PEGASYS je doporučován ve fixním dávkování 180 µg s.c. 1× týdně, PEGINTRON se dává podle tělesné hmotnosti, 1,5 µg/kg s.c. 1× týdně. Dávkování ribavirinu závisí na genotypu HCV. Pacienti infikovaní genotypem 1 (a 4–6) by měli být léčeni dávkou dle tělesné hmotnosti: 15 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Pacienti infikovaní genotypem 2 a 3 mohou být léčeni fixní dávkou 800 mg denně. Osoby s BMI > 25 nebo s rizikovými faktory asociovanými s nižší šancí na SVR (inzulinová rezistence, metabolický syndrom, těžká fibróza či cirhóza, vyšší věk) by měly být léčeny stejným dávkovacím schématem jako genotyp HCV 1.

Délka léčby PEG-IFN + RBV může být upravována podle odpovědi během terapie. Během léčby by měla být HCV RNA vyšetřována ve třech časových bodech: před zahájením léčby, v týdnu 4 a 12. Vyšetření v týdnu 24 je přínosem u vybrané skupiny osob. Délka léčby by se měla řídit velmi podrobnými pravidly, která lze nalézt např. na stránkách České hepatologické společnosti ČLS JEP www.ces-hep.cz.

Opakovaně léčené osoby

V případech, kdy je zvažována opakovaná léčba osoby, která již byla v minulosti neúspěšně léčena kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu, je třeba v současné době jednoznačně upřednostnit použití kombinace pegylovaný interferon + ribavirin + DAA (boceprevir či telaprevir)^{12,13}.

Při podávání DAA je nutno striktně dodržovat pravidla předčasného ukončení léčby (tzv. stopping rules), která byla stanovena na základě výsledků registračních studií. Tato pravidla definují osoby, které s největší možnou pravděpodobností, vzhledem ke své minimální odpovědi na protivirovou léčbu, nemají reálnou naději na dosažení SVR. Definice kategorií odpovědi na předchozí protivirovou léčbu ukazuje tabulka 3. Základní rozdíl mezi oběma látkami spočívá v tom, že při použití bocepreviru předchází vlastním zahájení trojkombinace 4týdenní léčba kombinací PEG-IFN + RBV, tzv. lead in fáze. Naopak telaprevir je podáván ihned od počátku léčby a vždy maximálně 12 týdnů. Účinnost léčby je v obou variantách (boceprevir, telaprevir) srovnatelná, neexistují ale přímé srovnávací studie. Účinnost (% SVR) trojkombinace s použitím bocepreviru nebo telapreviru se v případech opakované léčby pohybuje podle typu odpovědi na předchozí léčbu od cca 30 do 85 %¹⁴.

ZÁVĚR

Problematika virových infekcí jater představuje jeden z největších celosvětových zdravotních a ekonomických problémů. V důsledku virových infekcí může v řadě případů dojít k rozvoji jaterní cirhózy nebo karcinomu jater. Během posledních 15 let došlo k významnému pokroku na poli diagnostiky i terapie virových hepatitid. V současné době jsou v terapii používány jednak látky imunomodulační (interferony), jednak virostatika inhibující replikační cyklus HBV a HCV. Princip jejich užití je ale u obou infekcí rozdílný. U chronické HBV infekce se používá standardně monoterapie virostatiky, jejíž délka není

Tabulka 3. Kategorie od povědi na předchozí protivirovou léčbu

Parciální virologická odpověď (pEVR)	Detekovatelná sérová HCV RNA ve 4. i ve 12. týdnu terapie, ale ve 12. týdnu pokles o $\geq 2 \log_{10}$ proti výchozím hodnotám
Null-response (NR)	Pokles sérové HCV RNA ve 12. týdnu o $< 2 \log_{10}$ proti výchozím hodnotám
Relaps	Po skončení protivirové léčby se původně negativní sérová HCV RNA stane opět detekovatelnou – pozitivní

časově definovaná, je tedy dlouhodobá. U HCV se virostatika zásadně používají po definovanou dobu a v kombinaci s PEG-IFN a RBV. V průběhu posledních let jsme zaplavováni neustále novými informacemi o dalších přímo působících virostaticích HCV. Zdá se tedy, že v dohledné budoucnosti dojde k významnému posunu v terapeutických schématech HCV infekce v tom smyslu, že bude zřejmě vynechán nejdříve interferon, vzápětí pravděpodobně ribavirin, a léčba bude vedena pouze kombinací několika DAA různých tříd.

Literatura

1. Wong V, Chan H. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis.* 2013 May; 33(2): 122–9. doi: 10.1055/s-0033-1345715. Epub 2013 Jun 8.
2. Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012, 6: 683–693.
3. Katre NV. The conjugation of proteins with polyethylene glycol and other polymers. *Adv Drug Delivery Rev.* 1993, 10, p 91–114.
4. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002, 36, p S237–S244.
5. Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, et al. Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol.* 2012, 1: 93–95.
6. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2012, 3: 619–628.
7. Urbánek P, Husa P, Galský J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Gastroenterologie a Hepatologie.* 2012, roč. 66, č. 3, s. 214–229.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001, 358: 958–65.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:1207–1217.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2417–2428.
11. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology.* 2011; 245–264.
12. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1207–1217.
13. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2417–2428.
14. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 11; 365: 1014–1024.

PLÁNOVÁNÍ PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI: EFEKTIVNÍ FIREMNÍ STRATEGIE PRO OVLIVNĚNÍ ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ

Prescrire International, Vol. 22, No 144, December 2013, p. 304

Farmaceutický průmysl dokáže obratně zneužívat vědeckou literaturu k ovlivnění zvyklostí a obvyklých postupů zdravotnických pracovníků^{1,2}. K tomuto účelu byl v průběhu devadesátých let vyvinut koncept plánování publikační činnosti. Ve stejné době byl klinický výzkum přesunut na smluvní výzkumné organizace². Co je to plán publikační činnosti? Jakou roli hraje v marketingových strategiích používaných farmaceutickými společnostmi?

Plánování publikační činnosti: rozšíření klíčových sdělení

Publikační plán nastává jak, kdy a prostřednictvím čeho budou klíčová sdělení propagující léčivý přípravek nebo jiný zdravotnický výrobek rozšiřována (v lékařském časopise, na kongresu atd.). Záměrem je ovlivnění zvyklostí zdravotnických pracovníků^{3,4}.

Plánování publikační činnosti je prováděno velmi pečlivě. V některých případech si farmaceutické společnosti připraví publikační plán vlastními silami. Často jsou však na přípravu a realizaci plánu najímány agentury specializované na komunikaci^{3,4}.

Jedna z agentur na začátku roku 2013 popisuje své služby takto: „Plánování publikační činnosti je životně důležité pro úspěch marketingové strategie jakéhokoli léčivého přípravku. (...) Od zralých (pozn. editora – starých) přípravků po převratné biologické terapie, od velkých publikačních programů se stovkami publikací až k plánu na publikaci jedné jediné studie. Publikační plán zahrnuje mnohem více, než pouze publikaci údajů z klinického hodnocení v literatuře. Ide o vystavení dotčených skupin dostatečnému množství odpovídajících a vlivných publikací. Pro maximální podporu produktu ve vědecké literatuře můžete využít výhod jednoho z nejvlivnějších kanálů pro zdravotnické a vědecké publikum. Je třeba zdůraznit, že to také zajistí optimální návratnost z ostatních marketingových aktivit.“^{45/}

Klíčové sdělení je prezentováno ve formě různých typů publikací: výzkumné články, přehledové články, komentáře atd., s cílem popsaným jinou specializovanou agenturou: „dostat důležité informace o terapeutickém profilu látky do rukou vlivných lékařů“^{46/47/}. Farmaceutické společnosti také publikují články v suplementech lékařských časopisů, které jsou jen velmi vzácně oponovány. Společnost pak koupí celé vydání a reprezentanti jej distribuují zdravotnickým pracovníkům^{4/}.

Vytváření trhů i nemocí, zároveň s podceňováním rizik. Tyto publikace slouží k mnoha účelům: k přehánění závažnosti nebo prevalence onemocnění, k podpoře neprokázaných přínosů léků, podceňování jejich rizik, nabízí uklidnění týkající se nežádoucích účinků nebo tvrdí, že tyto účinky nejsou pro uvedený lék specifické, povzbuzují použití mimo schválené indikace a další. Taková sdělení jsou šířena a ani nemusí být založena na dostatečných důkazech, někdy i přesto, že studie přinesly důkazy o opaku (příklad na konci článku)^{4/}. Podle jedné specializované agentury je také důležité rozšířit informace zaplňující mezeru vzniklou tím, že některé skutečnosti nebyly ve studiích zkoumány a doporučuje: „najít takové mezery a vyplnit je přehledovými články“^{48/}.

Neponechat nic náhodě. Publikační plán je v některých případech uveden do života ve velmi časně fázi vývoje léku, občas již v okamžiku, kdy jsou k dispozici první údaje o účinnosti. Takto časně plánování je nutné především tehdy, když společnost musí vytvořit potřebu léku nebo trh pro svůj nový přípravek^{3/}. Lidé připravující publikační plány jsou také často pověřeni, aby sepsali výsledky studie a rozšířili je mezi veřejnost a média nebo aby vybrali „autory“, kteří jsou připraveni uvést svá jména pod takové články^{3/}. Všechna komunikace obklopující lék je plánována: od vědeckých článků a zpráv, přes symposia a diskuse u kulatých stolů a suplementa časopisů po reklamní materiály a média. Pečlivě plánované je i načasování komunikačního plánu. Pro farmaceutickou společnost je nejvýhodnější načasovat největší množství publikovaných článků na dobu uvedení přípravku na trh, aby se zdravotničtí pracovníci s přípravkem seznámili. Vše je naplánováno tak, aby se okolo přípravku vytvořil rozruch^{3/4/}.

„Prodej bez prodávání“. Lidé připravující publikační plány vyvinuli metody, jak zajistit velmi vysoké procento akceptace článků vědeckými časopisy^{3/}. Vyvinuli také rétoriku odlišnou od té používané obchodním týmy, která v očích plánovačů představuje komunikaci méně důvěrnou a s lépe rozpoznatelným propagačním záměrem. Podstata metody je prodej bez prodávání. Záměrem publikačního plánu je vykreslit to, co je mimo farmaceutický průmysl (a jeho snahy prodávat léčivé přípravky) jako vývoj a šíření vědeckých informací^{3/}. „Naše dlouhodobé zkušenosti s propojením vědeckých a klinických otázek s potřebou trhu nám umožňují vyvinout úspěšný medicínský marketingový program založený na vědě“^{6/}.

Stínové a čestné autorství

Skuteční autoři vědeckých publikací nejsou často uvedeni (stínoví autoři) a lidé, kteří uvádí svá jména pod články, často nejsou skutečnými autory (jsou to čestní nebo hostující autoři)^{1/}. Takové praktiky nejsou omezeny jen na studie financované farmaceutickým průmyslem či ty, které jsou součástí publikačního plánu, ale v tomto kontextu taková praxe nabývá nové dimenze.

Klíčová „opinion leaders“ (hlavní osobnosti daného oboru) jsou zaměstnáváni jako „autoři“^{4/}. Týmy připravující publikační plány rekrutují lidi, kteří jsou ochotni podpořit jejich články jako čestní autoři^{3/4/}. Čestní autoři jsou rekrutováni mezi nejvíce vlivnými „opinion leaders“, což zaručuje článkům vysokou míru důvěryhodnosti mezi zdravotnickými

pracovníky^{3/}. Pro snížení rizika, že by čestný autor navrhl úpravu manuskriptu, mu týmy v některých případech ukáží pouze téměř hotovou verzi článku, který má garantovat. V některých případech čestní autoři nemají vůbec možnost do článku zasáhnout^{3/4/}.

Stínoví autoři: široce rozšířená praxe. Publikační plány vyžadují účast statistiků, hodnotitelů a lékařských pisatelů, kteří pracují pro farmaceutickou společnost nebo pro agenturu, která připravuje publikační plán. Jejich podíl na přípravě článku je však jen velmi zřídka uveden: jsou to stínoví autoři^{3/}. Časopisy jsou stále častěji znepokojeny tím, že farmaceutický průmysl používá stínové autory, aby skryl konflikt zájmu skutečných autorů^{17/}. Dotazníková studie se snažila zjistit procento článků, na kterých se podíleli stínoví autoři, na vzorku článků publikovaných v roce 2008 v šesti vysoce impaktovaných lékařských časopisech. Podle této studie má v průměru 12 % výzkumných článků, 6 % přehledových článků a 5 % editorialů stínového autora^{8/}.

Pravidla jsou příliš slabá. Od roku 1985 Mezinárodní výbor editorů lékařských časopisů (ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors) vytváří a reviduje kritéria, která musí splňovat autoři publikací^{13/9/}. Verze požadavků ICMJE z roku 2010 říká: *autorova důvěra musí být založena na následujících skutečnostech: 1) podstatný podíl na koncepci, designu a získávání údajů nebo analýze a interpretaci dat; 2) navržení článku či oponentura kriticky významná pro intelektuální obsah; 3) konečné schválení verze, která bude publikována. Autor musí splňovat všechny podmínky 1, 2 a 3.* Tato kritéria je obtížné verifikovat a tak představují jen chabou ochranu proti čestnému a stínovému autorství^{19/}.

Teoreticky by takové iniciativy měly potenciál zlepšit publikační praktiky. Dokud však ti, kteří pravidla porušují, nebudou trestáni, není pravděpodobné, že pokyny pro správnou praxi a ostatní dobrovolné etické kodexy budou účinné^{9–12/}.

Lékařské časopisy nedostatečně selektivní

Impakt a příjmy časopisů, který publikuje články z primárního výzkumu, se zvyšují s počtem citací^{13/14/}. Některé časopisy mají příjmy i z tisku supplementa a dotisků určených pro farmaceutický průmysl^{14/}.

Výnosné dotisky. Podle jedné studie, zkoumající klinické studie publikované v letech 2005–2006 v šesti lékařských časopisech s nejvyšším impaktním faktorem, se podíl studií financovaných průmyslem pohyboval mezi 7–32 %^{14/}. Podle stejné studie prodej dotisků určených pro farmaceutické společnosti představují v některých případech významný podíl příjmů časopisu pohybující se od 3 % u British Medical Journal (BMJ) do 41 % u The Lancet^{14/}. Podle bývalého editora BMJ Richarda Smithe dotisk jedné studie v roce 2006 mohl generovat příjem v řádu stovek tisíců dolarů^{5–13–15/}.

Studie z roku 2011 zahrnující jedenáct časopisů ukázala, že časopisy prodají více dotisků, pokud v nich publikovaná studie je financována průmyslem. Mezi časopisy, které souhlasily s účastí ve studii, The Lancet publikoval nejvíce článků generujících objednávku více než 100 000 dotisků, 71 % z nich bylo financováno farmaceutickým průmyslem^{16/}. Tato finanční závislost na farmaceutickém průmyslu vytváří konflikt zájmů, který by mohl ovlivnit výběr studií, které budou časopisem publikovány a časopisy jsou tak vydány na milost firemním publikačním plánům.

Jiný způsob jak publikovat. Richard Smith tvrdí, že se časopisy publikováním výsledků klinických studií účastní na marketingovém úsilí farmaceutických firem. On a další navrhuji, že by protokoly budoucích klinických hodnocení měly být volně dostupné online, takže by jejich cíle a metody mohly být zdokonaleny na podkladě obdržení připomínek. Následně by výzkumníci měli výsledky volně poskytnout online bez jakéhokoli komentáře. Vědecká komunita by pak mohla výsledky analyzovat, čímž by bylo možné se vyhnout vlivu sponzorů klinických hodnocení^{15/}.

Budte skeptičtí

V praxi: ani reputace časopisu ani reputace autora není dostatečnou garancí kvality a spolehlivosti publikovaných údajů. Publikované články všech typů (výsledky klinických hodnocení, přehledové články, komentáře) jsou v některých případech pouze součástí publikačního plánu, který slouží firemní marketingové strategii.

Kdo financuje časopisy? Kdo financuje články? Jsou konflikty zájmů autorů v článku dostatečně uvedeny? Jsou metody pro hodnocení a příjem článků explicitně uvedeny a založeny na jasných kritériích? Publikuje časopis opravy a errata? Publikuje časopis roční finanční zprávu s informacemi, kolik z příjmů pochází od předplatitelů a kolik z reklamy? To všechno jsou užitečné otázky, které je dobré si položit při posuzování spolehlivosti publikovaného textu a výběru dokumentace, podle které budou pacienti léčeni.

Příklad efektivního publikačního plánu: propagace postmenopauzální hormonální substituční terapie

Detaily sofistikovaného a účinného publikačního plánu byly odhaleny v průběhu sporu s jednou farmaceutickou společností. V roce 2009 byla vedena soudní pře se společností Wyeth v zastoupení 14 000 žen s karcinomem prsu, jehož vznik byl dán do souvislosti s užíváním postmenopauzální hormonální terapie obchodované touto společností: estrogen-progestinové kombinace Prempro. Interní dokumenty přinesly mnohá nahlédnutí do komunikačních strategií využívaných společností Wyeth k propagaci celé skupiny léčivých přípravků s obsahem postmenopauzální hormonální terapie. Je to příklad jednoho účinného publikačního plánu, který se vyvíjel v souladu s měnícími se komunikačními požadavky farmaceutické společnosti.

Propagace

Mezi rokem 1996 (kdy byl přípravek Prempro poprvé uveden na trh) a rokem 2004 publikovala specializovaná agentura, kterou si společnost Wyeth najala na plánování publikační činnosti, více než 50 přehledových článků, přes 50 vědeckých abstraktů a posterů i suplementa časopisů a další publikace^{1/}.

Výsledky klinických hodnocení, přehledové články. Agentura pro plánování publikační činnosti vyprodukovala mnoho prvotních článků, tj. článků informujících o výsledcích klinických hodnocení. Například za čtyři různé články o klinické studii HOPE k hormonální substituční terapii zaplatila společnost Wyeth 25 000 \$ za každý. V roce 1997 dostala agentura za úkol napsat 20 přehledových článků, za každý z nich společnost Wyeth zaplatila 20 000 \$^{1/}. Společnost vytvořila sekundární články: analýzy publikovaných údajů z klinických hodnocení, přehledné hodnocení léku a jeho místa v terapeutickém použití. Agentura také připravila texty pro suplementa časopisů určené pro postgraduální vzdělávání lékařů. Texty obsahovaly i testy podporující sdělení, které si měli lékaři zapamatovat^{1/}.

Zprávy upravené pro potřeby obchodování

Cílem článků publikovaných v roce 1997 bylo vytvořit představu o závažnosti postmenopauzálních potíží a také propagovat hormonální substituci jako prevenci kardiovaskulárních onemocnění, demence a mnoha dalších onemocnění^{1/}. V roce 1998 nezávislé klinické hodnocení (HERS) ukázalo, že užívání postmenopauzální hormonální

substituce nemá pro ženy žádné přínosy v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění^{1,2/}.

Wyeth odpověděl publikací mnoha článků, které zpochybňovaly výsledky tohoto klinického hodnocení s odkazem na možné zkreslení výsledků, a které nadále propagovaly příznivé účinky hormonální substituční terapie při kardiovaskulární prevenci^{1/}.

Žádné kardiovaskulární přínosy? Ani žádné jiné. V roce 2002 potvrdily výsledky nezávislého randomizovaného klinického hodnocení (WHI) neúčinnost hormonální substituce v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a ukázaly také zvýšené riziko mrtvice a karcinomu prsu^{1/}. Společnost Wyeth nemohla dále pokračovat v obraně účinnosti hormonální substituční terapie v sekundární kardiovaskulární prevenci a tak bylo sdělení upraveno. Společnost začala propagovat údajné zlepšení kvality života, jako jsou kožní přínosy nebo „sexuální zdraví“. Výsledné články popisovaly devastující vliv úbytku estrogenů na ženy vedoucí k: „... *mnohým příznakům včetně změn cévního a urogenitálního systému. Poruchy nálady, spánku, kognitivních funkcí jsou také obvyklé. Tyto změny mohou vést ke snížení sebevědomí, nedostatečnému sebehodnocení a tím oslabit sexuální odpověď a touhy.*“^{1/}.

Popírání rizik a diskreditace konkurenčních přípravků. Aby se firma vypořádala s výsledky ukazujícími zvýšené riziko karcinomu prsu při podání hormonální substituční terapie, byly napsány články prohlašující, že karcinomy byly méně agresivní a měly lepší prognózu. Naznačovaly také kauzální roli progestinů. Byly zorganizovány konference, jejímž úkolem bylo rozšířit tuto zprávu. Články sepsané na základě prezentovaných sdělení, byly zveřejněny v suplementech časopisů. Články také obsahovaly informace zpochybňující bezpečnost konkurenčních přípravků a účinnost generik^{1/}.

Závěrem: impozantní vliv

Podle autora, který hodnotil dostupné dokumenty, byla tato komunikační kampaň velmi účinná. V roce 2010, bezpochyby i díky ní a přes existenci solidních údajů svědčících o opaku, mnoho gynekologů v USA stále věřilo v pozitivní poměr přínosů a rizik dlouhodobého podávání postmenopauzální substituční terapie^{1/}.

Tato propagační kampaň byla z pohledu marketingu velmi impozantně zkomponována, ale zájmům pacientů jednoznačně neposloužila dobře. Detaily kampaně vyšly na světlo pouze díky soudnímu procesu, který umožnil přístup do interních dokumentů farmaceutické společnosti. Ale obecně, kdykoliv zaznamenáte zvýšené pokrytí nějakého tématu ve vědecké literatuře, musíte se ptát, co je zatím: pokrok nebo publikační plán?

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku info@sukl.cz.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

