

Tofacitinib – je čas na změnu léčebného postupu u ulcerózní kolitidy?

Tofacitinib – is it time for a change in treatment in ulcerative colitis?

„Data z reálné klinické praxe se stávají stále důležitější součástí souboru informací, které zahrnujeme pod pojem medicína založená na důkazech. Klinické zkoušení nového léku se totiž odehrává v poměrně izolovaném prostředí – možná až polovina pacientů, kterým je lék posléze podáván v praxi, by nesplnila vstupní kritéria randomizované klinické studie nebo by z ní byla z různých důvodů vyřazena. Informace z reálné klinické praxe jsou tedy nesmírně cenné při hledání správného místa konkrétního přípravku v kontinuu léčby daného onemocnění.“

Těmito slovy zahájil doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., primář Gastroenterologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., sympozium podpořené společností Pfizer konané 1. prosince loňského roku jako součást programu 17. vzdělávacích a diskusních gastroenterologických dní v Karlových Varech.

Výsledky tofacitinibu v metaanalýzách z běžné klinické praxe...

Doc. Bortlík se soustředil na dvě z dostupných metaanalýz týkajících se použití tofacitinibu – inhibitoru Janusových kináz 1 a 3 (JAK1/JAK3) – v léčbě ulcerózní kolitidy (UC) v reálné klinické praxi. První práce byla systematickým přehledem a metaanalýzou devíti studií publikovaných od května 2018 do ledna 2021 (*Lucaciu LA et al, Therapeutic Advances in Gastroenterology 2021*). Zahrnula 830 pacientů s UC léčených tofacitinibem, z nichž velká část byla již v minulosti exponována biologické léčbě (81 % bylo předléčeno inhibitory TNF α a 57 % vedolizumabem).

Hlavními hodnocenými cíli bylo dosažení klinické odpovědi a remise onemocnění. V indukční fázi léčby (v mediánu 8 týdnů) dosáhlo s tofacitinibem odpovědi 51 % a remise 37 % pacientů. V udržovací léčbě (v mediánu 24 týdnů)

se jednalo o 40 % pacientů s odpovědí a 29 % v remisi.

V analyzovaných studiích léčbu tofacitinibem ukončilo 35 % pacientů, 51 % z nich pro primární neúčinnost. Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou tofacitinibem nebyl nijak dramatický a jejich závažnost byla převážně nízká. Jakýkoli nežádoucí účinek zaznamenalo 32 % pacientů. Ke kolektomii jich z důvodu neúčinnosti a zhoršení onemocnění dospělo 13 %, stejný podíl pacientů (13 %) prodělal mírnou infekcí a 5 % závažnou infekcí. Jen ve 3 % se projevila asi nejobávanější infekční komplikace spojená s léky dané třídy, tedy herpes zoster. U 9 % z pacientů s nežádoucími účinky léčby se jednalo o dyslipidemii.

Druhý ze systematických přehledů s metaanalýzou účinnosti a bezpečnosti tofacitinibu v reálné klinické praxi, kterému se doc. Bortlík věnoval, zahrnoval 17 studií s 1 162 pacienty s UC léčených tofacitinibem (*Taxonera C et al, Inflammatory Bowel Diseases 2022*). I v tomto případě se jednalo o populaci relativně silně exponovanou předchozí biologické léčbě (v jednotlivých studiích jejich podíl činil 70–100 %). Míra dosažení remise v indukční fázi (po 8 týdnech) dosáhla 34,7 %, v udržovací léčbě (po 12–16 týdnech) 47 % a po 6 měsících činila stále ještě 38,3 % (obr. 1).

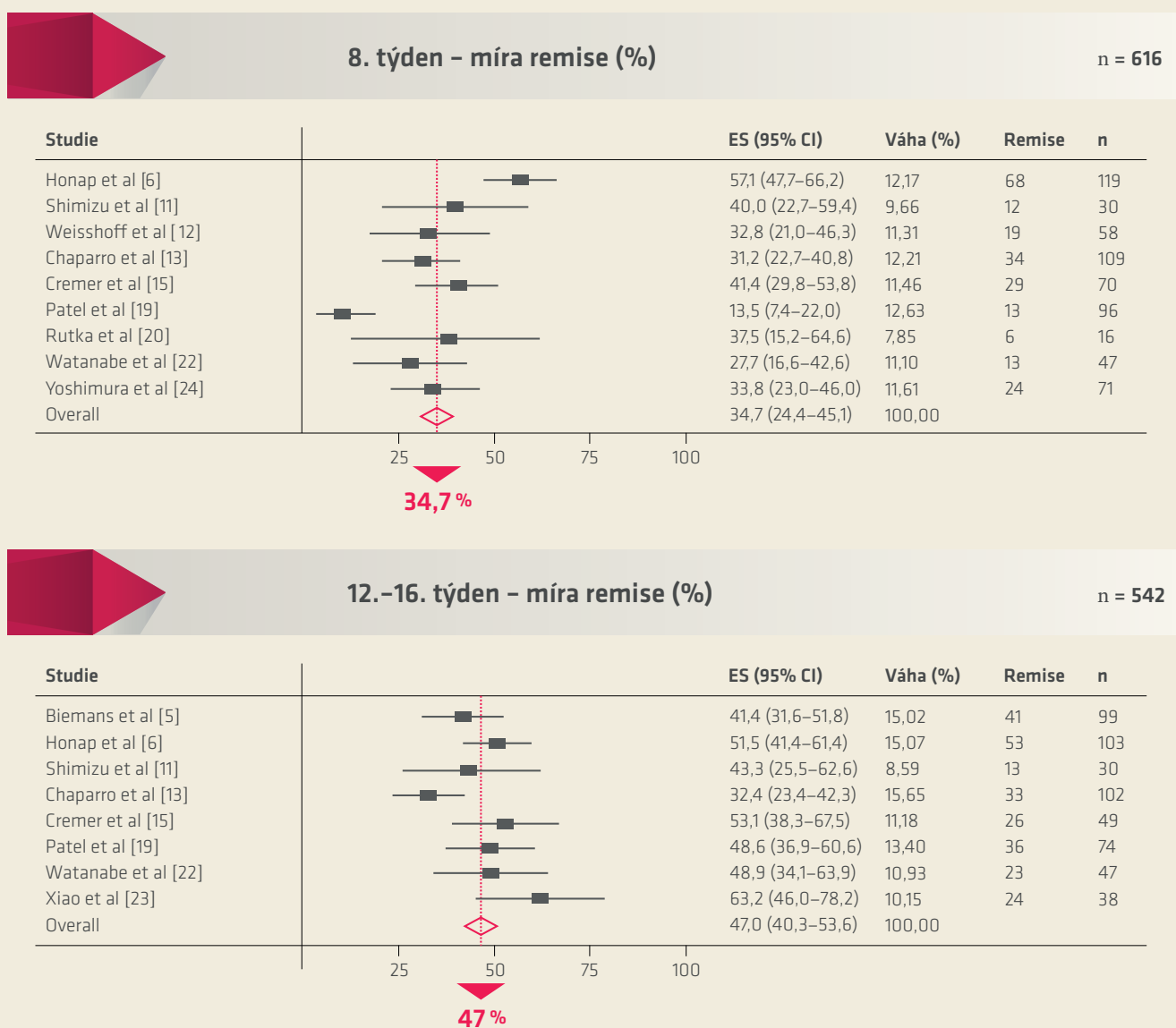
Některé studie, mezi něž patřila i práce z pražského centra ISCARE, se soustředily i na slizniční hojení. V této souvislosti doc. Bortlík upozornil na určitou slabinu dat z reálné klinické praxe – jsou retrospektivní a často jsou zatíženy heterogenitou v hodnocení cílových ukazatelů. V daném případě se to projevilo nejednoznačnou definicí slizničního hojení – v některých primárních studiích pro ně byla užitá hodnota skóre Mayo 0, v jiných Mayo 0/1 nebo dokonce bylo slizniční hojení hodnoceno jen podle absence erozí a vředů, což by možná splňovalo i kritéria pro Mayo 2. Podle doc. Bortlíka je s takovýmíto rozdíly třeba při čtení metaanalýz počítat a brát je při interpretaci v úvahu.

Z uvedených metaanalýz vyplynulo, že při léčbě pacientů s UC tofacitinibem bylo slizničního hojení po 8 týdnech (tento ukazatel byl sledován ve 3 studiích) dosaženo u 41,9 % pacientů, po 12–16 týdnech (ve 4 studiích) u 35,1 %, po 6 měsících (v 1 studii) u 41,7 % a po roce (v 1 studii) u 37,5 % pacientů. Nicméně, jak připomněl doc. Bortlík, hodnocení slizničního hojení má zpravidla větší smysl až v dlouhodobějším horizontu léčby.

... a v tuzemském registru CREDIT

Podle dat z českého registru pacientů s IBD na biologické léčbě (CREDIT) platných k listopadu roku 2022 bylo v ČR

Tofacitinib prokázal klinickou remisi u 34,7 % pacientů v 8. týdnu a u 47 % pacientů v 12.–16. týdnu.



Zdroj: přednáška M. Bortlíka, upraveno podle Taxonera C et al. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(1): 32–40.

Obr. 1. Míra dosažení klinické remise UC.

Fig. 1. UC clinical remission rate.

tofacitinibem léčeno 153 pacientů s UC (z toho 56,7 % mužů a 43,3 % žen, průměrný věk při zahájení léčby činil 38,5 roku). Většina z nich (n = 134) dostávala tofacitinib v 2. linii léčby a vyšších liniích, nicméně existuje i malá podskupina (n = 19) léčená tofacitinibem v 1. linii. Podle doc. Bortlíka je to historický pozůstatek z doby, kdy časné podávání tofacitinibu úhradové podmínky po

určitou dobu umožňovaly, než se lék posunul do 2. linie léčby a vyšších.

Mezi pacienty s UC léčenými tofacitinibem v 1. linii mělo 26,3 % levostranný typ (E2) a 26,3 % extenzivní typ onemocnění. Zajímavostí je podle doc. Bortlíka 47,4 % pacientů s proktitidou (E1) – očekávatelná by byla spíše refrakterní proktitida, ale až ve vyšších liniích, zatímco tyto pacienti byli dosud evidentně tera-

peuticky naivní. Pacienti s UC léčení v registru CREDIT tofacitinibem ve 2. linii a vyšších měli v 6,7 % proktitidu (E1), v 29,1 % levostranný typ (E2) a v 64,2 % extenzivní typ onemocnění.

Kdykoli během léčby 1. linie byl standardní terapeutický režim tofacitinibu dostatečný pro 50 % pacientů (při poslední kontrole jej užívalo 68,8 %). Jak uvedl doc. Bortlík, stejně jako v případech

monoklonálních protilátek, i při léčbě tofacitinibem vyžaduje nemalá část pacientů intenzifikovaný režim (buď po indukční fázi pokračují v dávce 2 × 10 mg, nebo se k ní musejí vrátit) – kdykoliv během léčby se jednalo o 43,8 % a při poslední kontrole o 31,2 % pacientů. Naopak redukovaný režim kdykoli během léčby potřebovalo 6,2 % pacientů (žádný při poslední kontrole).

Ve 2. linii a vyšších mělo standardní terapeutický režim 58,3 % pacientů (při poslední kontrole 72,2 %), intenzifikovaný režim 39,1 % (při poslední kontrole 25,2 %) a redukovaný režim 2 % (při poslední kontrole 2 %) pacientů.

Medián doby setrvání na léčbě tofacitinibem dosáhl v 1. linii 9,9 měsíce, ve 2. linii a vyšších 21,6 měsíce. Vysvětlení toho, proč pacienti ve vyšších liniích setrvávají na léčbě déle, může být podle doc. Bortlíka dvojitý. Za prvé už v těchto liniích není tolik možností na výběr, tudíž jsou pacienti na léčbě udržováni, i když její efekt nemusí být adekvátní. Druhým vysvětlením může být, že již předchozí biologická léčba určitým způsobem selektuje populaci vnímavou k mechanismu účinku tofacitinibu.

Aktivita onemocnění při zahájení léčby tofacitinibem v 1. linii byla vyjádřena průměrnou hodnotou skóre Mayo 5,6 (0 % remise, 11,1 % mírné onemocnění, 50 % středně těžké onemocnění a 38,9 % těžké onemocnění). Při zahájení léčby 2. linie a vyšších měli pacienti průměrnou hodnotu skóre Mayo 5,8 (3,6 % remise, 11,7 % mírné onemocnění, 37,8 % středně těžké onemocnění a 46,8 % těžké onemocnění). To znamená, že téměř 85 % již předléčených pacientů mělo při zahájení léčby tofacitinibem střední nebo těžké onemocnění, což je podle doc. Bortlíka pro UC typické.

Při poslední kontrole měli pacienti s tofacitinibem v 1. linii průměrnou hodnotu skóre Mayo 3,3 (40 % remise, 26,7 % mírné onemocnění, 13,3 % středně těžké onemocnění a 20 % těžké onemocnění). Při poslední kontrole ve 2. linii a vyšších byla průměrná hodnota skóre Mayo 3,1 (30,5 % remise, 38,9 % mírné one-

mocnění, 18,9 % středně těžké onemocnění a 11,6 % těžké onemocnění). Zjednodušeně by se dalo říci, že se během léčby tofacitinibem poměry pacientů *de facto* obrátili ve prospěch remisí nebo jen mírné aktivity onemocnění. Pokles aktivity onemocnění vyjádřené hodnotou skóre Mayo byl podle doc. Bortlíka poměrně rychlý, již v průběhu prvních 10–15 týdnů, minima aktivity kulminovala přibližně po roce léčby. Podobně tomu bylo i s poklesem měřených koncentrací fekálního kalprotektinu.

U 19 pacientů léčených tofacitinibem byla v registru CREdIT zaznamenána infekce, u 19 nějaká jiná nežádoucí příhoda, většinou ne přímo související s lékem – zhoršení klinického stavu, gravidita, covid-19 či trombofilie (ale nikoliv flebotrombóza).

Závěrem doc. Bortlík shrnul, že podle dat z českého registru CREdIT má tofacitinib v reálné tuzemské klinické praxi u pacientů s UC v porovnání s registračními studii OCTAVE o něco rychlejší nástup účinku (remise v 8. týdnu 35 %) a srovnatelný dlouhodobý efekt na aktivitu onemocnění (remise v 6. měsíci 30–40 %) i na dosažení slizničního hojení (v 6. měsíci 30–40 %). Maximálního efektu terapie je dosaženo po roce léčby, intenzifikovaný režim (2 × 10 mg) je nutný u 30–40 % léčených pacientů.

Data z tuzemské klinické praxe potvrzují, že tofacitinib je bezpečný, nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce, většinou lehké.

V diskuzi po přednášce padla otázka na optimální místo tofacitinibu v kontinuu léčby UC. Doc. Bortlík připomněl, že pro některé pacienty je tofacitinib preferovanou volbou již díky své perorální formě podávání (na druhé straně to s sebou nese určité riziko, že adherence k léčbě není dostatečně pod kontrolou). Pokud by to úhradové podmínky umožňovaly, tofacitinib by podle názoru doc. Bortlíka patřil do první linie u pacientů s UC, kteří jsou dosud léčeni klasickými imunosupresivy (azathioprinem).

Druhou skupinu pacientů, kteří by mohli z tofacitinibu obzvláště profi-

tovat, představují ti s vysokou aktivitou onemocnění bez aktuální nutnosti záchranné terapie – rychlost nástupu účinku tofacitinibu pro ně může představovat nezanedbatelnou výhodu.

Proč usilovat o remisi UC bez potřeby kortikosteroidů...

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF, přednost klinického centra ISCare a primář jeho Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty, úvodem svého příspěvku zrekapituloval aktuálně platná stanoviska k užívání kortikosteroidů v léčbě UC.

Podle doporučení Evropské organizace pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu (ECCO) neexistují důkazy o klinické účinnosti kortikosteroidů v udržovací léčbě UC a k dispozici jsou jen velmi omezená data o jejich vlivu na dosažení endoskopické odpovědi. Dlouhodobá expozice kortikosteroidům je naopak spojena s významnými bezpečnostními obavami – prof. Lukáš v této souvislosti připomněl, že pleiotropní nežádoucí efekty kortikosteroidů narůstají v závislosti na délce podávání a velikosti dávky.

Podle uvedených doporučení ECCO by proto cykly kortikosteroidů měly být omezeny max. na 3 měsíce. U každého pacienta, jehož onemocnění vyžaduje více než jeden cyklus systémových kortikosteroidů za rok nebo u kterého dojde po snižování dávky kortikosteroidů ke vzplanutí onemocnění, se doporučuje převedení na léčbu snižující potřebu podávání kortikosteroidů.

To reflektují i Doporučení pracovní skupiny ČGS ČLS JEP pro idiopatické střevní záněty pro diagnostiku a medikamentózní léčbu ulcerózní kolitidy, v nichž se v části věnované terapeutickým cílům mj. uvádí, že u pacientů s UC je krátkodobým terapeutickým cílem symptomatická odpověď, střednědobým cílem je klinická remise a normalizace biomarkerů a dlouhodobým cílem je zhojení sliznice, normalizace kvality života a eliminace invalidity. Uvedených cílů by mělo být dosaženo bez dlouhodobé léčby systémovými kortikoidy.

... a jak toho u vhodných pacientů dosáhnout

Prof. Lukáš představil výsledky *post hoc* analýzy studie OCTAVE Sustain, které během kongresu ECCO 2022 prezentoval Stephan Vavricka a které dokumentují efekt tofacitinibu u pacientů s UC léčených vstupně kortikosteroidy.

Do studie s udržovací léčbou OCTAVE Sustain bylo zařazeno celkem 593 pacientů s UC s klinickou odpovědí na léčbu tofacitinibem v indukčních studiích OCTAVE Induction 1 a 2. Bylo mezi nimi i 289 účastníků, kteří v době zařazení užívali kortikosteroidy. Byli randomizováni do tří ramen – 101 (34,9 %) dostávalo placebo (střední vstupní dávka ekvivalentu prednisonu v této skupině činila 15,8 mg/den), dalších 101 (34,9 %) užívalo tofacitinib 5 mg 2krát denně (medián dávky ekvivalentu prednisonu vstupně 14,9 mg/den) a zbylých 87 pacientů užívalo tofacitinib 10 mg 2krát denně (medián dávky ekvivalentu prednisonu vstupně 14,4 mg/den).

Prof. Lukáš zrekapituloval výsledky uvedené *post hoc* analýzy pacientů užívajících při vstupu do studie OCTAVE Sustain kortikosteroidy:

- Statisticky významně vyšší míra dosažení remise bez potřeby kortikosteroidů (≥ 4 týdny před ambulantní kontrolou) v ramenech s tofacitinibem 5 mg/10 mg 2krát denně oproti placebu ve 24. týdnu (23,8/24,1 vs. 10,9 %), v 52. týdnu (27,7/27,6 vs. 10,9 %) i ve 24. a 52. týdnu společně (12,9/16,1 vs. 5 %). Jak uvedl prof. Lukáš, nižší šanci na dosažení remise bez potřeby kortikosteroidů v 52. týdnu měli pacienti s předchozím selháním léčby imunosupresivy (OR 0,47). Naopak předchozí

stav selhání biologické léčby inhibitory TNF α mělo pouze omezený vliv, který nebyl statisticky významný (OR 0,53). Dávka perorálních kortikosteroidů užívaná na začátku léčby v OCTAVE Sustain pravděpodobnost dosažení remise bez potřeby kortikosteroidů v 52. týdnu neovlivnila.

- Statisticky významně vyšší míra dosažení endoskopického zlepšení bez potřeby kortikosteroidů v ramenech s tofacitinibem 5 mg/10 mg oproti placebu ve 24. týdnu (34,7/36,8 vs. 14,9 %), v 52. týdnu (29,7/29,9 vs. 11,9 %) i ve 24. a 52. týdnu společně (18,8/23 vs. 5 %).
- Statisticky významně vyšší míra dosažení klinické odpovědi bez potřeby kortikosteroidů v ramenech s tofacitinibem 5 mg/10 mg oproti placebu, a to ve 24. týdnu (51,5/55,2 vs. 26,7 %), v 52. týdnu (40,6/43,7 vs. 17,8 %) i ve 24. a 52. týdnu společně (36,6/41,4 vs. 15,8 %).

Bezpečnost tofacitinibu u pacientů s UC, kteří na začátku studie OCTAVE Sustain užívali perorální kortikosteroidy, byla obecně dobrá. V žádném léčebném rameni nebyly zaznamenány malignity (kromě nemelanomových kožních nádorů) ani hluboké žilní trombózy. Závažné infekce se projeví v jednotkách případů, výskyt infekcí obecně (včetně herpes zoster) byl spojen s vyšší aktivitou onemocnění a nedosažením remise bez potřeby kortikosteroidů.

Počet případů přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byl rovněž numericky vyšší u pacientů, kteří nedosáhli remise bez potřeby kortikosteroidů. Podle prof. Lukáše to nepřímo ukazuje, že tyto nežádoucí účinky byly dány aktivitou onemocnění a podáváním kortiko-

steroidů, nikoli přídatným efektem léčby tofacitinibem.

Historicky první ucelená národní doporučení pro diagnostiku a léčbu UC

Závěr symposia patřil MUDr. Daně Ďuricové, Ph.D., z klinického centra ISCARE, která představila Doporučení pracovní skupiny ČGS ČLS JEP pro idiopatické střevní záněty pro diagnostiku a medikamentózní léčbu ulcerózní kolitidy. Jedná se o první ucelená doporučení pro UC v ČR. Jsou rozsáhlá a pokrývají široké spektrum problematiky – diagnostiku, diferenciální diagnostiku a klasifikaci, medikamentózní léčbu (indukční a udržovací), dispenzarizaci pacientů, speciální situace (gravida a laktace, vyšší věk, malignita v osobní anamnéze, ileopouchanální anastomóza a komplikace), akutní těžkou ataku, fulminantní UC, toxické megakolon či vakcinaci a prevenci infekčních komplikací.

Jednotlivé body doporučení jsou výsledkem konsenzuálního stanoviska po schválení > 70 % zúčastněných odborníků. U každého stanoviska je uvedena úroveň důkazů (EL – evidence level) posuzovaná podle aktuální verze oxfordského Centra pro medicínu založenou na důkazech (OCEBM).

Vzhledem k tomu, že obsah přednášky MUDr. Ďuricové by vydal na samostatné sdělení, které je nad rámec možností rozsahu tohoto článku, dovolujeme si čtenáře odkázat na kompletní publikaci uvedených doporučení (*Bortlík M et al, Gastroenterologie a hepatologie 2022, 76(1): 13–28*).

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.
katerina.michnova@carecomm.cz



PARTNERSKÝ PROGRAM 2023

ĎAKUJEME TOUTO CESTOU SVOJIM PARTNEROM
A TEŠÍME SA NA SPOLUPRÁCU V ROKU 2023

SGS
SLOVENSKÁ
GASTROENTEROLOGICKÁ
SPOLOČNOSŤ

ZLATÝ PARTNER SGS



Celltrion

STRIEBORNÍ PARTNERI SGS



FERRING Slovakia, s.r.o.



PRO.MED.CS

BRONZOVÝ PARTNER SGS



Abbott Laboratories, s.r.o.



AbbVie, s.r.o.

Save the date

50.

MÁJOVÉ

HEPATOLOGICKÉ

DNI

17.-19. máj 2023

Hotel Residence Donovaly

WWW.MAJOVKY.SK





ASACOL[®]
mesalazine
1600 mg



Jedna tableta, mnoho výhod



OPTICORE[™]
OPTimized COlonic RElease

- ▶ **Dávkování 1x denně¹**
- ▶ **Nejvyšší obsah mesalazinu v 1 tabletě**
- ▶ **Dávkování v rozmezí 4,8 g ↔ 3,2 g ↔ 1,6 g**
- ▶ **Oblíbená léková forma²**
- ▶ **Akcelerovaně uvolňuje vysokou dávku mesalazinu i v případě nízké hodnoty pH v colon³**

Název přípravku: Asacol 1600 mg, tablety s řízeným uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje mesalazinum 1600 mg. **Terapeutické indikace:** Ulcerózní kolitida. Přípravek je indikován k léčbě mírného až středně závažného onemocnění v akutní fázi a k udržení onemocnění v remisi. **Dávkování:** Akutní fáze onemocnění: V případě exacerbace onemocnění může být dávka zvýšena až na 4800 mg denně. Podává se v jedné denní dávce nebo rozděleně ve 2 až 3 dílčích dávkách. Jakmile je dosaženo remise, je potřeba dávku postupně snižovat až na udržovací dávku. Udržovací léčba: 1600 mg jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na salicyláty (včetně mesalazinu) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Závažná porucha funkce jater. Závažná porucha funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu. Opatrnost je potřeba při současném podávání mesalazinu s nefrotox-

ickými látkami včetně nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a azathioprinu nebo methotrexatu, protože mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků na ledviny. **Nežádoucí účinky:** Dyspepsie, vyrážka, eozinofilie, parestézie, kopřivka, svědění, pyrexie, bolest na hrudi a další. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvýšenou hladinou sérového kreatininu či s proteinurií. Léčbu přípravkem Asacol je nutné okamžitě ukončit, pokud se vyskytnou příznaky poruchy funkce ledvin. Velmi vzácně byly zaznamenány případy závažných krevních dyskrasií. Léčbu přípravkem Asacol je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrasii nebo objeví-li se příznaky krevní dyskrasie. Pokud je přípravek Asacol podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti. Pacienty s onemocněním plic, zejména astmatiky, je potřeba během léčby přípravkem Asacol velmi pečlivě sledovat. V případě podezření na srdeční hypersenzitivní reakci způsobenou mesalazinem se již nesmí léčba přípravkem Asacol opakovat. Pacienti, u nichž se v minulosti vyskytly nežádoucí účinky během léčby sulfasalazinem, musí být pod přísným

lékařským dohledem. V případě výskytu žaludečních nebo dvanácterníkových vředů je potřeba zahájit léčbu s opatrností. U starších pacientů je potřeba dbát při použití přípravku zvýšené opatrnosti. Vzácně se objevila hlášení o nálezů neporušené tablety ve stolici. K účinku u dětí a dospívajících (ve věku 6 -18 let) je k dispozici pouze omezená dokumentace. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Datum revize textu:** 20. 5. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden, Německo. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Úplnou informaci obdržíte na adrese společnosti Tillotts Pharma Czech s.r.o., Budějovická 1550/15a, 140 00, Praha 4.



TILLOTTS PHARMA
ZERIA GROUP



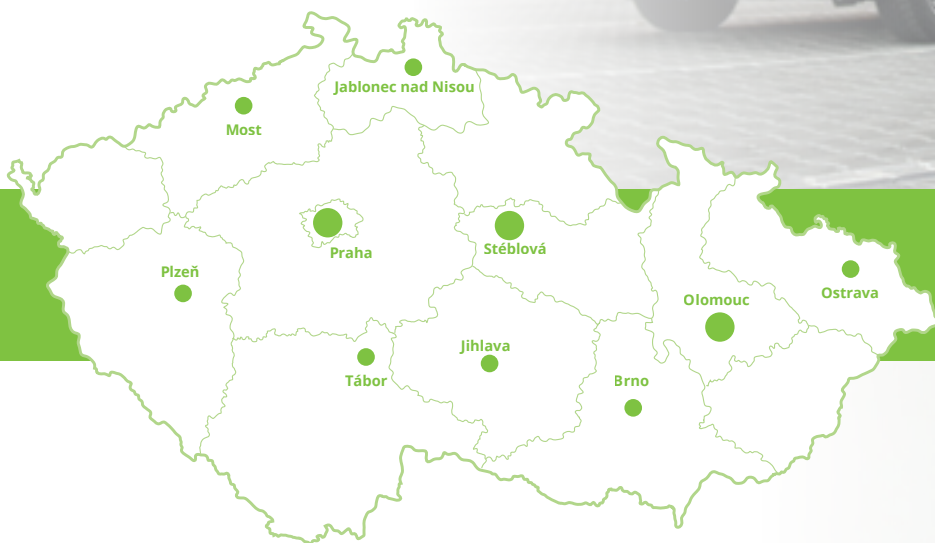
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

- největší distributor vakcín do ordinací všech lékařů v ČR
- distribuce centrových léčiv do specializovaných center a nemocnic po celé ČR
- kompletní nabídka všech vakcín na jednom místě
- dodání vakcín speciálně upravenými vozy, které splňují nejpřísnější normy pro rozvoz termolabilních látek
- nepřetržitý online monitoring teplot léčivých přípravků
- objednání online přes web **vakciny.avenier.cz** nebo na bezplatné zákaznické lince
- dodávky vakcín od 1 balení ZDARMA
- podpora při vykazování povinného očkování
- individuální přístup díky vyškoleným specialistům distribuce



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



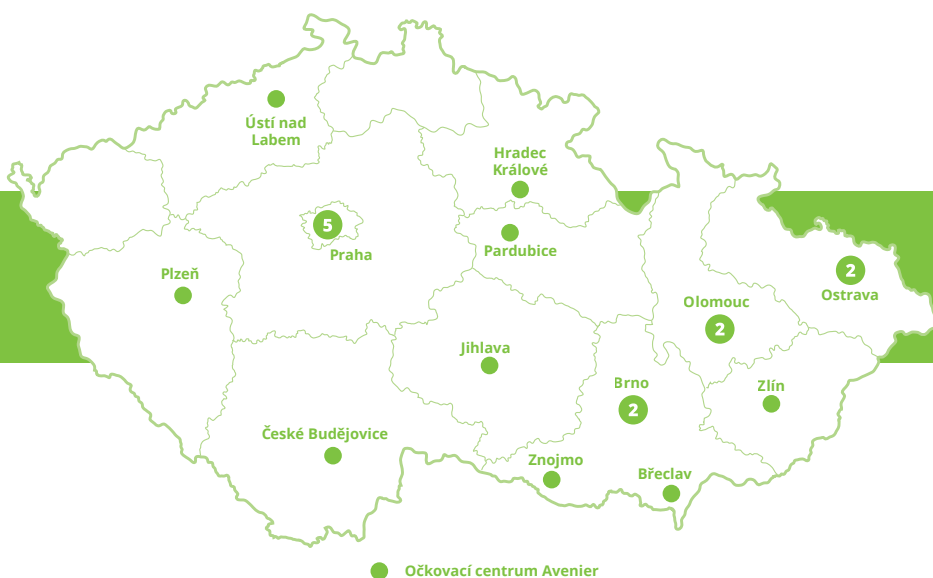
www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

- online/telefonické objednání na přesný termín návštěvy očkovacího centra
- možnost platby kartou, poukázkami i benefičními kartami
- e-mailové upozornění na končící účinnost očkování
- bezplatné vystavení očkovacího průkazu
- sestavení očkovacího plánu před cestou
- komunikace přes zákaznickou linku
- elektronický očkovací průkaz



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVEŘKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUČ, POLIKLINIKA OLOMOUČ, TRÍDA SVOBODY 32 • OLOMOUČ, WOLKEROVA 1210/27 • OSTRAVA, HORNICKÁ POLIKLINIKA, SOKOLSKÁ TRÍDA 81 • OSTRAVA, POLIKLINIKA HRABŮVKA, DR. MARTÍNKOVA 7 • PARDUBICE, POLIKLINIKA HELP, KARLA ŠÍPKA 282 • PLZEŇ, LÉKAŘSKÝ DŮM RONDEL, LOCHOTIŇSKÁ 18 • PRAHA 1, POLIKLINIKA REVOLUČNÍ, REVOLUČNÍ 765/19 • PRAHA 2, 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, STUDNÍČKOVA 7 • PRAHA 4, POLIKLINIKA BUDĚJOVICKÁ, ANTALA STAŠKA 80 • PRAHA 5, ŽENSKÉ DOMOVY, OSTROVSKÉHO 253/3 • PRAHA 6, VELESLAVÍŇSKÁ 150/44 • ÚSTÍ NAD LABEM, POLIKLINIKA DOCTUS, MASARYKOVA 94 • ZLÍN, ZLÍNSKÁ POLIKLINIKA, TRÍDA T. BATI 3705 • ZNOJMO, KHS ZNOJMO, MUDR. JANA JÁNSKÉHO 15