

XLVII.

*Výroční kongres
České hepatologické
společnosti ČLS JEP
s mezinárodní účastí*

MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

Plzeň / 2019

15. – 17. května

Parkhotel – Kongresové centrum

Pořadatel

Česká hepatologická společnost ČLS JEP ve spolupráci
s Českou lékařskou společností JEP a Českou asociací sester

Organizátor Congress Prague



www.ces-hep.cz | www.congressprague.cz/mhd2019

PROGRAMOVÝ SBORNÍK s abstrakty

ISBN: 978-80-906981-1-6

Programový sborník byl vydán ČLS JEP, s podporou firmy Merck Sharp & Dohme.



abbvie

Vítáme Vás na XLVII. májových hepatologických dnech v Plzni

Vážené kolegyně a kolegové, milí přátelé české hepatologie.

Jménem výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP Vás co nejsrdečněji vítáme na XLVII. májových hepatologických dnech v Plzni. Jsme rádi, že jste přijali naše pozvání, zvláště chceme poděkovat těm z Vás, kteří se přihlásili se svými aktivními sděleními a prezentacemi. Děkujeme rovněž partnerským firmám za jejich účast, podporu a prezentace, jimiž se představují v rámci programu této vzdělávací akce. Věříme, že si v průběhu programu najdete čas k návštěvě a prohlídce jejich expozic na doprovodné výstavě.

V Programovém sborníku najdete všechny nezbytné informace k odbornému programu a organizaci vzdělávací akce a soubor dodaných abstrakt přijatých aktivních sdělení a postgraduálního kurzu ČHS.

Přejeme Vám příjemný pobyt v Plzni.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
předseda
České hepatologické společnosti ČLS JEP

doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.
vědecký sekretář
České hepatologické společnosti ČLS JEP

Partneři, vystavovatelé, firemní satelitní sympozia a sponzorované přednášky

Generální partneři

 AbbVie

 Gilead Sciences
sponzor registrace a kongresových tašek



MSD

Merck Sharp & Dohme
sponzor Programového sborníku s abstrakty



PRO.MED.CS
Praha a.s.

PRO.MED.CS Praha

Hlavní partner

 ewo pharma
since 1959

Ewopharma

Partner



Orphan Europe

Mediální partneři

 PROFÍ MEDICÍNA

Profi Medicína

proLékaře.cz proLékaře

proSestru.cz proSestru

Vystavovatelé

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| 1. AbbVie | 8. Medinet |
| 2. AOP Orphan Pharmaceuticals AG | 9. MeDitorial |
| 3. Ewopharma | 10. Merck Sharp & Dohme |
| 4. FERRING Pharmaceuticals CZ | 11. Mylan Pharmaceuticals |
| 5. GENERICA Bohemia | 12. PRO.MED.CS Praha |
| 6. Gilead Sciences | 13. S & T Plus |
| 7. Orphan Europe | |

Firemní satelitní sympozia

- | | |
|------------------------|---------------------|
| 1. AbbVie | 4. Orphan Europe |
| 2. Gilead Sciences | 5. PRO.MED.CS Praha |
| 3. Merck Sharp & Dohme | |

Sponzorované firemní přednášky

1. Ewopharma

Základní informace k XLVII. májových hepatologickým dnům v Plzni

POŘADATEL

Česká hepatologická společnost ČLS JEP, organizační složka ČLS JEP

Předseda MHD 2019, prof. MUDr. Radan Brůha, CSc., předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP, předseda organizačního výboru kongresu a koordinátor odborného programu.

HLAVNÍ PROGRAMOVÁ TÉMATA KONGRESU

Sekce lékařů

- virové hepatitidy
- portální hypertenze
- nádorová onemocnění jater
- základní výzkum

Sekce nelékařského zdravotnického personálu

- sestra a její úloha v léčbě jaterních onemocnění

Postgraduální kurz ČHS (15. a 16. května)

Téma: Novinky v diagnostice a léčbě jaterních chorob

Organizační a technické informace a pokyny

Audiovizuální technika

Organizátor MHD 2019 zajišťuje audiovizuální techniku a její obsluhu pro všechny prezentace přihlášených účastníků odborného programu, včetně firemních satelitních sympozií a sponzorovaných přednášek.

Akceptovány jsou pouze PC prezentace. Apple a jiné platformy akceptovány nebudou.

Prezentace se předávají obsluze. Pracoviště obsluhy jsou umístěna přímo v konferenčních sálech následovně:

Sekce lékařů: konferenční sály Big Hall, sál Conferenza

Sekce zdravotnického personálu v nelékařských profesích: sál Bellevue

Prezentace je nutné předávat buď na CD/DVD nebo USB klíči průběžně, nejpozději však 30 minut před termínem prezentace dle programu. Z důvodu bezpečnosti nejsou jiné nosiče přípustné.

Abstrakta

Sborník abstrakt je součástí tohoto Programového sborníku.

Certifikáty

Registrovaní účastníci MHD 2019, kteří absolvují odborný program, obdrží elektronický certifikát s kredity na svou elektronickou adresu do 7 dnů od skončení akce.

Žádáme účastníky, aby si ve vlastním zájmu v rámci registrační procedury na místě zkontrolovali u organizátora svoji elektronickou adresu, případně ji doplnili do registračních údajů.

Občerstvení

Všem registrovaným účastníkům MHD 2019 je v určených přestávkách programu k dispozici občerstvení s kávou.

Kongresový oběd 16. května je podporován generálním partnerem – firmou Gilead Sciences a je určen pro účastníky firemního satelitního symposia.

Ostatní zájemci z řad účastníků MHD 2019 si mohou bufetové obědy na dny 15., 16. a 17. května 2019 koupit v Registračním centru následovně:

- na 15. května do 11.00 h.
- na 16. května do 10.00 h.
- na 17. května do 11.00 h.

Informace k doprovodnému programu

Čtvrtek 16. května, 20.00

Společná večere pro registrované účastníky Májových hepatologických dnů 2019 pořádána Českou hepatologickou společností ČLS JEP

Místo konání: Velký sál Parkhotelu Plzeň

Společná večere není součástí programu MHD 2019, koná se v čase mimo oficiální program MHD 2019 a pro vstup na ni je nezbytné si koupit vstupenku.

Vstupné pro registrovaného účastníka MHD 2019 je 600 Kč (zahrnuje DPH dle platné sazby). Vstupenku si bylo možné koupit v rámci on-line registrace. Zbývající vstupenky ve velmi omezeném počtu si bude možné koupit na místě v Registračním centru MHD 2019 do 16. května do 12.00 hodin.

Společná večeře je pořádána formou banketu. Pořadatel a organizátor doporučují společenské oblečení.

Organizační zajištění Májových hepatologických dnů 2019

Organizace

Pořadatelem je Česká hepatologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Congress Prague, s.r.o., Nad Obcí I/24, 140 00 Praha 4. Odborný program: prof. MUDr. Radan Brůha, CSc. I +420 224 962 506 I bruha@cesnet.cz

Organizace akce: odborný program, doprovodná výstava a doprovodný program: Pavel Revický, pavel.revicky@congressprague.cz, GSM: 724 264 870

Registrace, ubytování, ostatní služby: Alena Tučková, tel.: 241 445 815, 607 948 924, e-mail: office@congressprague.cz

Ostatní pravidla pro účast

- Vstupovat do kongresových sálů, na doprovodnou výstavu firem a čerpat ostatní služby určené registrovaným účastníkům je možné výlučně s platným registračním průkazem.
- Registrační průkaz obdrží každý registrovaný účastník při akreditaci v registračním centru. Prosíme, abyste registrační průkaz nosili viditelně, popř. jej na požádání předložili organizátorům.
- Pořadatel a organizátor žádají účastníky, aby v prostorách konání programu nenechávali bez dohledu osobní věci, doklady, cennosti, notebooky, mobilní telefony apod. Materiály, osobní pomůcky a osobní věci vnesené do prostor konání akce nejsou předmětem majetkového pojištění. Pořadatel a organizátor nenesou odpovědnost v případě jejich ztráty, odcizení nebo poškození.
- Účastníkům akce bude v místě konání denně k dispozici šatna.
- Žádáme účastníky, aby v kongresových sálech nepoužívali mobilní telefony ani jiné přístroje a pomůcky rušící svým provozem program a ostatní účastníky.
- Bez výslovného souhlasu pořadatele nebo organizátora není dovoleno pořizovat záznamy (zvukem, obrazem) prezentací přednášených v kongresových sálech.
- V mimopracovní době jsou kongresové sály Parkhotelu Plzeň uzamčené.
- Vstup na firemní satelitní sympozia firem a s nimi související další program je možný pouze s příslušnou pozvánkou. Distribuci pozvánek organizují pořadatelé satelitních sympozií. Kontrolu pozvánek zajistí organizátor.
- Potvrzení o účasti, vypořádání plateb a daňových dokladů, připomínky, reklamace a ostatní náležitosti související s účastí na sympoziu je nezbytné řešit bezodkladně v registračním centru.
- Ve všech vnitřních prostorách Parkhotelu Plzeň je zákaz kouření.

PROGRAM KONGRESU

SEKCE LÉKAŘŮ

Úterý 14. května

18.00 – 22.00	Příprava a instalace doprovodné výstavy – I. část	Foyer, přízemí
18.00 – 22.00	Registrace	Foyer, přízemí
18.00 – 22.00	Instalace posterových prezentací	Salonek Alto – A, mezanin

Středa 15. května

08.30 – 10.00	Příprava a instalace doprovodné výstavy – II. část	Foyer, přízemí
08.30 – 19.00	Registrace	Foyer, přízemí
08.30 – 12.00	Instalace posterových prezentací	Salonek Alto – A, mezanin
09.30 – 10.00	Občerstvení s kávou před zahájením programu	Foyer, přízemí
10.00 – 10.05	Zahájení programu XLVII. májových hepatologických dnů	Kongresový sál, přízemí
10.05 – 11.35	1. PROGRAMOVÝ BLOK	Kongresový sál, přízemí 90 min.

Předsedající: Petrtyl J, Jirsa M

1. Jaterní abscesy – zkušenosti z FN Brno.

Husa P ml., Kováčová K

2. Kvalita a efekt surveillance hepatocelulárního karcinomu v reálné praxi.

Kubičková K, Hříbek P, Urbánek P, Parobková H, Tůma T

3. Transarteriální chemoembolizace středně pokročilého hepatocelulárního karcinomu – naše zkušenosti.
Hříbek P, Kubičková K, Lacman J, Tůma T, Parobková H, Koula M, Urbánek P
4. Rizika primární sklerozující cholangitidy – zkušenosti jednoho pracoviště.
Husová L, Mejzlík V, Drápalová V, Kuman M, Štěpánková S, Němec P
5. Prehepatální portální hypertenze řešená pomocí Meso-Rex bypassu, kazuistika.
Šembera Š, Fejfar T, Jirkovský V, Hůlek P
6. Relativní exprese sérové miR-33a je asociována se steatózou a lobulárním zánětem u pacientů s nealkoholovou tukovou chorobou jater.
Erhartová D, Cahová M, Míková I, Sticová E, Špičák J, Trunečka P

11.35 – 12.30	Přestávka na oběd	<i>Restaurant Emporio</i>
12.30 – 13.30	SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU AOP ORPHAN	<i>Kongresový sál, přízemí 60 min.</i>
13.30 – 15.00	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (1. část)	<i>Kongresový sál, přízemí 90 min.</i>
	Předsedající: Dvořák K, Fejfar T	
	1. Diagnostika a kvantifikace jaterní steatózy. <i>Dvořák K.</i>	
	2. Jaterní elastografie – jak provádět. <i>Šmíd V</i>	
	3. Jaterní elastografie – jak interpretovat. <i>Fejfar T</i>	
	4. Možnosti CT a MR zobrazení v hepatologii. <i>Dvořák P</i>	
15.00 – 15.15	Farmakoterapie krvácení do GIT	<i>15 min.</i>
	<i>Brůha R</i>	
	Přednáška podporovaná firmou Ewopharma	
15.15 – 15.45	Občerstvení s kávou	<i>Foyer, přízemí</i>
15.45 – 16.45	SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU ABBVIE	<i>Kongresový sál, přízemí 60 min.</i>
16.45 – 18.15	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (2. část)	<i>Kongresový sál, přízemí 90 min.</i>
	Předsedající: Fraňková S, Šperl J	
	1. Úloha alkoholu v historii lidstva. <i>Šperl J</i>	
	2. Léčba HCV infekce u osob s drogovou závislostí. <i>Fraňková S</i>	
	3. Nové způsoby přenosu HCV infekce. <i>Uholyeva X</i>	

Čtvrtek 16. května

08.00 – 19.00	Registrace Foyer, přízemí	
08.30 – 18.00	Doprovodná výstava firem Foyer, přízemí	
09.00 – 10.30	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (3. část)	<i>Kongresový sál, přízemí 90 min.</i>
	Předsedající: Urbánek P	
	1. HCC risk after DAAs. <i>Asselah T</i>	
	2. Hepatocelulární karcinom jako komplikace NAFLD. <i>Urbánek P</i>	
	3. Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom. <i>Kučera M, Froněk J</i>	
10.30 – 10.50	Občerstvení s kávou	<i>Foyer, přízemí</i>
10.50 – 11.50	SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU GILEAD SCIENCES	<i>Kongresový sál, přízemí 60 min.</i>
11.50 – 13.00	Oběd s podporou pořadatele satelitního sympozia	<i>Restaurant Emporio</i>
13.00 – 13.45	Programový blok Slovenské hepatologické společnosti	<i>45 min.</i>
13.45 – 15.15	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (4. část)	<i>Kongresový sál, přízemí 90 min.</i>
	Předsedající: Brůha R, Husa P	

	1. Decentralizovaná péče o pacienty po transplantaci jater: co je nutné a co možné. <i>Trunečka P</i>	
	2. Co s armádou vyléčených z hepatitidy C? <i>Husa P, Husová L</i>	
	3. Translational hepatology. <i>Tiribelli C</i>	
15.15 – 15.30	Občerstvení s kávou	<i>Foyer, přízemí</i>
15.30 – 16.30	SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU PRO.MED.CS Praha Personifikovaná léčba pacientů s NAFLD.	<i>Kongresový sál, přízemí 60 min.</i>
16.30 – 18.00	2. PROGRAMOVÝ BLOK Virové hepatitidy Předsedající: Volfová M, Husa P	<i>Kongresový sál, přízemí 90 min.</i>
	1. První zkušenosti s kvantitativním stanovením HBsAg u pacientů s chronickou hepatitidou B. <i>Rožnovský L, Mrázek J, Kloudová A, Martinek J, Petroušová L, Orságová I, Kabieszová L, Konečná M</i>	
	2. Léčba pacientů infikovaných genotypy non-1,3 viru hepatitidy C. <i>Husa P, Husová L, Husa P ml.</i>	
	3. Projekt „Podané ruce“ – terénní screening virové hepatitidy C a dalších infekčních onemocnění. <i>Stebel R, Husa P ml., Mihalčín M</i>	
	4. Nosiči PNPLA3 rs738409 G alely infikovaní genotypem 1 viru hepatitidy C mají nižší virémii, ale vyšší riziko chronického selhání jater. <i>Šenkeříková R, Fraňková S, Jirsa M, Kreidlová M, Merta D, Neřoldová M, Chmelová K, Šperl J</i>	
	5. Spontánní HCV clearance u HCV/HIV koinfikovaných pacientů z AIDS Centra Nemocnice Na Bulovce, Praha. <i>Aster V, Malý M, Vesely D, Jilich D, Fleishans L, Machala L</i>	
	6. Rizika virové hepatitidy E. <i>Husová L, Štěpánková S, Mejzlík V, Drápalová V, Němec P</i>	
16.30 – 17.45	3. PROGRAMOVÝ BLOK – PARALELNÍ PROGRAM Experimentální hepatologie Předsedající: Kučera O, Vítek L	<i>Sál Conferenza, mezanin 75 min.</i>
	1. Studium biologických vlastností degradačních produktů bilirubinu vznikajících při fototerapii novorozenecké žloutenky. <i>Dvořák A, Čapková N, Pospíšilová K, Vrzačková N, Valášková P, Vítek L</i>	
	2. Úloha lipofágie v patogenezi nealkoholové tukové choroby jater. <i>Erhartová D, Špičák J, Trunečka P</i>	
	3. Vliv diety západního stylu na energetický metabolismus jater myši. <i>Staňková P, Kučera O, Nožičková K, Peterová E, Podhola M, Červinková Z</i>	
	4. Mohou inhibitory pannexinu-1 ovlivnit progresi nealkoholové steatohepatitidy u myši? <i>Kučera O, Staňková P, Peterová E, Lotková H, Podhola M, Červinková Z</i>	
	5. Spolehlivost enzymatické metody k celkovému stanovení žlučových kyselin. <i>Žižalová K, Vítek L, Leníček M</i>	
18.00 – 18.15	Plenární schůze ČLS JEP	<i>Sál Conferenza, mezanin 15 min.</i>
20.00	Společná večeře pořádaná ČHS ČLS JEP <i>Součástí programu společné večeře bude slavnostní předání cen ČHS ČLS JEP.</i> <i>Společná večeře není součástí programu MHD 2019. Pro účast na společné večeři je nezbytné si koupit vstupenku.</i> <i>Společná večeře se koná formou banketu.</i>	<i>Parkhotel Plzeň – Velký sál</i>

Pátek 17. května

08.30 – 14.15	Registrace	<i>Foyer, přízemí</i>
08.30 – 14.15	Doprovodná výstava firem	<i>Foyer, přízemí</i>
08.30 – 09.30	Diskuse u posterů	<i>Salonek Alto – A, mezanin 60 min.</i>
09.00 – 09.30	Setkání center HCV – registr HARM (vstup pouze pro pozvané účastníky)	<i>Kongresový sál, přízemí 30 min.</i>
09.30 – 09.45	Občerstvení s kávou	<i>Foyer, přízemí</i>

09.45 – 10.45	SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU MSD Život v symbióze.	Kongresový sál, přízemí 60 min.
10.45 – 12.15	4. PROGRAMOVÝ BLOK Předsedající: Husová L, Trunečka P Transplantace jater pro primární biliární cirhózu v IKEM: výsledky 1995–2018. <i>Fraňková S, Trunečka P, Merta D, Kieslichová E, Froněk J, Špičák J, Šperl J</i> Nádorová onemocnění po transplantaci jater – naše zkušenosti. <i>Drápalová V, Husová L, Mejzlík V, Němec P, Věvodová V</i> Těhotenství po transplantaci jater. <i>Mazanko M, Chmelová K, Cindr J, Trunečka P, Špičák J, Šperl J, Fraňková S</i> Neinvasivní odhad portohepatálního gradientu u kandidátů transplantace jater. <i>Šenkeříková R, Mazanko M, Gottfriedová H, Kováč J, Fraňková S, Jirsa M, Lunova M, Urbánek P, Šperl J</i> Akutní hepatitida E jako příčina akutního selhání jater nasedajícího na chronické. <i>Chmelová K, Fraňková S, Šperl J</i> Diuretika a hyponatremie u jedinců s ascitickou cirhózou jater. <i>Gottfriedová H, Lánská V, Čáslavská M, Špičák J, Schück O</i>	Kongresový sál, přízemí 90 min.
12.15 – 12.30	Vyhlášení cen za nejlepší posterové prezentace	15 min.
12.30	Vyhodnocení odborného programu Závěr kongresu	
12.30 – 13.30	Oběd	Restaurant Emporio

SEKCE ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ NELEKAŘSKÝCH PROFESÍ

Čtvrtek 16. května

09.00 – 09.05	Zahájení	Sál Bellevue, přízemí
09.05 – 10.30	PROGRAMOVÝ BLOK I Předsedající: A. Tichá, M. Horáčková Parazitární onemocnění jater. <i>Pellegrini P, Čermáková L, IKEM Praha, Klinika hepatogastroenterologie</i> Bezinterferonové režimy léčby virové hepatitidy C v souboru pacientů na KIL FN Ostrava. <i>Konečná M, Kabieszová L, Klinika infekčního lékařství FN Ostrava</i> Úskalí primární sklerozující cholangitidy jako indikace k transplantaci jater. <i>Konečná S, Husová L, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno</i> Odborná ambulance jako pracoviště „rodinného lékaře“. <i>Kabieszová L, Konečná M, Klinika infekčního lékařství FN Ostrava</i> Riziko HCC na základě virové hepatitidy B. <i>Věvodová V, Husová L, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno</i>	
10.30 – 10.50	Občerstvení s kávou	Foyer, přízemí
10.50 – 12.20	PROGRAMOVÝ BLOK II Předsedající: A. Bruknerová, S. Janniová Ošetření jícnových varixů. <i>Neubauerová R, Gastroenterologické odd. Nemocnice České Budějovice a.s.</i> Jaterní biopsie – necilená. <i>Janniová S, Gastroenterologické odd. Nemocnice České Budějovice a.s.</i> Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie. <i>Švagrová S, Gastroenterologické odd. Nemocnice České Budějovice a.s.</i> Dopady „zdravé“ výživy v nutričním režimu polymorbidních pacientů <i>Mengerová O, IKEM Praha</i> Biopsie při EUS – FNA. <i>Soubustová G, Gastroenterologické odd. Nemocnice České Budějovice a.s.</i> Komplexní péče o pacienta s jaterní encefalopatií. <i>Chůpková L, Počiatková V, Klinika hepatogastroenterologie, IKEM Praha</i>	Sál Bellevue, přízemí
12.20	Závěr programu sekce	

Pátek 17. května

08.30 – 09.30 Diskuze u posterů

Kongresový sál, přízemí

Seznam posterů

- Lipidový profil pacienta so steatózou pečene.**
Kupčová V, Píteková B, Uhlíková E, Bulas J, Ďurfinová M, Turecký L
- Nealkoholová tuková choroba pečene a metabolický syndróm v kontexte s rizikovými faktory.**
Kupčová V, Turecký L, Fedelešová M, Píteková B, Bulas J, Belan V
- Alfa-2-makroglobulin a cholinesteráza u pacientov so steatózou pečene.**
Píteková B, Kupčová V, Uhlíková E, Ďurfinová M, Bulas J, Kuračka L, Turecký L
- Genotypizace dárce může pomoci v prevenci progresu NAFLD po transplantaci jater.**
Miková I, Neřoldová M, Hubáček JA, Dlouhá D, Jirsa M, Honsová E, Sticová E, Lánská V, Špičák J, Trunečka P
- Transientní Elastografie, 2D Shear Wave Elastografie a Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test: Srovnání metod pro stanovení stupně jaterní fibrózy u pacientů s chronickým jaterním onemocněním.**
Uzllová N, Hoffmanová I, Hudcová L, Trefný J, Libicharová P, Špička J, Rychlík I
- Systémový lupus erythematosus disseminatus ako extrahepatálna manifestácia Chronickej hepatitidy C.**
Kupčová V, Turecký L, Bulas J, Píteková B
- Aktuální epidemiologie alimentárně přenášených virových hepatitid v Jihomoravském kraji.**
Mihalčin M, Vašíčková P, Husa P
- Interferon lambda 4 je silnějším induktorem STAT1 a interferon senzitivních genů v porovnání s interferonem lambda 3.**
Janoušková KŽ, Lunov O, Lunova M, Jirsa M
- The biological effects of bilirubin photoisomers on neural stem cells.**
Dal Ben M, Boháčová D, Dvořák A, Valášková P, Vitek L
- Hyperbilirubinémie u potkanů kmene Gunn je spojena se sníženou zánětlivou odpovědí.**
Valášková P, Dvořák A, Leníček M, Žižalová K, Canová N, Zelenka J, Cahová M, Vitek L, Muchová L
- Kultivace hepatálních linií na TiO₂ materiálech.**
Roušar T, Brůčková L, Báčová J, Čapek J, Majtnerová P, Motola M, Macák J
- Deficit ABCB4 napodobující Wilsonovu chorobu.**
Sticová E, Neřoldová M, Kotalová R, Subhanová I, Jirsa M



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Váš partner v léčbě hepatitid

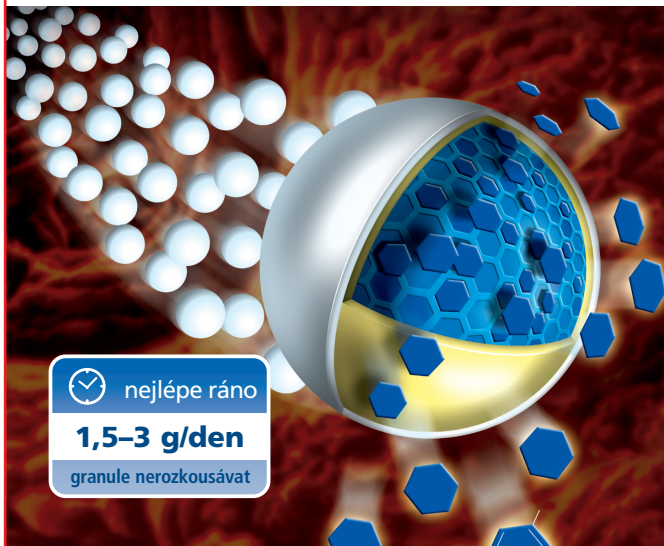
Gilead Sciences s.r.o.

Empiria (Regus), Na Strži 1702/65,
140 00 Praha 4, Česká republika

Salofalk®

Granule 3 g

Léčba akutní fáze a udržování remise **ulcerózní kolitidy.**



nejlépe ráno

1,5–3 g/den

granule nerozkousávat



ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: Salofalk 3000 mg a Salofalk 1500 mg, enterosolventní granule s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Jeden sáček obsahuje 3 nebo 1,5 g mesalazinu; aspartam a sacharosu. **Indikace:** Léčba akutní fáze a udržování remise ulcerózní kolitidy. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a starší pacienti: Akutní fáze anebo při zvýšeném riziku relapsu: 1 sáček 3000 mg granulí, nebo 1 nebo 2 sáčky 1500 mg granulí 1× denně. Udržování remise: 1,5 g mesalazinu denně. Děti ve věku 6 let a starší: Akutní fáze: Počáteční dávka 30–50 mg/kg/den 1× denně, nejlépe ráno; max 75 mg/kg/den. Celková denní dávka nemá překročit maximální dávku pro dospělé. Udržovací léčba: 15–30 mg/kg/den rozdělené v dílčích dávkách. Granule dát na jazyk a bez rozkousávání spolknout a zapít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na salicyláty nebo pomocné látky přípravku, těžká porucha funkce jater nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Lékař určí intervaly vyšetření krve (diferenciální krevní obraz, parametry jaterních funkcí jako ALT nebo AST, sérový kreatinin) a moči (diagnostické proužky na testování moči). Při podávání přípravku pacientům s poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost. Přípravky nemají být podávány pacientům s poruchou funkce ledvin. Při zhoršení renálních funkcí během léčby je třeba uvažovat o mesalazinem navozené nefrotoxicitě. Pacienti s onemocněním plic, zvláště s bronchiálním astmatem, mají být během léčby velmi pečlivě sledováni. U nemocných s anamnézou nežádoucích účinků při léčbě sulfasalazinem by mělo být zahájení léčby prováděno pod pečlivou lékařskou kontrolou. Při výskytu akutních projevů nesnášenlivosti (křeče v břiše, akutní bolest břicha, horečka, silná bolest hlavy a kožní vyrážka) je třeba léčbu ihned přerušit. Pacienti se vzácnou vrozenou nesnášenlivostí fruktosy, s glukoso-galaktosovou malabsorpcí nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy nemají enterosolventní granule užívat. **Interakce:** Laktulosa nebo látky snižující pH stolice mohou snižovat uvolňování mesalazinu z granulí. U pacientů léčených mesalazinem současně s azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je nutné počítat s možným zvýšením jejich myelosupresivního účinku. Není dostatečný důkaz o tom, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu. **Nežádoucí účinky:** Vzácné: bolest hlavy, závrať, myokarditida, perikarditida; bolest břicha, průjem, flatulence, nevolnost, zvracení; fotosenzitivita. Velmi vzácné: změny v krevním obrazu; periferní neuropatie; alergické a fibrotické reakce v plicích; akutní pankreatitida; porucha funkce ledvin vč. akutní a chronické intersticiální nefritidy a renální insuficience; alopecie; myalgie, artralgie; alergický exantém, léková horečka, lupus erythematoses-like syndrom, pankolitida; změny parametrů jaterních funkcí, hepatitida, cholestatická hepatitida; reverzibilní oligospermie. **Uchovávání:** Nevýžaduje zvláštní podmínky. **Velikost balení:** 60 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Německo. **Způsob výdeje a uhrada:** Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 20. 11. 2017. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.



Ewopharma, spol. s r. o.
Burzovní palác | Rybná 682/14 | 110 05 Praha 1
Tel.: +420 267 311 613 | info@ewopharma.cz | www.ewopharma.cz



SBORNÍK ABSTRAKT – postgraduální kurz

DIAGNOSTIKA A KVANTIFIKACE JATERNÍ STEATÓZY

Dvořák K

Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec a.s.

Nemoci jater asociované s jaterní steatózou představují nejčastější chronické jaterní choroby u nás. Jedná se jak o postižení jater při metabolickém syndromu souhrnně nazývané NAFLD (z anglického non-alcoholic fatty liver disease), tak o poškození jater spojené s pitím alkoholu. Pro diagnózu NAFLD je přítomnost jaterní steatózy zásadní a může být stanovena histologicky, pomocí laboratorních skóre, nejčastěji však na základě zobrazovacích metod, zejména sonografie.

Steatóza jater je obvykle difúzní proces, někdy však může být patrné její nehomogenní distribuce (fokální ztukovatění/neztukovatění). Mezi významné sonografické známky steatózy jater patří vyšší echogenita jaterního parenchymu ve srovnání s parenchymem ledviny, dorsální oslabení akustického signálu, zastření velkých jaterních žil a přítomnost fokálního neztukovatění. Sonograficky se fokální neztukovatění zobrazuje s jako ohraničené okrsky nižší echogenity, typickou lokalizací jsou oblasti kolem žlučníku, v segmentu IV, při jaterním povrchu a kolem větších cév. Již před mnoha lety byly popsány metody semikvantitativního sonografického hodnocení steatózy, které u nás ale výrazněji nepronikly do běžné klinické praxe. V současnosti jsou díky technologickému vývoji uváděny nové metody kvantitativního hodnocení steatózy v játrech.

Jaterní steatóza je definována histologicky jako přítomnost tukových inkluzí ve více než 5 % hepatocytů a množství tuku v játrech je rozděleno semikvantitativně (grading): 5–33 % hepatocytů – grade 1, 33–66 % hepatocytů grade 2 a nad 66 % grade 3. Senzitivita a specifita sonografie pro detekci jaterní steatózy je udávána kolem 85 % a 94 % pro steatózu grade 2 a vyšší, u morbidně obézních lidí může být senzitivita výrazně nižší – kolem 50 %.

CAP (Controlled Attenuation Parameter) hodnotí jaterní steatózu podle stupně dorsálního oslabení (atenuace) akustického signálu. Výsledek je udáván jako atenuace akustické energie v dB/m. CAP software je implementován do přístroje FibroScan a měření probíhá současně s měřením tuhosti jaterní tkáně. Obdobou CAP je např. ATT (Attenuation Measurement Function), který začíná do svých přístrojů implementovat firma Hitachi-Aloka.

Metaanalýza 9 studií (celkem 1171 biotovaných pacientů s chronickým jaterním onemocněním) potvrdila korelaci hodnoty CAP s množstvím tuku v játrech hodnoceným jaterní biopsií. Cut-off hodnoty pro jednotlivé stupně steatózy (S1–S3) nejsou dosud jasně dané, překrývání mezi jednotlivými stupni steatózy je totiž výrazné a užití cut-off hodnoty se mezi jednotlivými publikacemi liší. Většina studií udává, že hodnoty >215 dB/m mají pro steatózu ≥S1 senzitivitu >90 %. CAP hodnoty u pokročilejší steatózy ≥S2 byly téměř vždy >250 dB/m a hodnoty >280–300 dB/m byly naměřeny u těžké steatózy (S3). Hodnoty CAP nejsou ovlivněny přítomností jaterní fibrózy/cirhózy ani zvýšenou aktivitou aminotransferáz.

Studie užívající TE a CAP při screeningu NAFLD u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (1918 pacientů, Hongkong) prokázala zvýšení CAP u 72,8 % a zvýšení tuhosti jaterní tkáně u 17,7 % pacientů. To by mohlo podporovat screeningové využití přístroje FibroScan s CAP technologií u rizikových skupin pacientů k potvrzení/vyloučení steatózy a jaterní fibrózy.

JATERNÍ ELASTOGRAFIE – JAK PROVÁDĚT

Šmíd V

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Pro pacienty s chronickým jaterním onemocněním představuje jaterní fibróza klíčový prognostický faktor a její tíže koreluje s rizikem vzniku jaterní cirhózy a následných komplikací. Včasná diagnostika a především kvantifikace jaterní fibrózy má zásadní význam pro stratifikaci rizik a zvolení správného postupu léčby.

V současné době se v diagnostice a kvantifikaci jaterní fibrózy stále častěji uplatňují ultrazvukové metody měření tuhosti jaterní tkáně, tzv. elastografie. Nejlépe validovanou metodou je transienční elastografie (FibroScan®), dále se v klinické praxi používají metody založené na ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) – point shear-wave elastografie (pSWE) a 2D-SWE. Dle současně dostupných dat jsou tyto metody srovnatelné a význam pro praxi umocňuje kromě neinvazivity také jejich jednoduchost a reproductibilita. Magnetická rezonanční elastografie (MRE) poskytuje pravděpodobně nejdetailejší obraz, avšak pro svoji cenu je v klinické praxi téměř nedostupná.

Pro správné klinické využití elastografie je však zapotřebí splnit 2 základní předpoklady: bezchybné provedení samotného měření a správnou interpretaci získaného výsledku v klinickém kontextu. Pro tyto účely byly vytvořeny doporučené postupy pro klinické využití elastografie. Mezi nejdůležitější předpoklady patří dostatečná erudice vyšetřujícího (teoretická i praktická), ačkoli k jejímu získání bývá považováno za dostatečné provedení již cca 100 – 200 měření pod odborným dohledem. Dále je kladen důraz na adekvátní přípravu pacienta (min. 2hodinové lačnění a 10minutový fyzický klid před vyšetřením, poloha pacienta). Průběh samotného měření vyžaduje spolupráci pacienta (zadržení dechu), neméně důležitým faktorem je také volba vyšetřované oblasti

jater (vzdálenost od okraje jater) a počet jednotlivých měření (minimálně 10). Interpretace výsledků může být navíc ovlivněna celou řadou faktorů. Předně se jednotlivé metody liší ať již používáním jednotkami, tak referenčním rozmezím tíže fibrózy pro jednotlivé etiologie jaterního onemocnění. Stejně tak je kladen důraz na možné falešně pozitivní výsledky v důsledku nejrůznějších především akutních stavů jaterního parenchymu (cholestáza, kongesce, akutní zánět, v případě TE ascites, u MRE může být limitací akumulace železa v játrech apod.).

Respektování všech pravidel správné klinické praxe provádění elastografického měření je nezbytným předpokladem umožňujícím poskytování maximálně kvalitní péče pacientům s chronickým jaterním onemocněním. Detailně seznámení by s těmito zásadami měli být všichni lékaři starající se o pacienty s jaterními chorobami.

ELASTOGRAFIE JATER – JAK INTERPRETOVAT

Fejfar T

II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jaterní biopsie je invazivní vyšetření spojené s rizikem vzniku závažného krvácení (< 1 %), potřebou hospitalizace (2–3 % nemocných) i rizikem úmrtí (0,33 %). Ne nevýznamná je i lokální bolestivost při výkonu popisovaná až u 30 % nemocných. Z tohoto důvodu existovala a existuje snaha o náhradu jaterní biopsie neinvazivními metodami. K určení stadia jaterní fibrózy, neboli pokročilosti, stagingu, chronických jaterních onemocnění je v posledních 10–15 letech v klinické praxi využívána metoda elastografie jater zjišťující tuhost jaterního parenchymu. V současnosti je dostupná řada systémů, od nejlépe validované metody tranziční elastografie (TE, VCTE), přes ARFI (acoustic radiation force impuls) metody založené na ultrazukové indukci střížných vln (pSWE - point shear wave elastography, 2D SWE), až po elastografii využívající magnetickou rezonanci. Základní podmínkou pro validní hodnocení je technicky správně provedené, hodnotitelné vyšetření, které musí splňovat již jasně definované požadavky (dostatečný počet správných měření, pro TE IQR/M ≤ 25 –30 %, pro ARFI SD/median <10 %). Interpretaci musíme vždy provádět i s ohledem na etiologii jaterního onemocnění a typ přístroje, na kterém bylo měření prováděno. V obou případech se mezní hodnoty pro jednotlivá stadia onemocnění (cut-off) mohou lišit. Je známo, že nižší hodnoty nalézáme u pacientů s onemocněním na podkladě HBV a HCV infekce, naopak vyšší spíše u nemocných s alkoholovým poškozením jater a chronických cholestatických chorob.

V posledních letech je neinvazivní kvantifikace určení stupně jaterní fibrózy metodou elastografie jater využívána v několika oblastech hepatologie. Nezastupitelnou roli má v rozhodovacím algoritmu v léčbě chronické HBV i HCV infekce. Z části tuto roli hraje i u nemocných s NAFLD/NASH. Významnou roli má v určení pokročilosti jednotlivých onemocnění jater ke stanovení prognózy základního onemocnění, míry rizika dekompenzace a určení strategie sledování nemocného. Významné je zejména odlišení nemocných ve stadiu F4, kdy musí být nemocný bez ohledu na etiologii již zařazen do screeningu hepatocelulárního karcinomu. V konceptu elastografie jater hovoříme o nemocných s kompenzovaným chronickým pokročilým jaterním onemocněním (cACLD). Pomocníkem se elastografie stává při stratifikaci operačního rizika i pooperačních komplikací u nemocných se známým chronickým jaterním onemocněním, kteří podstupují výkony jaterní a břišní chirurgie, ale i rozsáhlé zákroky mimo dutinu břišní. Přínosem je i v diferenciální diagnostice v etiologicky nejasných případech ascitu, plicního výpotku k potvrzení nebo vyloučení pokročilé jaterní choroby ale i u necirhotické portální hypertenze (NCPH), kdy jsou hodnoty jaterní tuhosti přítomné portální hypertenzi opačně neúměrně nižší.

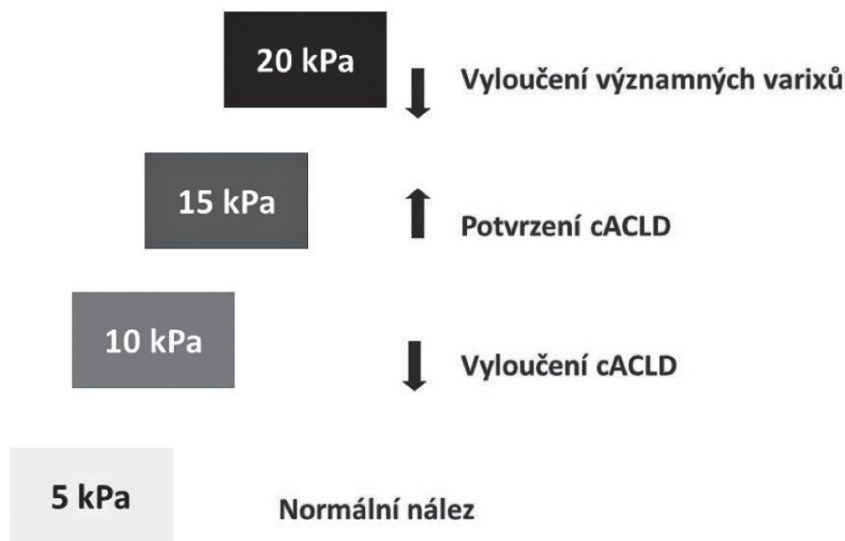
Narůstají též doklady o možnostech stratifikace nemocných s již potvrzenou jaterní cirhózou k určení míry rizika výskytu významné portální hypertenze. Na konsenzuální konferenci v Bavenu v roce 2015 byly sumarizovány výsledky prvních studií umožňující odlišit pomocí elastografie jater nemocné s klinicky významnou portální hypertenzí (CSPH) a zejména s poměrně vysokou negativní prediktivní silou (90–95 %) při kombinaci s hodnotou krevních destiček (Plt >150) určit nemocné, kteří nemají významné jícnové varixy vyžadující farmakologickou nebo endoskopickou léčbu. V případě hodnocení jednotlivých mezních hodnot má význam především odlišení normálního nálezu (ekvivalent F0–1 dle Metavir skóre, hodnoty <7 kPa) a pokročilé jaterní fibrózy (stádium F3 a F4). Koncept z Bavena VI navrhuje hodnocení elastografického nálezu zejména z pohledu již zmíněného potvrzení nebo vyloučení přítomnosti pokročilého chronického jaterního onemocnění dosud kompenzovaného, které v klinické praxi odpovídá nemocným s těžkou jaterní fibrózou nebo cirhózou v kompenzovaném stadiu. Používá pravidlo pěti. Rozděluje nemocné do 4 skupin. Normální nálezy: hodnota ≤ 5 kPa, nálezy vylučující pokročilé kompenzované jaterní onemocnění (cACLD): hodnota ≤ 10 kPa, nálezy potvrzující přítomnost cACLD: hodnoty ≥ 15 kPa, nálezy s vysokou mírou pravděpodobnosti vylučující přítomnost významných jícnových varixů: hodnoty ≤ 20 kPa (při hodnotě trombocytů >150). V doporučeních americké asociace jsou přitom preferovány cut-off hodnoty spíše nižší (17 kPa pro CSPH a 19,5 kPa pro přítomnost významných varixů). Naměřené hodnoty je nutné hodnotit v kontextu dalších klinických, laboratorních i zobrazovacích nálezů a vycházet z validovaných výsledků pro daný, k vyšetření použitý systém.

Souhrn: Elastografie jater může odhalit časná stadia pokročilého kompenzovaného jaterního onemocnění lépe než metody standardní (laboratorní vyšetření, UZ, CT) a kvantifikovat stupeň jaterní fibrózy. Snižuje potřebu provádění jaterní biopsie. Výsledky musí být vždy interpretovány hepatologem s ohledem na klinický kontext, etiologii jaterního onemocnění a s přihlédnutím k výsledkům ostatních vyšetření (biochemických, radiologických, endoskopických). Při hodnocení nálezů je třeba posoudit i splnění doporučených kritérií kvality a limitace vyšetření.

Literatura:

- Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419-2440.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017 Aug;38(4):e48. doi: 10.1055/a-0641-0076. Epub 2018 Sep 3.
- Lim JK, Flamm SL, Singh S et al. ; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1536-1543.
- Augustin S, Pons M, Genesca J. Validating the Baveno VI recommendations for screening varices. *J Hepatol* 2017; (66):454–467.
- De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ;63(3):743-52.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; (63): 237–264.
- Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):440-451.

Zkratky: cACLD – kompenzované pokročilé chronické jaterní onemocnění



Die De Franchis R. Baveno VI faculty. *J Hepatol* 2015; 63:237-64

Obrázek 1. Navržení stratifikace nemocných na podkladě elastografie jater dle Baveno VI.

MOŽNOSTI CT A MR ZOBRAZENÍ V HEPATOLOGII

Dvořák P, Hoffmann P, Dvořáková R

Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Po ultrasonografii znamenalo zavedení výpočetní tomografie (CT) a následně magnetické rezonance (MR) do diagnostických algoritmů nitrobřišních onemocnění zásadní posun v hodnocení postižení zejména parenchymatosisních orgánů. Se zdokonalováním přístrojů se spektrum detekovatelných patologických změn stále rozšiřuje a tak je dnes v oblasti jater možno zobrazovat nejen léze parenchymové, ale i změny postihující vaskulární či biliární systém. Jak CT, tak MR se v diagnostice onemocnění hepatobiliárního systému využívají zcela rutinně, zpravidla následně po zachycení léze pomocí ultrasonografie. Rozhodnutí o tom, zda použít CT či MR závisí vedle zvažované klinické suspekce na řadě dalších okolností, jako je např. věk nemocného, existence či

absence primárního onemocnění, dále stále ještě na dostupnosti MR přístroje a také na ceně vyšetření. Zásadní roli v rozhodnutí pak má kontraindikace jedné či druhé metody. Tak nelze provést plnohodnotné CT vyšetření při alergii na jodovou kontrastní látku či renální insuficienci a naopak MR je kontraindikována u MR nekompatibilních implantátů či kardiostimulátorů. Nativní CT vyšetření jater, jehož výpovědní hodnota je menší než ultrasonografie, představuje zpravidla pouze zbytečnou radiační zátěž a nemělo by se, až na výjimky, provádět. Pro MR zobrazení je klíčová spolupráce nemocného, tedy vydržit ležet v klidu po dobu cca 40 minut a schopnost zadržet dech na dobu cca 20 sekund, což je doba jedné sekvence.

CT vyšetření je tradiční metodou využívanou v onkologické problematice, zejména v rámci stagingu ať už primárních či sekundárních jaterních nádorů. Významnou úlohu sehrává při plánování operačních řešení jednak přesnou lokalizací ložisek v jednotlivých jaterních segmentech, dále zobrazením případných anatomických variant cévního zásobení a rovněž volumetrickou analýzou rozhodující o strategii chirurgické léčby. V případě ložisek primárně zachycených sonograficky se CT využívá přednostně u nemocných se známou primární malignitou, díky rychlosti vyšetření se také preferuje u starších nemocných s omezenou schopností spolupráce. Zejména u mladých nemocných při sonografickém primozáchytu ložiska by však měla být upřednostněna magnetická rezonance, umožňující přesnější specifikaci ložisek na základě signálových charakteristik a díky možnosti použití hepatospecifické kontrastní látky. Při podezření na anomálie biliárního systému pak lze využít metodu MRCP.

U difuzních postižení jater má CT vyšetření poměrně omezené možnosti. Vychází se z měření hustoty jaterního parenchymu. Při jejím signifikantním snížení je diagnostikována steatóza, při zvýšení lze pouze konstatovat střádání denzního materiálu, např. železa, zlata, mědi, nicméně bližší specifikace možná není. MR vyšetření je v tomto ohledu přesnější, dokáže např. rozlišit primární hemochromatózu a hemosiderózu, nebo zachytit steatózu v časnějších stádiích. Reparativní procesy v podobě produkce vaziva a regeneračních nodulů je možno zobrazit jak pomocí CT, tak MR, magnetická rezonance má ale již zmíněnou výhodu lepší specifikace ložisek a tedy větší naději na odlišení regeneračních uzlů od případných tumorozních lézí. U difuzních procesů se v poslední době začíná využívat rovněž MR elastografie.

K zobrazení projevů portální hypertenze, kde detailní hodnocení průtoku portálním systémem umožňuje jediné ultrasonografie, případně intervenční radiologické metody, je rutinně používáno CT vyšetření, jehož výhodou je rychlé zobrazení celé dutiny břišní, tedy možnost zobrazení i vzdálených kolaterál a záchyt aktivního krvácení. Indikací CT vyšetření je rovněž plánování TIPS. CT a MR vyšetření pokrývají prakticky celé spektrum hepatobiliárních postižení, nicméně ne vždy lze stanovit definitivní diagnózu pouze na základě morfologických znaků a často i v případech, kdy je morfologie přesvědčivá, je z důvodu úhrady léčby pojišťovnou, požadována histologická verifikace nálezu. Zde je pak možno, vedle biopsie pod UZ kontrolou, povést stejný výkon navigovaný CT, případně i MR.

Literatura:

- Federle MP. Liver. In: Diagnostic Imaging: Abdomen, 2nd Edition, Altona, Canada, Amirsys, 2010, III-1-2 - III-1-173, ISBN: 978-1-931884-71-6
- Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI Methods for Assessment of Chronic Liver Disease. AJR. 2009; 193:14–27
- Luerssen GF, Bhosale P, Szklaruk J. State-of-the-art cross-sectional liver imaging: beyond lesion detection and characterization. Journal of Hepatocellular Carcinoma. 2015;2 101–117
- Vilgrain V, Lagadec M, Ronot M. Pitfalls in Liver Imaging. Radiology. 2016; 278: 34-51

ÚLOHA ALKOHOLU V HISTORII LIDSTVA

Šperl J

IKEM Praha

Alkoholem v běžném hovoru rozumíme etanol neboli etylalkohol. Jedná se o druhý nejnižší alkohol, sloučeninu, jejíž molekula obsahuje dva uhlíky a jejíž zjednodušený strukturní vzorec je $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Etanol je při běžných teplotách kapalina charakteristického zápachu dobře mísitelná s vodou. Bod varu etanolu je nižší než bod varu vody ($78,3^\circ\text{C}$), tuhne však až při velmi nízké teplotě ($-114,4^\circ\text{C}$). Hustota etanolu je nižší než hustota vody ($0,789\text{ g/cm}^3$). Největší část v současnosti vyráběného etanolu je etanol v alkoholických nápojích, dále se používá jako součást dezinfekčních roztoků, čistících a kosmetických prostředků, bioetanol je přímíchován do motorových paliv. Etanol po požití člověkem v malé dávce krátkodobě způsobuje euforii a pocit uvolnění, ve větší dávce pak naopak depresi, ztrátu koordinace pohybů těla, sníženou vnímavost, sníženou reaktivitu, útlum rozumových schopností, případně agresivitu. Euforie pod vlivem etanolu je vyvolána hlavně úbytkem myšlenek na stres a opomněním každodenních starostí, podstatou tohoto efektu je blokování GABA receptorů.

Vlastnosti fermentovaných nápojů s obsahem alkoholu zřejmě byly známy již v době kamenné. Ačkoliv řecká i římská antická civilizace byly prodchnuty kultem vína, pochází první zmínka o vínu z Babylonu a prvním alkoholickým nápojem vyráběným v Řecku byla medovina ředěná vodou. V antickém Římě pak byl kult vína doveden k dokonalosti nejen díky jeho lahodnosti a euforizujícímu účinku, ale zejména díky jeho bezpečnosti. Historické texty občas uvádí, že Římané vodou pohrdali a pili jen víno ředěné vodou. Možná by bylo lepší hovořit ne o pohrdání, ale o strachu z vody. Římané velmi dobře věděli, že jediná bezpečná voda je voda čerstvá, tekoucí nebo studničná. Voda uložená v nádobách se ale na rozdíl od vína kazí a může být životu nebez-

pečná. Národy žijící v oblastech, kde se pěstování vinné révy tolik nedařilo, hledaly jiné zdroje fermentujících cukrů pro výrobu nápojů s obsahem alkoholu. Konkrétně výroba piva představovala dokonalý způsob konzervace vody spojující vaření a nízký obsah alkoholu. Pivo se tak stalo nepřekonatelným nápojem a kult piva ovládl střední i severní Evropu. Lidé též velmi brzo zjistili, že obsah alkoholu v nápoji lze zvýšit destilací, prvním zmiňovaným destilátem je nejspíše sura vyráběná z rýže v Indii. Destiláty nikdy nepřevzaly roli masové požívané nápoje za účelem hydratace, snad jen v jediném případě. V románech o námořnících se často píše, že zhyralá posádka byla po celou plavbu opilá, neboť námořníci nepili zkaženou vodu, ale jen rum. Asi to tak úplně přesně nebylo, ale jisté je, že námořníci se vcelku racionálně chránili před smrtelnými infekcemi. Z výše uvedeného vyplývá, že role alkoholu v historii nebyla jen negativní. Je možné, že alkohol v minulosti více lidí ochránil před úmrtím na vodu přenosné infekční nemoci, než usmrtil svými nežádoucími účinky a vznikem závislosti. Navíc destiláty s vyšším obsahem alkoholu byly až do objevu jedové tinktury neúčinnějším dezinfekčním prostředkem v lékařství.

Vědecko-technický pokrok v 19. století postupně potlačil pozitivní historickou roli alkoholu jako jednoduchého prostředku ke konzervaci vody. První moderní a účinnou metodou konzervace potravin byla pasterizace, paradoxně byla poprvé použita k ochraně víne před octovatením. Následovaly další objevy, zejména pokročilé technologie výroby a rozvodu pitné vody, její ochrana chlazením, později i chladič a mrazicí technika. Pití nápojů s obsahem alkoholu se tak stalo jen otázkou uspokojení chuti a legálního dosažení euforie a uvolnění. Lidé si postupně začali uvědomovat, jakou zátěž pro společnost přináší nadužívání alkoholu. Škody vzniklé útlumem rozumových schopností a agresivitou pijáků alkoholu byly dobře známé po staletí, během 20. století došlo k detailnímu poznání i orgánových postižení vlivem alkoholu. Pití alkoholu se nepodařilo vymýtit uvalením vysokých spotřebních daní, prohibice zavedená ve 20. letech minulého století v USA vedla jen k nárůstu nelegální produkce alkoholu. Konzumace alkoholických nápojů je dnes nedílnou součástí kultury západní civilizace. Zátěž vyvolaná nadužíváním alkoholu je ale obrovská. Dle zprávy WHO z konce roku 2018 je pití alkoholu odpovědné za 3 miliony úmrtí ročně, tj. 5,3 % všech úmrtí. Nejhorší je situace ve věkové skupině 20–39 let, kde je nadužívání alkoholu zodpovědné za 13,5 % všech úmrtí. Léčba nevratného selhání jater transplantací je standardním postupem od počátku 80. let. Podle údajů evropského i amerického transplantčního registru je alkoholická choroba jater druhou nejčastější indikací transplantace jater. Na druhou stranu vynikající dlouhodobé přežití pacientů transplantovaných pro alkoholickou chorobu jater dokládá, že mezi osobami se závažným poškozením jater alkoholem je velká podskupina osob, u kterých lze správnou edukací dosáhnout trvalé abstinence. Identifikovat ohrožené osoby a působit na ně dříve, než potřebují léčbu transplantací, se ale nedaří. Hepatologická obec ve světě je v současné době plně zaujatá programy eliminace HCV infekce i identifikací osob s NASH. Programy boje proti pití alkoholu ustupují do pozadí. Státní orgány u nás i v dalších zemích na jedné straně tvrdě potírají alkohol na silnicích a v zaměstnání, na druhou stranu povolují reklamu na alkohol a neomezují významně dostupnost alkoholu. V současnosti připravované programy časné diagnostiky HCV infekce a vyhledávání NASH nepochybně povedou i k identifikaci osob nadužívajících alkohol lze proto považovat za racionální spojit tyto programy i s intervencí proti nadměrnému pití alkoholu.

Literatura:

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html>
- Kim, WR, et al.: OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. Am J Transplant, 19 (S2), 2019, 184-283, <https://doi.org/10.1111/ajt.15276>.

LÉČBA HCV INFEKCE U OSOB S DROGOVOU ZÁVISLOSTÍ

Fraňková S

IKEM Praha

HCV infekce je jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater. Onemocnění může probíhat desítky let zcela asymptomaticky, přesto v západních zemích představuje nejčastější příčinu jaterní cirhózy, selhání jater a hepatocelulárního karcinomu.

V rozvinutých zemích včetně České republiky je v současné době nejčastějším zdrojem šíření HCV infekce nitrožilní aplikace drog (50–80 % nových případů). Prevalence HCV infekce je ve skupině nitrožilních uživatelů drog (PWID) vysoká (50–80%) ve srovnání s obecnou populací (méně než 1 %). Navíc tato skupina HCV infikovaných osob představuje největší epidemiologické riziko přenosu na další, dosud zdravé jedince. Incidence HCV stoupá souvislostí s epidemií užívání opioidů v USA, v ČR je ročně diagnostikováno stabilně 800–1100 nových případů HCV infekce.

Díky revoluci v léčbě HCV infekce jsou v současné době k dispozici přímo působící antivirotika (DAA) s vysokou účinností, užívaná perorálně, téměř bez nežádoucích účinků. Léčba je jednoduchá, krátká a trvá obvykle 8–12 týdnů. Vysoká účinnost léčby DAA byla popsána rovněž při léčbě PWID. Léčba HCV zabrání progresi jaterního onemocnění včetně pozdních komplikací a vede ke zvýšení kvality života infikovaných jedinců. Ve skupině PWID léčba rovněž účinně zamezí šíření infekce na další osoby. Léčba je tak vysoké nákladově efektivní.

Dostupná epidemiologická data však ukazují, že počty léčených PWID zůstávají nízké. Z PWID bylo léčeno v éře interferonu 1–2 % infikovaných, v současné době maximálně 8 % infikovaných osob (Austrálie) či 7–16 % (USA). Problém v dostupnosti péče

může být dán systémem lékařské péče, poskytovateli péče, překážky mohou stát i na straně pacienta. Povědomí o nutnosti časné léčby HCV infekce je v řadách PWID malé. Dále se se jedná o špatnou dostupnost testování (zejména vyšetření HCV RNA po zjištění anti-HCV pozitivitu screeningovým testem), restriktce léčby ze strany plátců zdravotní péče u osob se závislostmi, a neochota poskytovatelů péče osoby se závislostmi léčit. Léčba je odmítána na základě předpokládané nízké adherence, horší odpovědi na léčbu a pro vysoké riziko reinfekce při trvajícím užívání drog, přestože studie fáze 3 ukazují, že dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) není horší u osob, které užívají opiátovou substituční terapii (OST).

Studie Simplify byla otevřená studie fáze 4, do níž byli zařazeny osoby užívající drogy v posledních 6 měsících, s hepatitidou C a genotypy 1–6. Léčení byli kombinací sofosbuviru (400 mg) a velpatasviru (100 mg) v jedné tabletě po dobu 12 týdnů. Léky byly vydávány v týdenních blistrech s elektronickým zaznamenáváním užití dávky. Cílem studie bylo zhodnotit dosažení SVR 12. Do studie bylo zařazeno 103 jedinců, 58 % bylo infikováno genotypem 3. Léčbu dokončilo 97 % pacientů, 97 jedinců dosáhlo setrvalé virologické odpovědi. K virologickému selhání došlo u 3 osob, 2 jedinci byli ztraceni ze sledování a SVR nebylo možno vyhodnotit, u 1 došlo k reinfekci. Ze studie vyplývá, že pokračující užívání drog nevede k ovlivnění účinnosti léčby DAA.

Studie C-EDGE Co-Star byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící účinnost kombinace elbasviru a grazopreviru (ELB+GRA) ve skupině PWID. Do studie bylo zařazeno 301 dosud neléčených osob, vstupním kritériem byla nejméně 80% adherence k OST. Skupina bezprostředně léčená (BL) obdržela ELB+GRA, jednalo se o léčbu 1 tabletou 1x denně. Skupina odložené léčby (OL) dostávala 12 týdnů placebo, poté byla 4 týdny bez terapie a následovala léčba ELB+GRA po dobu 12 týdnů. Primárním cílem studie bylo zhodnotit dosažení SVR. Ve skupině BL byla SVR 12 91,5 % a 89,5 % ve skupině OL. Pacientem přiznané užívání drog neovlivnilo dosažení SVR a adherence k léčbě. Z 18 pacientů, kteří nedosáhli SVR 12, bylo pravděpodobně 6 reinfikovaných. Studie dokazuje, že i přes recentní abususe drog je možno docílit vysokého procenta SVR a pokračující abususe by neměl být překážkou protivirové léčby HCV.

Ne-randomizovaná, observační studie Anchor hodnotila model péče o pacienty s HCV užívající drogy v nízkoprahovém kontaktním centru. Současně s léčbou HCV jim byla nabídnuta OST a preexpoziciční profylaxe HIV. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, 58 % z nich udávalo denní aplikaci drog. Všichni byli léčení kombinací sofosbuviru (400 mg) a velpatasviru (100 mg) v jedné tabletě po dobu 12 týdnů. Léky byly vydávány v baleních na 4 týdny, celkem 3 krabičky. Osmdesát sedm procent pacientů dokončilo 12 týdnů léčby, užilo léky ze všech 3 krabiček, 21 % pacientů dokončilo léčbu dle plánu a 46 pacientů ji dokončilo až po plánovaném týdnu 12. Osoby, u nichž byla HCV RNA v týdnu 4 < 200 IU/ml, měly signifikantně větší šanci dosáhnout SVR, stejně tak jako osoby, které užily léky ze všech 3 vydaných balení. Přerušení léčby nevedlo ke snížení šance na SVR. Celková SVR byla 78 % a nebyla ovlivněna frekvencí užívání drog, nestabilním bydlením či podáváním OST.

Léčba HCV infekce u PWID vede nejen k vyléčení infikovaných osob, ale zejména přispívá k zabránění přenosu na osoby další a je proto klíčovým krokem k eliminaci HCV infekce.

Literatura:

- Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-76.
- <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. 2017.
- Iversen J, Grebely J, Catlett B et al. Estimating the cascade of hepatitis C testing, care and treatment among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy.* 2017 Sep;47:77-85.
- Grebely J, Dalgard O, Conway B et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;3(3):153-161.
- Dore GJ, Altice F, Litwin AH et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Nov 1;165(9):625-634.
- Kattakuzhy, S, Mathur P, Gross C et al. High SVR in PWID with HCV Despite Imperfect Medication Adherence: Data from the Anchor Study. *Hepatology.* 2018 Oct; S1:12A–13A.

NOVÉ ZPŮSOBY PŘENOSU HCV INFEKCE

Uholyeva X
IKEM Praha

Chemsex je jedna z mnoha podob sexualizovaného užívání návykových látek, je specifický svou vazbou na gay komunitu, velkým počtem sexuálních partnerů a mixem užívaných návykových látek. O chemsexu se stále častěji mluví jako o kulturním fenoménu v rámci gay komunity, který souvisí s šířením HIV a běžných STI. Stále častěji se u uživatelů chemsexu setkáváme i s HCV. V příspěvku se budeme zabývat tím, jak vypadá chemsexová kultura v Česku, jaká je motivace uživatelů a jaké potíže se vyskytují při dlouhodobém užívání chemsexu. Budeme mluvit o návykových látkách, typických pro chemsex (v českých podmínkách pervitin a GHB/GBL), a o sexuálních praktikách, které právě tyto návykové látky umožňují. Návykové látky, užívané při chemsexu, tak dokáží zvýšit riziko přenosu HCV, i když nejsou užívány injekčně. Budeme se zabývat také možnostmi snížení rizika přenosu HCV i za okolností, při kterých používání kondomu není z nějakého důvodu přijatelné.

HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM JAKO KOMPLIKACE NAFLD

Urbánek P

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Hepatocelulární karcinom (HCC) patří v celosvětovém měřítku mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění. Globálně je ročně diagnostikováno 749 000 případů HCC a 692 000 pacientů na toto onemocnění ročně zemře. Incidence onemocnění má výraznou geografickou variabilitu. HCC je velice rozšířenou malignitou v oblasti jihovýchodní Asie a subsaharské Afriky, kde je diagnostikováno až 85% ze všech případů HCC. V podmínkách České republiky se jedná o onemocnění méně časté, i když ne vzácné. Incidence primárních zhoubných nádorů jater v ČR v roce 2014 činila 8,6 nových případů na 100 000 obyvatel za rok. Byla tak zhruba 7x nižší než incidence kolorektálního karcinomu v témže období. Onemocnění je v našich podmínkách jednoznačně častější u mužů: 12,1/100 000 obyvatel/rok, u žen je incidence 5,3/100 000 obyvatel/rok.

HCC se téměř vždy rozvíjí v terénu chronické jaterní choroby, nejčastěji ve stádiu jaterní cirhózy (cca 90 % všech případů HCC). V necirhotických játrech pak dochází k neoplastické transformaci hepatocytů při chronické infekci virem hepatitidy B (HBV), která je nezávislým kancerogenem pro HCC. Druhým onemocněním, u kterého se HCC může rozvinout v necirhotickém terénu je nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD), respektive nealkoholová steatohepatitida (NASH). Etiologie onemocnění, na jejichž podkladě se HCC rozvíjí, jeví rovněž významnou geografickou distribuci související především s rozdílnou epidemiologií hepatotropních infekcí v různých částech světa. V Asii zcela převažují chronické infekce virem HBV a hepatitidy C (HCV). V Evropě a v ČR je detekován podíl infekce virem HBV a HCV na patogenезe HCC zhruba ve třetině případů onemocnění. Na dalších necelých 60 % případů HCC se rovným dílem podílí NAFLD a NASH, ostatní příčiny jsou vzácné. Riziko rozvoje HCC u osob s HCV infekcí je po 20 letech přibližně 4 %, u NASH pak 2,3 %.

Obezita, DM2T a HCC

Obezita je jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů rozvoje HCC a to jak sama o sobě, tak i jako kofaktor u jiných rizikových momentů. V kohortě 900 000 dospělých Američanů bylo riziko úmrtí na HCC 4,5x vyšší u mužů s BMI ≥ 35 kg/m² ve srovnání s osobami s normálním BMI (18,5-25 kg/m²). V další velké studii s téměř 600 000 osob bylo RR rozvoje HCC u osob s obezitou a metabolickým syndromem během 12 let 1,39 a 1,35. Nedávná metaanalýza zahrnující celkově více než 7 milionů osob prokázala sumární RR rozvoje HCC 17 % pro osoby s nadváhou, 89 % pro obezní osoby. Pro vzestup BMI o každých 5 kg/m² byl vzestup rizika kalkulován na 24 %.

DM2T se jeví jako riziko rozvoje HCC, které je nezávislé na obezitě. V poměrně velké studii byl DM2T 2x častější u osob s HCC ve srovnání s kontrolní skupinou HCC bez DM2T. V další studii měly osoby s DM2T o 20 % vyšší riziko rozvoje maligního onemocnění než osoby kontrolní a toto riziko bylo dáno především vysokou incidencí HCC.

Obezita a DM2T mají kancerogenní potenciál per se, ale význam NAFLD/NASH pro kancerogenezi je většinou obtížně hodnotitelný či někdy podhodnocený. HCC může být u osob s obezitou a DM2T prvním příznakem jaterního onemocnění, HCC je jedním z přirozených klinických průběhů onemocnění.

Molekulární mechanismy kancerogeneze

Molekulární mechanismy rozvoje HCC u chronických jaterních onemocnění s jaterní cirhózou byly předmětem mnoha studií. Obecně se jedná o souhrn procesů spojených s chronickým zánětem, oxidativním stresem a mnoha popsáných genetických a epigenetických změn (viz obrázek).

Mechanismy kancerogeneze u NAFL/NASH jsou však zřejmě odlišné. Základním rozdílem je absence fibrózy, cirhózy a proto se pravděpodobně uplatňují především mechanismy kancerogeneze vázané přímo na patogenезe NAFLD/NASH. Jedná se především tedy o mechanismy kancerogeneze spojené s inzulínovou rezistencí, oxidativním stresem, lipotoxicitou a hyperinzulinémií stimulovanou osou IGF-1. Na kancerogenezi se však podílejí zřejmě i další mechanismy, kterým je věnována velká pozornost, např. střevní mikrobiom, genetické faktory a složení potravy.

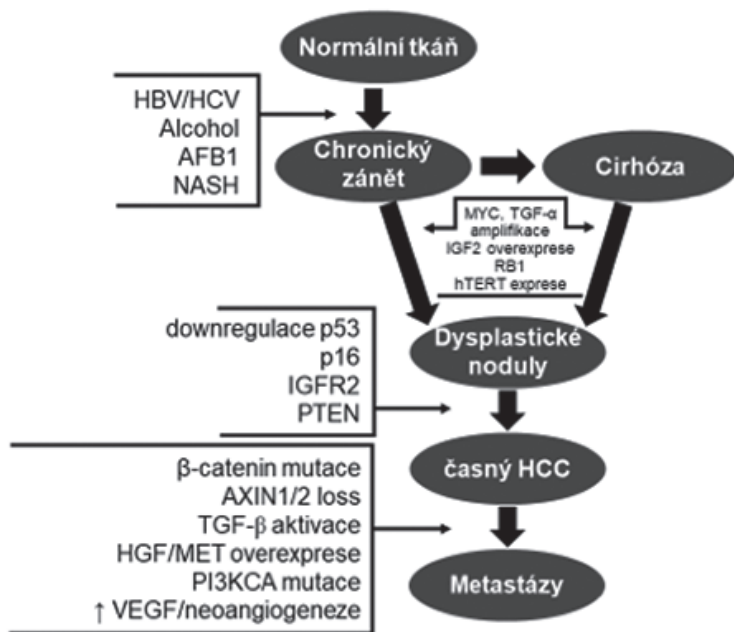
GWAS studie v několika posledních letech identifikovaly několik genů spojených s NASH, především PNPLA3 gen, který významně ovlivňuje akumulaci tuku v hepatocytech pravděpodobně negativním ovlivněním schopnost hepatocytu tukové kapénky vyloučit. Riziková G alela PNPLA3 rs738409, která je prokazatelná u cca 40 % evropské populace zvyšuje riziko rozvoje HCC 12x. u pacientů s HCC je GG homozygotie asociována s nižším věkem, méně pokročilou jaterní chorobou a difúzním HCC čili s horším přežitím. Dalšími genetickým faktory asociovanými různým způsobem s HCC je například nonsense mutace c.6718A>T v genu apolipoproteinu B (ApoB), upregulace genu pro lidskou telomerovou reverzní transkriptázu (TERT)

Literatura: Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis. 2018 Feb;22(1):201-211. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.014.

Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, Harrison SA. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience. Dig Dis Sci. 2015 Oct;60(10):3142-8.

Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. Metabolism. 2016 Aug;65(8):1151-60.

Obrázek 1. Hepatocarcinogeneze



Macmillan Publishers Ltd. Oncogene. Whittaker S, et al. Oncogene. 2010;29:4989-5005, copyright 2010.

TRANSPLANTACE JATER PRO HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

Kučera M, Froněk J

Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

Indikace k transplantaci jater:

Chirurgická léčba je jedinou potenciálně kurabilní metodou léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC). Při rozhodování o způsobu léčby je nutno zvažovat počet a velikost nádorových ložisek, jejich uložení v játrech, rozsah postižení jaterního parenchymu, přítomnost extrahepatální manifestace nádoru či makroangiainvaze a celkový stav nemocného. Nemocní s HCC v terénu jaterní cirhózy, u kterých není indikována resekce jater, jsou zvažováni k transplantaci jater (TxJ). Základním indikačním schématem jsou Milánská kritéria (MK) - 1 ložisko nádoru do 5 cm nebo 3 ložiska do 3 cm, nepřítomnost makrovaskulární invaze či extrahepatální manifestace. Hladina α -fetoproteinu (AFP) není součástí indikačních kritérií a má pomocnou výpovědní hodnotu. Při dodržení MK je pětileté přežívání 75-80%, tzn. srovnatelné s pacienty, kteří jsou transplantováni z nenádorových příčin. Existuje několik expandovaných kritérií, z nichž nejužívanější jsou tzv. UCSF kritéria (University of California San Francisco) – 1 ložisko do 6,5 cm nebo 3 ložiska do 4,5 cm a současně součet velikostí všech je do 8 cm, nepřítomnost makrovaskulární invaze či extrahepatální manifestace. Existuje obecná shoda většiny odborných společností, že pacienti s expandovanými kritérii jsou indikováni k TxJ až po úspěšném downstagingu, tzn. když splňují MK. Odlišná situace je u nemocných s HCC v terénu necirhotických jater. Zde Milánská ani jiná kritéria neplatí. Nelze-li provést resekci jater, pak je indikována TxJ a to bez ohledu na velikost ložiska. I v těchto případech je kontraindikací operace makrovaskulární invaze či extrahepatální manifestace. Rekurence onemocnění u pacientů po resekci jater pro HCC v terénu necirhotických jater je indikována k tzv. salvage TxJ. Naproti tomu rekurence HCC po TxJ není indikována k re-TxJ.

Downstaging:

Nemocní překračující MK, ale většinou splňující UCSF kritéria, jsou indikováni k tzv. downstagingu. Ten je prováděn metodami lokoregionální léčby, nejčastěji radiofrekvenční ablací (RFA) nebo transarteriální chemoembolizací (TACE). Žádná z metod není preferenční nad jinou. Úspěšnost downstagingu je hodnocena na CT či MR a to počtem a velikostí viabilních nádorových ložisek. Pětileté přežívání pacientů po úspěšném downstagingu je srovnatelné s přežíváním nemocných, kteří primárně splňovali MK.

Managment na čekací listině:

Pacienti splňující MK jsou zařazeni na čekací listinu (WL). Nádorové uzle větší než 2 cm jsou ošetřeny lokoregionální léčbou (RFA či TACE) a následně je efekt léčby kontrolován zobrazovacími metodami (CT či MR). Při progresi za MK je indikován downstaging. Po 6 měsících na WL je zvýšena urgencye pacienta.

Follow up:

Dispenzarizace po TxJ zahrnuje v 3-6 měsíčních intervalech CT či MR a hladinu AFP. Adjuvantní chemoterapie není indikována. Imunosupresivní léčba (IS) je standardní. Někteří pacienti s určitým odstupem od TxJ užívají jakou součást IS tzv. mTOR inhibitory. Jejich protinádorový účinek nebyl jednoznačně prokázán.

Závěr:

TxJ je vhodnou metodou léčby u pacientů s HCC v terénu jaterní cirhozy, kteří splňují MK a nebyli indikováni k resekci jater. Pětileté přežívání těchto nemocných je stejné jako pacientů transplantovaných z nenádorových příčin. Nemocní po úspěšném downstagingu mají srovnatelné výsledky. Pacienti s HCC v terénu necirhotických jater jsou primárně indikováni k resekci jater. Při nemožnosti této léčby je zvažována TxJ. V těchto případech nejsou uplatňována MK.

Literatura:

Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e11-22.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 j 182–236

Jorge A. Marrero, Laura M. Kulik, Claude B. Sirlin, Andrew X. Zhu, Richard S. Finn, Michael M. Abecassis, Lewis R. Roberts, and Julie K. Heimbach. Diagnosis, Staging, and Management of

Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, vol. 68, no. 2, 2018

Masao Omata, Ann-Li Cheng, Norihiro Kokudo, Masatoshi Kudo, Jeong Min Lee, Jidong Jia et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology* (2017) 11:317–370

Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D & Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018

Milan Criteria (Mazzaferro et al, 1996)

- Single tumor ≤ 5 cm, or
- 2-3 tumors none exceeding 3 cm, and
- No vascular invasion and/or extrahepatic spread

UCSF Criteria (Yao et al, 2001)

- Single tumor ≤ 6.5 cm, or
- 2-3 lesions, none exceeding 4.5 cm, with total tumor diameter ≤ 8 cm
- No vascular invasion and/or extrahepatic spread

DECENTRALIZOVANÁ PÉČE O PACIENTY PO TRANSPLANTACI JATER: CO JE NUTNÉ A CO MOŽNÉ

Trunečka P

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Transplantace jater (LTx) je v ČR dostupná od devadesátých let. V současnosti se ve dvou transplantčních centrech (TC) provádí přes 200 výkonů ročně a více než 90% těchto pacientů vyžaduje dlouhodobou péči, u mnohých sahající za hranici 20 let od transplantace. V ČR nyní žije více než 2000 pacientů po LTx a jejich počet se bude zvyšovat.

Do současné doby se péče o tyto příjemce odehrávala v transplantčních centrech a lze předpokládat, že i nadále sledování funkce jaterního štěpu, udržování optimální imunosuprese a léčba specifických komplikací bude povinností odborníků v TC. Pacienti po LTx však vyžadují komplexní péči a její velká část se bude zákonitě přesouvat na praktického lékaře a specialisty v regionech, též z důvodu stárnutí příjemců a omezené schopnosti cestovat do TC. Navíc řadu onemocnění, která nijak nesouvisí s funkcí jaterního štěpu, je třeba řešit neodkladně a lokálně, navíc se většinou postup u příjemců jater nijak podstatně neliší od péče poskytované pro běžnou populaci.

Pacienti po transplantaci jater vyžadují zdravotní péči především v následujících oblastech:

1. **Technické komplikace po transplantaci** (biliární, vaskulární). Budou pravděpodobně trvale předmětem péče specialistů v TC, jednak pro nezbytnost erudice a znalostí podrobností výkonu, jednak pro eventuální nutnost retransplantace
2. **Imunologické komplikace**, především buňkami zprostředkovaná rejekce, se objevují v časném potransplantačním období. Jejich léčba závisí na správné posouzení jaterní biopsie. Ačkoliv její léčba není většinou složitá, zůstane pravděpodobně trvale v centru. Mnohem složitější je diagnostika a léčba protilátkami zprostředkované rejekce. K její diagnostice je nezbytná dedikovaná laboratorní diagnostika a uchované buňky dárce k posouzení specifity protilátek. Tyto postupy nebudou dostupné mimo TC. Graft versus host disease je vzácná komplikace se závažnou prognózou, šance na její úspěšnou diagnostiku a léčbu mimo zkušené TC je mizivá.
3. **Rekurence onemocnění** po LTx přináší obtíže především diferenciálně diagnostické, neboť je zapotřebí vyloučit komplikace popsané v odstavcích 1) a 2). Léčba rekurence virových hepatitid je dnes mnohem snadnější než v éře INF či DAA prvé generace, nicméně spadá do časného potransplantačního období. Rekurence autoimunitních onemocnění je běžná, k významnému poškození štěpu dochází většinou pozdě. Samotná léčba nebývá spojena s dramatickými událostmi. Patří sem i spolupráce s psychiatrem u nemocných se závislostí na návykových látkách. Část této péče by měla být sdílena se spolupracujícím specialistou vně TC.
4. **Metabolické komplikace** transplantační léčby, především imunosuprese. Zejména steroidy a blokátory kalcineurinu (tacrolimus) vedou k častému vzniku arteriální hypertenze, diabetu, dyslipidémii, kostní chorobě, renální insuficienci a polyneuropatii. Jejich léčba se v zásadě neliší od terapií v běžné populaci. Je však třeba dbát možných lékových interakcí s imunosupresivou. K léčbě metabolických komplikací patří ale i nutnost úprav imunosupresivní léčby, kterým jsou nepochybně expert dependentní a zejména její minimalizaci nelze provádět vně TC.
5. **Specifická opatření dlouhodobého sledování.** Do této kapitoly patří onkologický skrínink nejběžnějších nádorů, z nichž většina se vyskytuje po transplantaci ve srovnání s běžnou populací násobně častěji. Doporučeny jsou: každoroční vyšetření dermatologické, ORL, mamografie, gynekologické vyšetření, vyšetření prostaty, RTG plic a koloskopie ve specifických indikacích. Vakcinace, především očkování proti chřipce a trvalý tlak na udržování obecně zdravého životního stylu jsou důležitou součástí práce PL.
6. **Léčba náhlých příhod i běžných interkurentních onemocnění a úrazů** je téměř vždy prováděna vně TC.

Z uvedeného přehledu vyplývá, že pacient po LTx bude (krom transplantačního specialisty) potřebovat především služby praktického lékaře nebo internisty ve spádu, kteří se mohou efektivně postarat o většinu činností v bodech 4–6. Léčba specificky potransplantačních komplikací (1–3) pravděpodobně ani v budoucnu nebudou spadat do oblasti expertizy gastroenterologa – hepatologa mimo TC a bude nezbytně ji zařadit centrálně.

Zdá se tedy, že dlouhodobá péče o transplantovaný štěp bude nezbytnou náplní činnosti transplantačních specialistů i přes narůstající objem. Tento systém je jistě efektivnější a především bezpečnější, než tuto nepochybně vysoce specializovanou péči přesunout do ambulance specialistů hepatologů, gastroenterologů, infektologů, kteří budou v optimálním případě řadu komplikací znát jen z literatury. Naproti tomu velká část zdravotní péče týkající se především metabolických komplikací u příjemců jater a také dalších onemocnění, která mají žádnou nebo malou souvislost s transplantací, pak bude realizována v síti primární péče. Na její kvalitě a schopnosti komunikovat s TC v komplikovaných případech pak bude do značné míry záviset délka přežití pacientů s transplantovanými játry.

- Neuberger JM, Bechstein WO et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: a Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. Transplantation. 2017 Apr;101(4S Suppl 2):S1-S56.
- Watt KD. Keys to long-term care of the liver transplant recipient. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov;12(11):639-48.

CO S ARMÁDOU VYLÉČENÝCH Z HEPATITIDY C?

Husa P¹, Husová L²

¹Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno; ²Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Virem hepatitidy C (HCV) je na světě infikováno přibližně 71 milionů lidí. HCV patří mezi nejdůležitější příčiny chronických jaterních onemocnění. V České republice je podle novějších údajů a modelování založeného na známých klinických údajích za reálnou považována prevalence HCV RNA pozitivita kolem 0,4–0,5 %. Spontánní průběh onemocnění je velmi variabilní. Jaterní poškození se vyskytuje v celém možném spektru stupňů jaterní fibrózy a jaterní cirhózy, od minimálních histologických změn s minimální či žádnou jaterní fibrózou až po pokročilou jaterní cirhózu s portální hypertenzí a hepatocelulárním karcinomem (HCC).

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Jde o zcela odlišný cíl, než je tomu při léčbě infekce HBV nebo virem lidského imunodeficitu (HIV), kdy se snažíme dosáhnout dlouhodobé (trvalé) virologické a klinické remise, ale úplná eradi-

kace infekce není zatím dostupnými léky možná. Chronická infekce HCV může být spojena s výskytem celé řady EHM (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinných chorob, non-Hodgkinským B-buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepší nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby.(1,2)

Léčba chronické hepatitidy C prodělala v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe byla postupně uvedena přímo působící antivirotika (DAA), která se podávají nyní pouze v bezinterferonových (interferon-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky PEG-IFN alfa a ribavirinu, nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %.

U pacientů bez jaterní cirhózy, kteří dosáhli SVR, je možno považovat HCV infekci za definitivně vyléčenou a HCV RNA již dále nemusí být vyšetřována. Pacienti se SVR, u nichž ale byly před zahájením protivirové léčby přítomny ještě jiné možné příčiny jaterního onemocnění (diabetes mellitus 2. typu, zvýšený příjem alkoholu), by měli být dále sledováni v odborných poradnách. Interval sledování nebyl stanoven. Pacienti s jaterní cirhózou a pacienti s přemostující fibrózou (METAVIR F3) a jaterní cirhózou (METAVIR F4), kteří dosáhnou SVR, by měli být zařazeni do programů surveillance HCC a měla by být u nich monitorována možná progresie portální hypertenze. u této skupiny nemocných je proto indikována abdominální sonografie v intervalu 6 měsíců, a pokud byly přítomny jícnové varixy před zahájením léčby, je třeba provádět endoskopické vyšetření v intervalu 1 roku, ačkoliv k první atace krvácení z varixů po dosažení SVR dochází jen zřídka. Dlouhodobé studie ukazují, že po dosažení SVR je možnost vzniku HCC u cirhotiků výrazně významně snížena oproti osobám, které nedosáhly SVR, ale není zcela eliminována. Proto je zatím doporučovaná délka surveillance HCC u osob s pokročilou fibrózou (F3) a jaterní cirhózou (F4) časově neomezená. (3,4)

U osob s vysokým rizikem infekce, jako jsou např. intravenózní uživatelé drog či homosexuálové, je třeba uvažovat i o riziku reinfekce. Riziko reinfekce je nicméně malé, publikovaná data se pohybují v rozmezí 1 až 8 % ročně. Pokud dojde k reinfekci, doporučuje se nová kúra antivirové terapie s odstupem 3 měsíců, aby se dalo posoudit, zda nedošlo ke spontánnímu vymizení infekce HCV. (5,6)

Pacienti neléčení a pacienti s prodělanou neúspěšnou terapií (tj. bez SVR) by měli být dál pravidelně sledováni. Základním pravidlem má být zdokumentování důvodu nepodání protivirové léčby v daném okamžiku a případně typu protivirové odpovědi a pravděpodobného důvodu selhání léčby (zejména při suspekci na špatnou adherenci k léčbě). Neléčení pacienti by měli podstoupit kompletní vyšetření každých 12–24 měsíců, v intervalu 2 let může být provedeno i neinvazivní měření stadia jaterní fibrózy. Pacienti s jaterní cirhózou by měli absolvovat program surveillance HCC, tj. abdominální ultrasonografii každých 6 měsíců. (1,2)

Literatura:

- European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- Urbánek P, Fraňková S, Husa P, Šperl J, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Datum vydání: 2019. Dostupné na: <https://www.ces-hep.cz/file/592/2018-guide-lines-hcv-chssil.pdf>.
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta, N et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology 2013;57:964-973.
- Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. Gastroenterology 2015;148:156.e2.
- Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus following treatment among people who use drugs. Clin Infect Dis 2013; 57:S105-110.
- Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response. J Hepatol 2016;64:1020-1026.
- Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

ABSTRAKTA – volná sdělení

JATERNÍ ABSCESSY – ZKUŠENOSTI Z FN BRNO

Husa P ml., Kováčová K

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Úvod: Jaterní abscesy (JA) představují závažný multidisciplinární terapeutický a diagnostický problém zatížený vysokou mírou mortality. Přes zvyšující se incidenci v posledních letech se v klinické praxi s JA setkáváme stále jen výjimečně a dosud neexistuje jednotný doporučený postup léčby jaterních abscesů.

Cíl: Retrospektivní studie hospitalizovaných pacientů s diagnózou jaterních abscesů se zaměřením na rizikové faktory, etiopatogenezi, klinické projevy a antibiotickou terapii.

Metodika: Analýza záznamů pacientů s diagnózou JA hospitalizovaných na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno mezi 12/2002–12/2018

Výsledky: Ve sledovaném období bylo hospitalizováno 29 pacientů, z toho 21 mužů a 8 žen mezi 20 až 88 roky s věkovým průměrem 62 let. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory byly diabetes mellitus (38 %) a poškození žlučových cest (55 %). Solitární absces se vyskytl u 52 % sledovaných pacientů, 2–3 abscesy u 24 %, 4 a více abscesů u 24 %. Velikost JA se pohybovala mezi 1–12 cm. Nejčastější lokalizací byl pravý jaterní lalok.

Nejčastějším zachyceným původcem byla *E. Coli* (7), *Klebsiella pneumoniae* (4), *Streptococcus* spp. (3) a *Fusobacterium* spp. (3). V 15 případech se etiologické agens nezdařilo identifikovat. Dominovala biliární cesta šíření bakterií a hematogenní rozsev, zejména u infekce močových cest.

Klinické projevy byly nespecifické. Konstantní byly pouze febrilie (89 %) a zimnice (64 %). V laboratorních vyšetření se typicky objevovala kombinace zvýšených zánětlivých parametrů a hepatopatie obstrukčního typu, což vedlo k indikaci sonografického vyšetření jater. Diagnóza jaterních abscesů byla založena na zobrazovacích vyšetřeních.

U všech sledovaných pacientů byla podávána kombinace širokospektrých antibiotik (ATB), u 14 pacientů v kombinaci s punkcí JA, 6 pacientů podstoupilo chirurgickou drenáž, v 9 případech byla dostačující pouze antibiotická terapie. Spektrum použitých ATB bylo široké. Nejčastěji byl aplikován metronidazol (24), cefotaxim (16) a cotrimoxazol (12).

Diskuse: Etiopatogeneze JA je velmi pestrá. Klinické a laboratorní znaky jsou nespecifické a samotné neumožňují stanovit diagnózu JA. Základem úspěšné léčby je včasná indikace zobrazovacích vyšetření umožňující volbu odpovídajícího postupu, jehož základem je kombinace ATB. U větších abscesů eventuálně kombinujeme ATB s punkční či peroperační drenáží. Vzhledem k nutnosti mnohatýdenní ATB terapie je určení původce zásadní k volbě efektivního a bezpečného antibiotického režimu, a proto je třeba před podáním prvních ATB dbát na včasný odběr biologických materiálů.

KVALITA A EFEKT SURVEILLANCE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU V REÁLNÉ PRAXI

Kubičková K, Hříbek P, Urbánek P, Parobková H, Tůma T

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, Radiodiagnostické oddělení ÚVN Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější primární maligní nádor jater. HCC představuje 6. nejčastější nádor a 4. nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění v celosvětovém měřítku. Jedná se o maligní onemocnění vznikající téměř výlučně v terénu jaterní cirhózy, mimo cirhózu se jedná zejména o nealkoholovou steatohepatitidu a chronickou HBV infekci. Doporučenou screeningovou metodou je ultrasonografie prováděná v 6 měsíčních intervalech dle aktuálních guidelines ČHS, AASLD a EASL. Kurativní léčba HCC je možná pouze pro časná stadia tj. 0+A dle BCLC klasifikace, ve velkých souborech se jedná pouze o 30 % všech pacientů s HCC.

Cíle: 1. definovat zastoupení jednotlivých stádií HCC dle BCLC ve dvou obdobích: 2006–2011 a 2012–2018, 2. Posoudit dodržování standardní surveillance HCC v obou obdobích 3. Analyzovat vliv dodržování surveillance na diagnózu HCC v potenciálně kurativních stádiích.

Metody: Retrospektivní studie kohorty pacientů s HCC, kteří byli sledováni a léčeni na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN Praha v letech 2006–2018. Zhodnocení zastoupení jednotlivých stádií HCC v okamžiku diagnózy. Porovnání vlivu dodržování doporučené standardní surveillance na staging HCC v době diagnózy.

Skupina nemocných: hodnocenou skupinu nemocných tvořilo 189 pacientů (147 mužů, 42 žen); medián věku v době diagnózy byl 68 let. Zastoupení jednotlivých stádií v okamžiku diagnózy bylo následující: 0+A 29 %, B 34 %, C 22 %, D 15 %. Etiologicky byla zastoupena ALD u 29 %, virové hepatitidy B a C v 28 %, asociace s NAFLD/NASH u 27 % pacientů, ostatní etiologie byly vzácné.

Výsledky: V našem souboru v obou hodnocených obdobích byla standardní surveillance HCC dodržena pouze u 27 pacientů (14 %). Z tohoto důvodu jsme soubor pacientů rozdělili na dvě podskupiny: 1. Pacienti bez USG vyšetření v posledním roce před diagnózou HCC (76 % všech pacientů) a 2. Pacienti s USG vyšetřením alespoň 1x během posledního roku před diagnózou HCC (24 % všech pacientů). Při srovnání definovaných časových období bylo prokázáno navýšení počtu pacientů s diagnózou HCC

v potenciálně kurabilním stadiu: 22 % (2006-2011) vs. 35 % (2012-2018) z celkového počtu pacientů v daném období. Standardní surveillance přitom v obou obdobích byla dodržena pouze u minimálního (srovnatelného) počtu pacientů. I velmi volné kritérium (USG 1x v průběhu posledního roku před dg. HCC) splnilo v našem souboru pouze 24 % pacientů.

Závěr: Z našich výsledků vyplývá, že navýšení počtu kurabilních stádií HCC ve sledovaných obdobích nesouvisí přímo s prováděnou surveillance. Ultrasonografie jater je doporučena a snadno dostupnou metodou surveillance HCC. Přesto je kvalita surveillance v běžné praxi velmi nízká a ve standardním intervalu se prakticky v běžné praxi neprovádí. u většiny pacientů je průkaz HCC náhodným výsledkem abdominální sonografie indikované z jiného důvodu než jako surveillance HCC. Velmi často je HCC první manifestací dosud nepoznaného jaterního onemocnění.

TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACE STŘEDNĚ POKROČILÉHO HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU – NAŠE ZKUŠENOSTI

Hříbek P, Kubíčková K, Lacman J, Tůma T, Parobková H, Koula M, Urbánek P

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha; ²Radiodiagnostické oddělení ÚVN Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je jednou z častých příčin úmrtí pacientů s chronickými jaterními chorobami, zejména ve stádiu jaterní cirhózy. Jde o onemocnění s velice nepříznivou prognózou. Jen pacienti, u nichž je HCC zachycen v časných stádiích, mají naději na úplné vyléčení. Pacienti se středně pokročilým HCC jsou kandidáty paliativní terapie – transarteriální chemoembolizace (TACE). Tato léčebná metoda má prokázaný efekt na prodloužení celkového přežívání pacientů, které u neléčených nemocných tohoto stádia dosahuje 9,5 měsíců.

Cíle: 1) statistické zhodnocení celkového přežívání pacientů se středně pokročilým HCC, kteří jsou sledováni a podstoupili TACE na našem pracovišti, 2) zhodnocení efektu léčby v závislosti na délce zkušenosti našeho pracoviště s TACE

Metodologie: Retrospektivní analýza mediánu celkového přežívání pacientů s intermediárním HCC, kteří v letech 2010-2018 podstoupili TACE na našem pracovišti. Byla provedena Kaplan-Meierova analýza celkového přežívání kohorty jmenovaných pacientů a další dílčí analýza přežívání ve dvou různých intervalech sledovaného období.

Výsledky: Medián věku pacientů v době diagnózy byl 68,5 let. Kohorta čítala 50 jedinců a jednoznačně převažovali muži – 80 %. Child-Pugh skóre a před 1. TACE – 74 % nemocných. Medián celkového přežívání (OS) celé kohorty ve sledovaném období byl 18 měsíců. V letech 2010–2015 byl medián OS 16 měsíců. V období 2015–2018 činil medián OS 27 měsíců. Rozdíl v OS mezi oběma obdobími byl statisticky významný.

Závěr: Transarteriální chemoembolizace jater je léčbou volby u pacientů s intermediárním HCC s jednoznačně prokázaným efektem na prodloužení celkového přežívání těchto nemocných. Narůstající zkušenosti pracoviště s TACE vedou k prodlužování celkového přežívání léčených pacientů.

RIZIKA PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDY – ZKUŠENOSTI JEDNOHO PRACOVIŠTĚ

Husová L, Mejzlík V, Drápalová V, Kuman M, Štěpánková S, Němec P

CKTCH, Brno

Úvod: Primární sklerozující cholangitida (PSC) je chronický cholestatický proces neznámé etiologie, který je charakterizován difúzním zánětem, fibrózou a strikturami žlučových cest intra i extra hepatálně. Přibližně polovina nemocných (až 90 %) s PSC trpí nespecifickým střevním zánětem (nejčastěji ulcerózní kolitidou). Pacienti s PSC mají zvýšené riziko vzniku karcinomu, jak cholangiogenního, tak kolorektálního. Jediná účinná léčba je transplantace jater (TJ). Veškerá terapie a diagnostika musí být vedena s ohledem na možnost TJ. Rekurence PSC je možná a může být indikací k retransplantaci.

Výsledky: Za 36 let bylo v Brně v Centru kardiovaskulární a transplantáční chirurgie (CKTCH) provedeno 743 TJ (1. 2. 1983 – 1. 1. 2019). Z indikace PSC bylo provedeno 77/743 (10,4 %) TJ, u 50 mužů (71,4 %) a 17 žen (28,6 %). Věk nemocných se v době transplantace jater pohyboval od 16 do 67 let, průměrný věk byl 40 let. Diagnóza cholangiogenního karcinomu v explantátu byla stanovena u 4 pacientů (5,2 %) a u 1 pacienta hepatocelulární karcinom (1,3 %). Nespecifický zánět střevní byl diagnostikován u 36/77 pacientů (46,7 %). První projevy nespecifického zánětu střevního byly častěji diagnostikovány před transplantací jater, ale u tří pacientů vznikl nespecifický zánět střevní po TJ. Rekurence PSC vznikla u 10/77 (13 %) nemocných. Retransplantováno bylo celkem 8/77 (10,4 %), jeden pacient byl retransplantován v časném období (7. den po TJ) pro primární afunkci graftu, 6 pro rekurenci PSC (79-144 měsíců po TJ) a jeden pro chronickou rejekci (8 měsíců po TJ). Dva z těchto pacientů podstoupili TJ celkem 3x, vždy z důvodů rekurence PSC. u 11/77 pacientů (14,3 %) se stav komplikoval nádorovým onemocněním, nejčastějším maligním nádorem byl adenokarcinom tlustého střeva ve 4/11 (36,4 %) a cholangiokarcinom 3/11 (27,3 %). Celkem zemřelo 17/77 pacientů (22,1 %). Na CKTCH nejdéle žije pacient 24 let po TJ pro diagnózu PSC.

Závěr: Jedinou účinnou léčbou PSC zůstává transplantace jater. Indikací k transplantaci je nejen selhání funkce jater, ale i komplikace jako recidivující cholangitidy či nezvladatelný pruritus. Naopak indikací k TJ by neměla být pouze obava ze vzniku cholangiogenního karcinomu. Výsledky transplantací jater pro diagnózu PSC jsou velmi dobré. Diagnóza rekurence PSC je komplikovaná a vyžaduje extenzivní klinicko-patologické vyšetření a může být indikací k retransplantaci.

REHEPATÁLNÍ PORTÁLNÍ HYPERTENZE ŘEŠENÁ POMOCÍ MESO-REX BYPASSU, KAZUISTIKA

Šembera Š, Fejfar T, Jirkovský V, Hůlek P

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

V listopadu 2016 byla 5,5letá dívka vyšetřována pro splenomegalii. V rodinné anamnéze byl významný údaj o onemocnění její babičky (matky její matky), která měla v 50 letech blíže neurčenou leukemii. Samotná dívka před 2. rokem života podstoupila operaci tříselné kýly vlevo. Měla atopický ekzém. Jinak byla dříve zdravá, neužívala trvalou medikaci, pouze doplňky stravy. Mimo ekzém neměla jiných alergií. Splenomegalie byla známá od roku 2015. Při jejím vyšetřování byla provedena sternální punkce, která vyloučila hematologickou malignitu, dále byla vyloučena střádavá onemocnění. Dívka byla dále vyšetřována pro poruchou jemné a hrubé motoriky. Při fyzikálním vyšetření byla jedinou hrubou patologií splenomegalie sahající k pupku. V laboratorním vyšetření byl abnormální počet trombocytů (58 10e9/l), INR 1,44, biochemie bez abnormalit, při ultrazvukovém vyšetření břicha byla splenomegalie, játra normální velikosti a echogenity, bez patologie na ostatních orgánech, bez ascitu. Na magnetické rezonanci břicha byla játra normální velikosti, bez ložisek, žlučové cesty bez dilatace, bez litíží. Zjištěna kavernózní transformace portální žíly v oblasti jaterního hilu, dilatace v. mesenterika superior na 9 mm, v. lienalis 10 mm, portosystémové kolaterály. Slezina délky 16 cm. Při gastroskopii byl zjištěn jeden jícnový varix délky 4cm nad kardií, bez známek krvácení (red spots), v žaludku nebyly varixy, lehká portální gastropatie. Diagnózou byla chronická prehepatální portální hypertenze s kavernózní přestavbou porty. Prodloužené INR bylo přisouzeno dystrofií jater. V říjnu 2017 dívka podstoupila bypassovou operaci typu Meso-Rex bypass, výkon a zotavení proběhly bez komplikací. Následně došlo k zlepšení množství trombocytů (na 119 10e9/l) a úpravě poruchy hrubé i jemné motoriky. Prehepatální portální hypertenze je varianta portální hypertenze, která vzniká poruchou toku krve v kmeni portální žíly. Průtok portou ovlivňuje buď útlak zvenců či trombóza žíly. Vznik trombu v portálním systému bez přítomné jaterní cirhózy nebo nádorového onemocnění je samostatným onemocněním. Může se projevit akutně bolestmi břicha a syndromem systémové zánětlivé odpovědi nebo naopak v chronické formě, kdy zjišťujeme již posttromboticky přestavěnou portální žílu ve spleť kolaterál, kterou označujeme za portální kavernom. Ten se projevuje obrazem portální hypertenze (vč. jaterní encefalopatie), u dětí často pozorujeme poruchu růstu. Pro kavernózní přestavbu portální žíly je specifická portální biliopatie. V léčbě prehepatální portální hypertenze máme možnost postupovat konzervativně, kdy snižujeme riziko krvácení při portální hypertenzi (zejména z jícnových a žaludečních varixů) stejným způsobem, jako u nemocných s jaterní cirhózou (podávání neselektivního betablokátoru, endoskopická léčba). Alternativou je chirurgické řešení. Z mnoha typů operací je dnes také doporučován Meso-Rex bypass, s užitím vnitřní jugulární žíly k propojení v. mesenterika superior a rex recesu na levé větvi portální žíly (rozšíření větve portální žíly v místě prenatálního napojení v. umbilika s navazujícím ductus venosus). Jedná se o bypassovou operaci, která obnovuje průtok krve intrahepatálními větvemi portální žíly. Operace mimo řešení komplikací portální hypertenze zlepšuje trofiku jater, předchází růstové retardaci, řeší jaterní encefalopatii i portální biliopatii. Operace je vhodná v dětském věku. Operace je jako profylaktický zákrok doporučena konsenzem odborníků z Bavena 2015.

RELATIVNÍ EXPRESE SÉROVÉ MI R-33A JE ASOCIOVÁNA SE STEATÓZOU A LOBULÁRNÍM ZÁNĚTEM U PACIENTŮ S NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBOU JATER

Erhartová D, Cahová M, Miková I, Sticová E, Špičák J, Trunečka P

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: MiR-33a je klíčovým regulátorem metabolismu tuků v játrech a genetická absence miR-33a v preklinických modelech nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD) vede ke zvýšení stupně jaterní steatózy. u pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (NASH) byla prokázána signifikantně zvýšená exprese jaterní miR-33a oproti zdravým kontrolám. MiRNA ovlivňují biologické procesy v játrech regulací genové exprese na posttranskripční úrovni a navíc jsou při jaterním poškození vyplavovány do krevního oběhu. Jejich sérový profil koreluje v preklinických modelech s mechanismem jaterního poškození, což vede ke snaze o jejich využití jako sérových biomarkerů jaterních onemocnění.

Cíl: Naším cílem bylo zjistit, zda je relativní exprese sérové miR-33a asociována s histologickými komponentami NAFLD a dále stanovit její přínos jako nového biomarkeru NAFLD v kontextu běžně dostupných klinických a laboratorních determinant onemocnění.

Metodika: Ve skupině 116 biopsovaných pacientů po transplantaci jater jsme kvantifikovali sérovou expresi miR-33a. Význam miR-33a v kontextu biochemických a demografických proměnných v predikci jaterní steatózy, lobulárního zánětu, balónové degenerace a fibrózy jsme analyzovali metodou multivariátní logistické regrese a ROC křivky.

Výsledky: Univariátní regresní analýza prokázala asociaci mezi miR-33a, steatózou a lobulárním zánětem, nikoliv však mezi miR-33a, balónovou degenerací a fibrózou. Pomocí multivariátní logistické regrese jsme ukázali, že steatóza je nezávisle asociována se sérovou miR-33a, obvodem pasu, ALT a glykemií, a lobulární zánět je asociován s miR-33a, glykovaným hemoglobinem a sérovou hladinou triglyceridů. ROC analýza prokázala pouze marginální efekt zahrnutí miR-33a do souboru klinických a laboratorních proměnných v predikci steatózy a zánětu.

Závěr: Přestože je sérová koncentrace miR-33a statisticky signifikantním nezávislým prediktorem steatózy a lobulárního zánětu u pacientů s NAFLD, v kontextu biochemických a demografických determinant je její diagnostická relevance omezená.

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S KVANTITATIVNÍM STANOVENÍM HBSAG U PACIENTŮ S CHRONICKOU HEPATITIDOU B

Rožnovský L, Mrázek J, Kloudová A, Martinek J, Petroušová L, Orságová I, Kabieszová L, Konečná M

Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Cíl práce: u pacientů s chronickou virovou hepatitidou B (VHB) může kvantitativní stanovení HbsAg přispět k předčasnému ukončení léčby pegylovaným interferonem alfa-2a (PEG-IFN), výhledově sloužit i jako parametr při zvažování o ukončení dlouhodobé léčby perorálními antivirotiky.

Metodika: Kvantitativní stanovení HbsAg bylo provedeno u 14 pacientů s VHB, 8 pacientů mělo pozitivitu HBeAg, 6 pacientů negativitu HBeAg. Úvodní léčba u 7 pacientů zahrnovala PEG-IFN, u 5 pacientů entecavir a u 2 pacientů tenofovir disoproxil. Odběry se prováděly při zahájení protivirové léčby, poté většinou za 1, 3 a 6 měsíců, následně ve 3–6 měsíčních intervalech, průběžně se stanovovala virémie HBV DNA a sérologická vyšetření. Kvantitativní stanovení HbsAg bylo provedeno retrospektivně ze zamražených sér, u jednotlivých pacientů se jednalo o 3-8 stanovení HbsAg. Pro diagnostiku byl použit set Architect HbsAg Reagent Kit 100 test Autodilution firmy Abbott Laboratories s hodnocením kvantity HbsAg v IU/ml.

Výsledky: Hladiny HbsAg kolísaly u pacientů v širokém rozmezí 5 IU/ml až 223 310 IU/ml, při zahájení protivirové léčby mělo hladinu HbsAg převyšující 20 000 IU/ml 5 pacientů s pozitivitou HBeAg a 1 pacientka s negativitou HBeAg. PEG-IFN byli léčeni 3 pacienti s HBeAg pozitivní VHB, všichni měli neúspěšnou protivirovou léčbu. Dva pacienti s trvale vysokou virémií splnili teoretická kritéria pro předčasné ukončení léčby (jeden pacient bez poklesu HbsAg ve 12 týdnech léčby, oba s hladinou HbsAg nad 20 000 IU/ml ve 24 týdnech léčby). Třetí pacient měl výrazný poklesem virémie s vymizením HBeAg, splnil teoretická kritéria pro pokračování léčby podle hladiny HbsAg, ale po léčbě měl relaps virémie s novou pozitivitou HBeAg. PEG-IFN byli léčeni 4 pacienti s HBeAg negativní VHB, u 3 pacientů došlo k relapsu po léčbě, čtvrtý pacient je dosud léčen. Tři pacienti splnili teoretická kritéria pro pokračování léčby, u 2 pacientů byl zaznamenán pokles HbsAg ve 12 týdnech léčby, třetí pacient bez poklesu HbsAg ve 12 týdnech léčby měl snížení virémie o více než 2 řády.

Léčba entecavirem byla zahájena u 4 pacientů s HBeAg pozitivní VHB, nízká hladina HbsAg pod 100 IU/ml na konci sledování byla prokázána dosud jen u jediné nemocné, která přitom zůstala HBeAg pozitivní. Pro HBeAg negativní VHB byli léčeni dva pacienti tenofovirem a jedna pacientka entecavirem, na konci dosavadního sledování nebyla ani u jednoho pacienta zjištěna nízká hladina HbsAg pod 100 IU/ml.

Závěr: Kvantitativní stanovení HbsAg se jeví nejprůběžnější pro možnost předčasného ukončení léčby PEG-IFN u pacientů s VHB s nedostatečným poklesem hladiny HbsAg.

LÉČBA PACIENTŮ INFIKOVANÝCH GENOTYPY NON-1,3 VIRU HEPATITIDY C

Husa P¹, Husová L², Husa P ml¹

¹Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno; ²Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Úvod: Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. V rámci České republiky i celosvětově dominuje infekce genotypy 1 a 3, proto je léčbě těchto pacientů zaslouženě věnována největší pozornost. To však neznamená, že by se infekce jinými genotypy v naší republice nevyskytovala a infikovaní pacienti nebyli léčeni.

Cíl: Retrospektivně zhodnotit výsledky léčby pacientů infikovaných genotypy 2, 4 nebo 6 HCV během uplynulých 17 let.

Pacienti a metodika: v průběhu 17 let bylo na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně léčeno 18 pacientů (12 mužů, 6 žen, s mediánem 54 let) chronicky infikovaných genotypem 2 HCV. Jde o největší soubor pacientů s touto diagnózou léčený v České republice. Ve všech případech šlo o osoby narozené v naší republice. Zastoupení jednotlivých subtypů genotypu 2 HCV bylo následující: 1× subtyp 2a, 2× subtypy 2a/2c, 6× subtyp 2b, ve zbylých 9 případech byl stanoven jen genotyp 2 bez možnosti určit subtyp.

Výsledky: 10 pacientů bylo v letech 2002–2015 léčeno kombinací peginterferonu alfa-2a (PEG-IFN, 180 µg 1× týdně podkožně) a ribavirinu (RBV, 800 mg denně) po dobu 24 týdnů, setrvalou virologickou odpověď (SVR) dosáhlo 6 z nich, tedy 60 %. Ve zbývajících 4 případech nevedla léčba PEG-IFN a RBV k dosažení SVR - jednou šlo o non-response, ve dvou případech došlo po skončení léčby k relapsu, v jednom případě byl zaznamenán breakthrough fenomén. Sedm pacientů bylo léčeno v letech 2015–2016 kombinací sofosbuviru (400 mg) a RBV (1000 nebo 1200 mg denně podle hmotnosti) - 6× se jednalo o první léčbu infekce HCV, 1× o léčbu po breakthrough fenoménu vzniklého při předchozí léčbě. Všechny 7 pacientů dosáhlo SVR (100 %). Tři pacienti byli léčeni v letech 2017–2018 12 týdnů lékem Eplusa (fixní kombinace 400 mg sofosbuviru a 100 mg velpatasviru). V dvou případech šlo o non-responder (jeden léčen byl v Itálii) na PEG-IFN a RBV, jednou o relaps po PEG-IFN a RBV (léčen mimo Brno). Ve všech případech bylo dosaženo SVR (100 %). Ve sledovaném období byli léčeni 3 pacienti infikovaní genotypem 4. V prvních dvou případech šlo cizince – ženu z Libye a muže z Egypta. V obou případech si 48týdenní léčbu PEG-IFN a RBV patili, ale ani jeden z nich se nedostavil k posouzení dosažení SVR. Třetí pacient (ročník 1981) je občan České republiky s anamnézou injekčního užívání drog a dlouhodobého pobytu ve Spojeném království. V roce 2015 absolvoval 24 týdnů léčby kombinací Viekirax (fixní kombinace 75 mg paritapreviru potencionovaného 50 mg ritonaviru + 12,5 mg ombitasviru) a RBV. Bylo dosaženo SVR. Zatím byl na našich pra-

covištní Brně léčen pouze jeden pacient infikovaný genotypem 6, a to velmi pravděpodobně v rodném Vietnamu. V roce 2018 dostával 8 týdnů lék Maviret (fixní kombinace 100 mg glekapreviru a 40 mg pibretasviru), léčba byla úspěšná, bylo dosaženo SVR. **Závěr:** Podle zkušeností autorů, limitovaných relativně nízkým počtem pacientů, nepředstavuje léčena nemocných infikovaných genotypy 2, 4 nebo 6 v éře léčby přímo působícími virostatiky (DAA) závažný problém. Je možné, že s nárůstem počtu imigrantů se budeme s těmito nemocnými setkávat častěji.

PROJEKT „PODANÉ RUCE“ – TERÉNNÍ SCREENING VIROVÉ HEPATITIDY C A DALŠÍCH INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Stebel R, Husa P, Mihalčin M

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Infekce virem hepatitidy C představuje globálně nejčastější příčinu chronického jaterního poškození, důsledky neléčené chronické HCV infekce v rozvinutých zemích patří mezi nejvýznamnější indikace k transplantaci jater. Z epidemiologických statistik je známo, že ve vyspělých zemích je klíčovým způsobem šíření HCV infekce parenterální přenos infikované krve (kontaminované injekční jehly a stříkačky, filtry, lžičky, proplachovací roztoky...) u nitrožilních uživatelů drog. Odhaduje se, že v rámci ČR přibližně 2/3 všech HCV infikovaných má v anamnéze užívání intravenózních narkotik, ve většině případů se jedná o abúzus pervitinu. Komunita intravenózních narkomanů je v řadě aspektů velmi specifická. Zpravidla se jedná o jedince bez vzdělání, často s kriminální minulostí, bez práce, zatížené dluhy a exekucemi, žijící na ubytovnách a v sociálně vyloučených lokalitách – tzv. na okraji společnosti. Nejedná se o občany, kteří by aktivně vyhledávali preventivní prohlídky a screeningové zdravotní programy (praktického lékaře většinou ani nemají), u lékařů se zpravidla ocitnou jen při akutních potížích. V momentě, kdy chceme v této komunitě efektivně identifikovat jedince s chronickou HCV infekcí a případně je dnes dostupnými vysoce účinnými antiviroty i léčit, musíme změnit zažité stereotypy nemocniční a ambulantní praxe a do jisté míry se těmto skupinám přizpůsobit. Platí zde přísloví: „Když nejde Mohamed k hoře, musí hora k Mohamedovi“. V našem sdělení prezentujeme pilotní projekt realizovaný skupinou lékařů Kliniky infekčních chorob LF MU a FN Brno ve spolupráci s neziskovou organizací Podané ruce, obecně prospěšnou společností, s dlouholetou praxí v poskytování poradenství a komplexní sociální a psychologické péče právě zejména uživatelům drog. Cílem projektu je co nejvíce přiblížit lékařskou péči klientům této organizace a docílit tak maximálně efektivního screeningu vybraných infekčních onemocnění s následným zajištěním co nejlepší „compliance“ při individualizované terapii poskytované ve specializovaných centrech FN Brno. V rámci „terénní infektologické ambulance“ se zaměřujeme na vyšetřování serologických markerů virových hepatitid B a C, HIV a syfilis. V případě positivity anti-HCV protilátek doplňujeme vyšetření virové nálože metodou PCR a genotypizací. V rámci vyšetření je odebírána kompletní anamnéza klienta, spektrum ordinovaných vyšetření tak může být ad hoc upravováno, stejně jako v běžném ambulantním provozu nemocnice. V rámci projektu bylo vyšetřeno již několik desítek klientů a další stále přibývají. V předkládaném sdělení prezentujeme základní demografické a anamnestické charakteristiky souboru pacientů, včetně abúzu a epidemiologické anamnézy. Dále průběžné laboratorní výsledky, náhodně zjištěné komorbidity a také první (pozitivní i negativní) zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C pomocí přímo působících antivirotek u této stále problematické skupiny. Pouze intenzivní spoluprací se sociálními pracovníky centra Podané ruce a přísně individuálním přístupem ke klientům se nám daří udržet solidní adherenci k léčbě a stále navyšovat počet nově vyšetřovaných narkomanů u „terénní infektologické ambulance“.

NOŠIČI PNPLA3 RS738409 G ALELY INFIKOVANÍ GENOTYPEM 1 VIRU HEPATITIDY C MAJÍ NIŽŠÍ VIRÉMIÍ, ALE VYŠŠÍ RIZIKO CHRONICKÉHO SELHÁNÍ JATER

Šenkeříková R¹, Fraňková S¹, Jirsa M², Kreidlová M³, Merta D⁴, Neřelová M², Chmelová K¹, Špičák J¹, Šperl J¹

¹Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a Experimentální medicíny, Praha; ²Laboratoř experimentální hepatologie, Institut klinické a Experimentální medicíny, Praha; ³Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha; ⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a Experimentální medicíny, Praha

Úvod: Variantní alela PNPLA3 rs738409 je rizikovým faktorem pro vznik jaterní steatózy a progresi fibrózy i u pacientů s chronickou hepatitidou C (HCV). Cílem naší studie bylo ověřit, zda variantní alela PNPLA3 modifikuje i vývoj dysfunkce jater a potřebu léčby transplantací jater (LT).

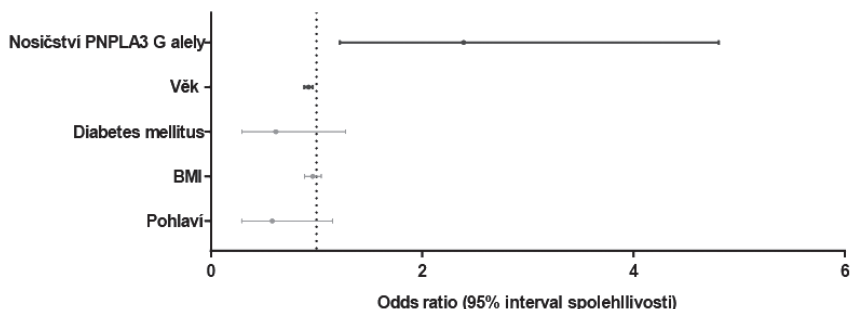
Metody: Retrospektivně jsme zhodnotili 172 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater pro HCV infekci, s genotypem 1b (107 mužů, 65 žen, průměrný věk 55,5 ± 7,9 let). Všichni pacienti měli jaterní cirhózu, do čekací listiny k transplantaci jater byli zařazeni podle standardních kritérií pro chronické selhání jater (skupina CLF, n = 100) nebo malý hepatocelulární karcinom v cirhóze (skupina HCC, n = 72). u všech byla provedena genotypizace PNPLA3 rs738409.

Výsledky: Pacienti transplantovaní pro CLF bez HCC (n = 100) byli významně mladší (53,5 ± 7,2 vs. 57,6 ± 8,6, p < 0,001) a měli pokročilejší stadium jaterní dysfunkce podle Child-Pughova i MELD skóre (9,1 ± 1,8 vs. 7,1 ± 1,9, p < 0,001 a 14,1 ± 3,9 vs. 11,1 ± 3,7, p < 0,001) ve srovnání se 72 pacienty, kteří byli transplantováni pro HCC. Zastoupení genotypů PNPLA3 bylo následující ve skupině CLF vs. skupině HCC: GG 18 vs. 7 %, CG 41 vs. 36 % a CC 41 vs. 57 %. Nosičství alely G PNPLA3 zvyšovalo riziko nutnosti

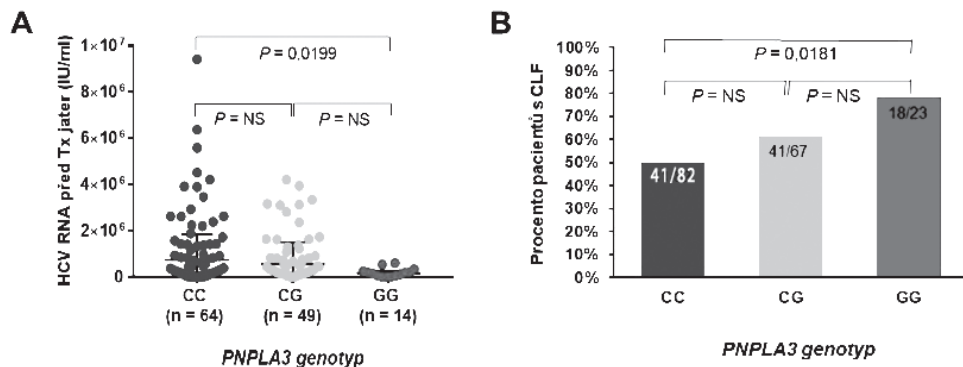
transplantace jater ve skupině CLF v alelickém i recesivním modelu (CC + CG vs. CC: OR 1,90; 95 % CI 1,017 – 3,472, $p = 0,045$ a GG vs. CC + CG: OR 2,94; 95 % CI 1,032 – 7,513, $p = 0,042$). Nižší věk ($p < 0,001$) a nosičství alely G ($p < 0,05$) byly v multivariantské analýze identifikovány jako rizikové faktory nutnosti transplantace jater ve skupině CLF bez HCC; pohlaví, BMI a diabetes mellitus vliv neměly (obr. 1).

HCV RNA v krvi před transplantací jater byla vyšetřena metodou PCR u 127 pacientů, koncentrace klesala v závislosti na počtu alel (medián; CC 736 000; CG 562 500; GG 162 500 IU/ml) a byla signifikantně nižší u PNPLA3 GG homozygotů ve srovnání s nosiči CC + CG genotypů (medián, IQR; GG homozygoty: 162 500 (25 200 – 231 750) IU/ml vs. nosiči CC + CG: 459 500 (163 500 – 1 403 000) IU/ml, $p = 0,005$, obr. 2A). PNPLA3 GG homozygoti byli častěji transplantováni pro chronické selhání jater bez HCC ve srovnání s jedinci CC + CG (18/23, 78,3 % vs. 83/149, 55,0 %, $p = 0,042$, obr. 2B).

Závěr: Alela G PNPLA3 rs738409 sice snižuje virémii, ale zvyšuje riziko nutnosti transplantace jater pro chronické jaterní selhání v nižším věku, dříve než v cirhotických játrech vznikne HCC. Nižší virémie by mohla být způsobena akumulací viru v hepatocytech, což může přispívat k rychlejší progresi CLF.



Obr. 1. Rizikové faktory potřeby časné transplantace jater. Intervaly znázorňují OR a 95 % interval spolehlivosti.



Obr. 2: Vliv PNPLA3 rs738409 genotypu na HCV RNA před transplantací jater (2A) a procento pacientů s CLF (2B). HCV RNA byla stanovena u 127 ze 172 pacientů. Data jsou uvedena jako medián a interquartile range.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

SPONTÁNNÍ HCV CLEARANCE U HCV/HIV KOINFIKOVANÝCH PACIENTŮ Z AIDS CENTRA NEMOCNICE NA BULOVCÉ, PRAHA

Aster V^{1,2}, Malý M³, Veselý D^{1,2}, Jilich D^{1,2}, Fleishans L^{1,2}, Machala L^{1,4}

¹Klinika Infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha; ²Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK, Praha; ³Národní referenční laboratoř pro AIDS, SZÚ, Praha; ⁴Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK, Praha

Východiska: Přibližně 30 % osob žijících s infekcí HIV je současně koinfikováno HCV (virus hepatitidy C). SHCVC (spontánní HCV clearance) je všeobecně pozorována u 15–45 % HCV infikovaných osob. U HCV/HIV koinfikovaných osob je SHCVC všeobecně méně častá. Negativními prediktory SHCVC jsou mužské pohlaví, vyšší věk, vysoká HCV virémie, asymptomatický průběh akutní VHC (virová hepatitida C), nízké hodnoty ALT (alaninaminotransferáza), či HIV koinfekce. Vzhledem k finančním omezením při léčbě VHC v některých regionech může studium SHCVC mít význam ve volbě léčebných strategií. V ACNNBP (AIDS Centru Nemocnice Na Bulovce v Praze) je sledováno přibližně 59% HIV infikovaných osob z celé České Republiky. Cílem studie bylo stanovit SHCVC u HIV/HCV koinfikovaných osob z ACNNBP a zjistit, které faktory mohou přispívat k SHCVC.

Soubor a jeho definování: Data byla zjišťována retrospektivně ze zdravotnické dokumentace. Anti-HCV pozitivita byla zjištěna u 171 (10,4 %) ze všech 1639 osob sledovaných v ACNNBP. Z nich 147 (86 %) bylo mužů a 24 (14 %) žen. Průměrný věk byl 37,4 let (medián=36,5). Pro zkoumání možného vlivu jednotlivých faktorů na SHCVC byly vybrány osoby, u kterých byla známa doba akutní HCV infekce. Z těchto faktorů byl zkoumán vliv pohlaví, věku, hladin ALT a bilirubinu, počtu CD4+ lymfocytů, HCV virových koncentrací, a ART (antiretrovirové terapie) u 68–75 osob dle dostupnosti dat v jednotlivých kategoriích. Pro statistická hodnocení byl použit tyto test T-test a Fischerův a Mann-Whitney test.

Výsledky: SHCVC byla pozorována u 43 (25,1 %) ze 171 HCV/HIV koinfikovaných osob. Mediány HCV virových náloží byly nižší (537) u 21 pacientů se SHCVC ve srovnání s 84100 u 47 pacientů bez SHCVC ($p<0,001$). SHCVC byla pozorována u 22 (41,4 %) z 53 pacientů s ART, na rozdíl od 4 (16,7 %) z 24 pacientů bez ART ($p=0,039$). Vliv pohlaví ($p=0,319$), věku ($p=0,200$), hladin ALT ($p=0,312$), hladin bilirubinu ($p=0,324$) a počtu CD4+ lymfocytů ($p=0,896$) na SHCVC nebyl potvrzen.

Závěr: Spontánní eliminace HCV infekce byla zjištěna u každé čtvrté HIV/HCV koinfikované osoby z ACNNBP. Nezávislými faktory přispívajícími k SHCVC byly nízká HCV virová nálož a ART.

RIZIKA VIROVÉ HEPATITIDY E

Husová L, Štěpánková S, Mejzlík V, Drápalová V, Němec P
CKTCH, Brno

Úvod: Incidence i prevalence virové hepatitidy E (HEV) v zemích západní Evropy stejně jako v České republice v posledních letech výrazně vzrostla. V současné době je známo, že infekce HEV může přejít do chronicity. u pacientů imunosuprimovaných je chronická hepatitida E častá (až u 60 %). Multivariální analýza prokázala neschopnost organismu eliminovat HEV v akutním stadiu především při léčbě takrolimem (na rozdíl od cyklosporinu) a při výrazné trombocytopenii (při pokročilém jaterním postižení a portální hypertenzi). Chronický průběh byl popsán u genotypu 3 HEV a nejvíce případů chronické hepatitidy bylo popsáno u pacientů po transplantaci orgánů, zejména ledvin. Časná léčba ribavirinem má být zvážena u těžkého průběhu akutního onemocnění nebo v případě akutního selhání jater nasedajících na chronické selhání. u pacientů s chronickou hepatitidou E, tedy detekovatelnou HEV RNA tři a více měsíců, je třeba rovněž zvážet terapii ribavirinem, kdy snížení imunosuprese nevede k eliminaci virů. Ribavirin má být podáván tři až šest měsíců v dávce 600–800 mg dle hmotnosti, renálních funkcí a tolerance. Pacienti po transplantaci jater lze při intoleranci, nežádoucích účincích nebo neúčinnosti léčby léčit pegylovaným interferonem po dobu 3 měsíců. Setrvalou virologickou odpověď? hodnotíme trváním negativity HEV RNA šest měsíců po ukončení léčby.

Výsledky: v centru kardiovaskulární a transplantální chirurgie v Brně jsme léčili ribavirinem čtyři pacienty po transplantaci jater s chronickou hepatitidou E a dva pacienty po transplantaci ledviny. u všech pacientů byla diagnóza stanovena na základě zvýšení jaterních testů a positivity HEV RNA v séru. u pacientů po transplantaci jater byla diagnóza obtížnější vzhledem k nutnosti vyloučení rejekce transplantovaných jater. Ani jeden pacient neeliminoval VHE po snížení imunosuprese. Jeden pacient zemřel s pozitivní virémií na sepsi. u jedné pacientky došlo k relapsu HEV po měsíce po ukončení léčby ribavirinem. Ostatní pacienti po tříměsíční terapii ribavirinem dosáhli setrvalé virologické odpovědi, u těchto pacientů došlo k normalizaci jaterních testů po jednom měsíci léčby a negativitě HEV RNA. Pro akutní selhání jater při virové hepatitidě E nasedlé na chronické selhání jater jsme indikovali tři pacienty k transplantaci jater. Dva pacienti byli úspěšně transplantováni, bez rekurence virové hepatitidy E v transplantovaných játrech. Jeden pacient zemřel na čekací listině, neboť stav se komplikoval septickým stavem.

Závěr: u pacientů s chronickým jaterním onemocněním může akutní hepatitida E vést až ke smrti pacienta. Akutní virová hepatitida E je možnou indikací k transplantaci jater u pacientů s akutním selháním na chronickém selhání jater. Mortalita osob s alkoholovou jaterní cirhózou při akutní infekci HEV je 60–70 %. u pacientů po orgánových transplantacích při vzestupu jaterních testů je třeba myslet na virovou hepatitidu E. K ověření diagnózy je třeba detekovat HEV RNA, neboť přítomnost protilátek anti-HEV je jen asi u 30 % pacientů.

STUDIUM BIOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ DEGRADAČNÍCH PRODUKTŮ BILIRUBINU VZNIKAJÍCÍCH PŘI FOTOTERAPII NOVOROZENECKÉ ŽLOUTENKY

Dvořák A¹, Capková N¹, Pospíšilová K³, Vrzačková P⁴, Valášková P⁴, Vítek L^{1,2}

¹Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN; ²IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha; ³Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Praha; ⁴Oddělení Biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

Úvod: Léčebným opatřením při závažné novorozenecké žloutence je fototerapie (PT) modrozeleným světlem (420–490 nm), během níž je bilirubin (BR) konvertován na izomery a oxidační produkty, které postrádají původní vodíkové můstky snižující polaritu a mohou tak být snáze vyloučeny močí i žlučí. Přestože se jedná o efektivní způsob snižující systémové koncentrace BR, může tuto terapii doprovázet řada negativních vedlejších efektů, mimo jiné vyšší změny krevního obrazu, riziko vzniku alergií či astmatu, cukrovky nebo dokonce některých nádorových onemocnění, překvapivě je i vyšší mortalita novorozenců s velmi nízkou porodní vahou. Cílem naší práce bylo studium fyzikálně-chemických vlastností lumirubinu (LR), hlavního fotodegradačního produktu BR, které by mohly ozřejmit popsané klinické důsledky PT.

Metody: Byla měřena stabilita a degradace LR pomocí LC-MS TripleQuad (SRM pro LR i BR) v médiu a PBS v prostředí pro inkubaci tkáňových kultur, a to v hypoxii (1 % O₂) i v normoxii (21 % O₂). Degradace byla ověřena měřením absorbance LR v PBS, kde bylo zároveň měřeno spektrum degradačních produktů LR (280 – 500 nm). Byla stanovena dynamika transportu LR z extracelulárního prostoru (média) do intracelulárního kompartmentu. Dále byla fluorescenční metodou (TEAC) analyzována antioxidační kapacita LR v lidském séru a v roztocích albuminu, viabilita buněk lidského hepatoblastomu HepG2 a zdravých plicních fibroblastů MRC5 po ovlivnění LR a BR (MTT test, CellGlo) a dále intracelulární produkce mitochondriálního superoxidu průtokovou cytometrií (FL1 FITC, s využitím fluorescenčního indikátoru MitoSOX).

Výsledky: Poločas rozpadu LR v in vitro podmínkách byl 3 hodiny v normoxii a 6 hodin v hypoxii. Během 24 hodin klesla v normoxii absorbance roztoku LR o 50 % a absorpční maximum se posunulo z 432 nm na 366 nm. Na základě toho byla identifikována řada degradačních produktů pomocí scan analýzy v MS detektoru, kde byly nejhodnější zastoupeny mateřské ionty od m/z 202 do m/z 453, což odpovídá zejména mono-, di- a tripyrolům. LR měl stejnou antioxidační kapacitu jako BR a 2x vyšší kapacitu než analog vitamínu E Trolox. Již po dvou hodinách po ovlivnění buněk LR došlo k významnému nárůstu jeho intracelulární koncentrace. Na buněčných liniích se po přidání LR nezměnila jejich viabilita, u BR viabilita negativně korelovala s koncentrací.

Závěr: Rychlá degradace LR je patrně způsobena jeho samotnou oxidací, která může stát za jeho antioxidačními vlastnostmi. Jeho silný antioxidační potenciál může významně měnit redoxní stav buňky a v konečném důsledku vést k indukci prozánětlivého stavu i ovlivnění metabolismu.

Práce byla podpořena granty GAČR No. 18-12477S a AZV NV18-07-00342, prezentace výsledků studie na konferenci Heme Oxygenase 2018 v jihokorejském Soulu byla umožněna Nadačním fondem České hepatologické společnosti.

ÚLOHA LIPOFAGIE V PATOGENEZI NEALKOHOLOVÉ TUKOVÉ CHOROBY JATER

Erhartová D, Špičák J, Trunečka P

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Úvod: Nealkoholová tuková choroba jater je v západních zemích závažným klinickým problémem, jehož klíčovým patofyziologickým korelátem je akumulace tuků v hepatocytech. Vedle již etablovaných biochemických drah lipolýzy a lipogeneze se v poslední době ukazuje, že jedním ze zásadních protektivních faktorů v rozvoji ztukovatění jater je i lipofagie, tj. schopnost buněk transportovat tukové kapénky autofagocytární drahou k degradaci v endosomech. Konkrétní způsob, jakým autofagická dráha rozpoznává tukové kapénky v hepatocytech není znám.

Cíl: Cílem našeho projektu bylo zavést metodiku ke studiu mechanismů lipofagie, tak abychom následně mohli objasnit způsob rozpoznávání tukových kapének autofagocytární drahou se záměrem identifikovat signální dráhy, které by se v budoucnu mohly stát terapeutickým cílem.

Metody: k vytvoření knock-outních buněčných linií jsme využili metodu CRISPR/Cas9, a ke klonovacím experimentům jsme použili metodu dle Gibsona. Varianty studovaných proteinů jsme vytvořili pomocí místně-specifické mutagenese. Ke kvantifikaci tukových kapének v hepatocytech jsme vyzkoušeli kolorimetrické metody a porovnali je se značením lipofilním barvivem BODIPY detekovatelným pomocí konfokální mikroskopie anebo pomocí průtokové cytometrie. Za účelem kolokalizace tukových kapének s regulátory autofagické dráhy jsme zaváděli imunohistochemické barvení pomocí protilátek proti proteinům membrány tukových kapének. Také jsme zaváděli reporterové linie lidských hepatocytů Huh7, které konstitutivně exprimují autofagocytární protein LC3 ve fúzi s fluorescenčním proteinem GFP.

Výsledky: Pomocí standardních molekulárně-genetických technik jsme vytvořili buněčné linie postrádající zástupce očekávaných regulátorů lipofagie. Provedli jsme také in vitro mutagenesi za účelem vyřazení katalytické aktivity nebo schopnosti interagovat s fosfolipidovými membránami, a tyto varianty jsme zainkorporovali do lentivirových plasmidů k expresi in vitro nebo do AAV plasmidů

k expresi in vivo. Z hlediska kvantifikace tukových kapének prokázala největší spolehlivost kolorimetrická detekce, ve srovnání s detekcí pomocí konfokální mikroskopie či průtokové cytometrie, které byly zatíženy významnou variabilitou a obtížnou reprodukcibilitou. Ze studovaných markerů fosfolipidové membrány tukových kapének se nejvíce osvědčil perilipin-2, který se nám podařilo úspěšně detekovat v Huh7 hepatocytárních liniích, myších játrech a explantátu lidských jater. Pomocí konfokální mikroskopie jsme prokázali kolokalizaci proteinu perilipin-2 s autofagickým proteinem LC3, který byl endogenně označen fluorescenčním proteinem GFP. Závěr: Úspěšně se nám podařilo zavést metodiku ke studiu mechanismů lipofagie na in vitro a in vivo úrovni. Předpokládáme, že se nám za použití těchto technik podaří objasnit způsob, jakým jsou v autofagocytární dráze rozpoznávány tukové kapénky k degradaci. Očekáváme, že výsledky tohoto projektu napomohou k nalezení nových mechanismů rozvoje steatózy u alkoholové a nealkoholové choroby jater.

VLIV DIETY ZÁPADNÍHO STYLU NA ENERGETICKÝ METABOLISMUS JATER MYŠÍ

Staňková P¹, Kučera O¹, Nožičková K¹, Peterová E², Podhola M³, Červinková Z¹

¹Ústav fyziologie; ²Ústav lékařské biochemie; ³Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

Úvod a cíle: Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD) představujeaterní manifestaci metabolického syndromu a je úzce spjata s nezdravými stravovacími návyky, obezitou a inzulínovou rezistencí. NAFLD je dnes nejčastějším chronickým onemocněním jater a zahrnuje širokou škálu jaterních změn od prosté steatózy, přes steatohepatitidu (NASH), po fibrózu, cirhózu a karcinom jater. Změny mitochondriálních funkcí hrají v patogenезi a progresi NAFLD významnou roli. Mechanismus progresse onemocnění však není doposud zcela objasněn. Cílem práce bylo popsat vliv diety západního stylu (WD), bohaté na nasycené tuky a jednoduché cukry, na energetický metabolismus jater.

Metody: Pokusy byly provedeny na myších samcích kmene C57Bl/6J krmených po dobu 24 týdnů ad libitum kontrolní dietou (CD, PicoLab RD 20, LabDiet), nebo dietou západního stylu (WD, AIN-76A WD, TestDiet) s přidavkem glukózo-fruktózového sirupu. Na konci pokusu jsme hodnotili antropometrické parametry a biochemii séra (VetScan, Mammalian liver profile), v játrech byla hodnocena histologie (Hematoxylin-Eosin, Sirius red), množství tuků (TAG, cholesterol), prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF- α ; ELISA), ukazatele oxidačního stresu (malondialdehyd, glutathion, produkce ROS; Tecan Infinite M200), genová (RT-PCR) a proteinová (Western blot) exprese metabolických enzymů, apoptotických a fibrotických ukazatelů. Mitochondriální respirace byla měřena v jaterním homogenátu pomocí vysokoúčinné respirometrie (OROBOROS Oxygraph-2k) s využitím referenčních protokolů. Aktivita sukcinátdehydrogenázy (SDH) byla stanovena spektrofotometricky.

Výsledky a závěry: Hmotnost myší krmených WD dietou byla významně vyšší, stejně jako absolutní a relativní hmotnost jater a množství tukové tkáně. Dieta západního stylu navodila smíšenou steatózu jater spojenou s mírným zánětem a fibrózou, což bylo potvrzeno histologicky, hodnotami prozánětlivých cytokinů a množstvím jaterních TAG a cholesterolu. Nejistili jsme známky oxidačního poškození. WD dieta indukovala snížení respirace aktivované sukcinátem a to jak v přítomnosti ADP (OXPHOS-stav), tak v přítomnosti rozpřahovače (ET-stav). Aktivita sukcinátdehydrogenázy byla rovněž snížena. Respirace NADH dependentních substrátů, mastných kyselin, maximální kapacita oxidační fosforylace a dýchacího řetězce nebyla významně ovlivněna. Sukcinátdehydrogenáza představuje přímé spojení dýchacího řetězce a Krebsova cyklu. Snížená aktivita SDH může vést k akumulaci sukcinátu. Kromě své metabolické role je sukcinát nově považován za signální molekulu významnou v indukci zánětu a nádorové transformace – onkometabolit.

Podpořeno programem UK Progres Q40/02 a Inter-Cost LTC17044.

MOHOU INHIBITORY PANNEXINU-1 OVLIVNIT PROGRESI NEALKOHOLOVÉ STEATOHEPATITIDY U MYŠÍ?

Kučera O¹, Staňková P¹, Peterová E², Lotková H¹, Podhola M³, Červinková Z¹

¹Ústav fyziologie; ²Ústav lékařské biochemie; ³Fingerlandův ústav patologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

Pro přechod prostého ztukovatění jater do steatohepatitidy (NASH) je charakteristická aktivace zánětu a fibrogenезe. V patogenезi zánětu i fibrogenезe hraje významnou roli purinergní signalizace (ATP). Zdrojem této signalizace může být ATP uvolňované přímo z hepatocytů membránovým kanálem pannexinem-1. Cílem této práce bylo porovnat účinek dvou inhibitorů pannexinu-1 na progresi NASH na myším modelu.

Pokus byl proveden na myších (samci, C57Bl/6), které byly krmeny ad libitum standardní laboratorní dietou a vodou, resp. dietou západního stylu (WD) a glukózo-fruktózovým sirupem po dobu 24 týdnů. V posledních 3 týdnech krmení jim bylo 3x/týden intraperitoneálně podáno vehikulum, peptidový inhibitor pannexinu-1 (10PanX1, 10 mg/kg), resp. tenofovir (75 mg/kg). Na konci pokusu byl hodnocen antropometrické parametry, odebrána plazma na biochemická vyšetření a v játrech byl hodnocen obsah lipidů, redukovaného glutathionu (GSH) a prozánětlivých cytokinů (TNF, IL-6). Byly odebrány vzorky na histopatologické vyšetření (H+E, Sirius red) a RT-PCR (expres genu pro pannexin-1 a uncoupling protein-2, geny regulující apoptózu a fibrogenезi). U myší došlo podáváním WD k indukci smíšené jaterní steatózy pouze s mírným stupněm lobulárního zánětu a mírnou perisinu-

soidální fibrózou a ke zvýšení plazmatické aktivity ALT. V játrech došlo k poklesu obsahu GSH a nárůstu TNF a IL-6. u myši na WD došlo ke zvýšení exprese proapoptotických (Bax, p53, p21), antiapoptotických (Bcl-2), profibrogenních (TGF- β , TIMP-1) genů i genů pro pannexin-1 a uncoupling protein-2. Podávání inhibitorů pannexinu-1 nevedlo k signifikantním změnám v jaterní histologii, aktivitě ALT, v jaterním obsahu lipidů, GSH, ani prozánětlivých cytokinů. Nicméně tenofovir, oproti 10PanX1, významněji snižoval expresi genu pro pannexin-1, profibrogenních a proapoptotických genů.

Podávání diety západního stylu myším po dobu 24 týdnů vedlo k navození NASH mírného stupně. K dosažení pokročilejších stádií NASH bude potřeba prodloužit dobu podávání diety. Ani jeden z použitých inhibitorů pannexinu-1 nevedl po 3týdenním podávání ke zmírnění histologického nálezu, ani biochemických parametrů, nicméně podávání tenofoviru vedlo ke snížení exprese pannexinu-1, proapoptotických a profibrogenních genů. K dosažení účinku tenofoviru i na biochemické a histologické úrovni bude pravděpodobně potřeba zvýšit dávku a dobu podávání tenofoviru.

Podpořeno programem UK Progres Q40/02 a Inter-Cost LTC17044.

SPOLEHLIVOST ENZYMATICKÉ METODY K CELKOVÉMU STANOVENÍ ŽLUČOVÝCH KYSELIN

Žižalová K, Vítek L, Leníček M

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK v Praze

Úvod: Enzymatická metoda ke stanovení celkových žlučových kyselin s využitím 3 α -hydroxysteroid dehydrogenasy se v rutinních provozech používá řadu desetiletí. Už v prvních publikacích popisujících tuto metodu se však autoři pozastavují nad odlišnou účinností enzymu pro čtyři majoritní lidské žlučové kyseliny. Data pro jejich konjugáty či ostatní žlučové kyseliny však dosud chyběla. Cílem naší práce tak bylo zmapovat, nakolik může být hodnota při měření celkových žlučových zkreslená.

Metody: Komerčně dostupné standardy jednotlivých žlučových kyselin (celkem 23, majoritní lidské včetně jejich konjugátů, některé minoritní a část myších) jsme ve třech koncentracích (20, 50 a 100 μ M) homogenizovali s fetálním bovinním sérem jako matricí. S takto připravenými vzorky jsme dále postupovali dle pokynů výrobce kitu k měření celkových žlučových kyselin (Bile acid: kit, Trinity Biotech) a získané koncentrace jsme pak porovnávali s očekávanými. Pro ilustraci nakolik mohou být změřené hodnoty zkreslené, jsme u cholestatického potkaního séra (u kterého se dá předpokládat výrazně abnormální spektrum) změřili celkové žlučové kyseliny jak enzymatickým kitem, tak pomocí LC-MS/MS.

Výsledky: Jednotlivé žlučové kyseliny dávají po reakci s 3 α -hydroxysteroid dehydrogenasou výrazně odlišné odezvy. Rozdíl mezi „nejlépe“ reagující kyselinou glykocholovou a „nejhůře“ reagující kyselinou α -muricholovou je více než čtyřnásobný. Vliv na průběh reakce má konjugace, která snižuje účinnost enzymu nezávisle na tom, zda se jedná o konjugaci s taurinem či glycinem. Vliv struktury samotné žlučové kyseliny je také značný, žádnému obecnému pravidlu však pravděpodobně nepodléhá. Analýza potkaního cholestatického séra potvrdila, že při enzymatickém stanovení může docházet ke značnému zkreslení. Výsledky naměřené touto metodou byly oproti reálným hodnotám (změřených pomocí LC-MS/MS) zhruba třetinové.

Závěr: Enzymatická metoda (od výrobce kalibrovaná na kyselinu glykocholovou) je pro rutinní analýzu lidských vzorků s převahou této kyseliny plně dostačující. V případě vzorků s abnormálním spektrem žlučových kyselin, jako jsou potkaní či myši, výrazně cholestatické vzorky či vzorky obsahující nezanedbatelné množství exogenních žlučových kyselin, však můžeme získat značně zkreslené výsledky. V takových případech je nutné metodu buď překalibrovat, pokud ve vzorcích známe majoritní žlučovou kyselinu, či provést měření na LC-MS.

Práce byla podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze projekt č. 58217 a NADAČNÍM FONDEM České hepatologické společnosti

TRANSPLANTACE JATER PRO PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZU V IKEM: VÝSLEDKY 1995–2018

Fraňková S, Trunečka P, Merta D, Kieslichová E, Froněk J, Špičák J, Šperl J

Institút klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Primární biliární cholangitida (PBC) je chronické, imunologicky podmíněné jaterní onemocnění, které ve svém dlouhodobém průběhu vede k destrukci malých žlučovýchodů, cholestáze a progresivní fibróze jater včetně možnosti chronického jaterního selhání. Transplantace jater (LTx) představuje konečnou léčbu PBC u pacientů, kteří dospějí do stadia jaterního selhání i přes podávanou léčbu medikamentózní. Cílem naší práce bylo zhodnotit výsledky LTx pro PBC v IKEM v období let 1995–2018.

Metody: V letech 1995–2018 podstoupilo v IKEM LTx celkem 1728 pacientů, pro PBC 93 pacientů (84 žen a 9 mužů, 5,3 %). Data byla získána z ambulantních a hospitalizačních záznamů.

Výsledky: Medián věku v době LTx byl 56 let (34–71), muži byli v době transplantace signifikantně starší než ženy (61 vs. 54 let, $p = 0,01$). U naprosté většiny nemocných představovalo indikaci k transplantaci chronické selhání jater (92 %), u 5 % nemocných byl indikací k LTx prurit, u 3 % pak hepatocelulární karcinom. Medián MELD skóre a Child-Pughova skóre při zařazení byl 19 (6–25), resp. 9 (5–13) bodů. 14 % pacientů mělo overlap syndrom s autoimunní hepatitidou, který však nevedl k transplantaci

v nižším věku (56 let v obou skupinách). u padesáti pacientů (54 %) jsme biopticky verifikovali rekurenci PBC v jaterním štěpu, medián doby do průkazu rekurence byl 3 roky. Dvě pacientky podstoupily retransplantaci z důvodu dysfunkce štěpu na podkladě rekurence PBC. Pětileté přežití bylo 96%, desetileté pak 87%. Počty pacientů, kteří byli pro PBC transplantováni, klesaly v průběhu času a počet pacientů transplantovaných pro PBC z celkového počtu LTx byl signifikantně nižší ve druhé polovině hodnoceného období (1995–2006, 48/494 pacientů vs. 2007–2018, 45/1234 pacientů, $p < 0,001$).

Závěr: Se zavedením léčby kyselinou ursodeoxycholovou je patrný pokles počtu pacientů s PBC, kteří vyvinou jaterní selhání a vyžadují LTx. Přesto však LTx zůstává jedinou možnou léčbou pro pacienty s jaterním selháním a má excelentní dlouhodobé výsledky. Onemocnění může rekurovat v jaterním štěpu, ale ztráta štěpu z tohoto důvodu je vzácná.

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PO TRANSPLANTACI JATER – NAŠE ZKUŠENOSTI

Drápalová V, Husová L, Mejzlík V, Němec P, Vévodová V
Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Úvod: Nádorová onemocnění představují pozdní komplikaci transplantace jater. Riziko vzniku malignity u transplantovaných nemocných je 2x–4x vyšší než ve skupině netransplantovaných osob stejného věku a pohlaví. Nádory po transplantaci orgánu mohou vzniknout de novo nebo může dojít k rekurenci základního onemocnění, ve výjimečných případech i k přenosu nádorového onemocnění od dárce. Tumory bývají po transplantaci agresivnější a vyskytují se v mladším věku. V literatuře se uvádí, že až 30 % úmrtí za deset let po transplantaci jater je zapříčiněno nádorovým onemocněním a de novo nádory jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných přežívajících alespoň jeden rok po transplantaci jater. Rizikovým faktorem v rozvoji malignity po transplantaci jater je dlouhodobá imunosupresivní léčba, chronické nadužívání alkoholu v době před transplantací, předchozí virové infekce (zejména virus hepatitidy B a C, EBV), časté rejekční epizody, a v neposlední řadě také věk v době transplantace či pozitivní rodinná anamnéza.

Metodika: Na našem pracovišti CKTCH (Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie) v Brně bylo od r. 1983 provedeno 753 transplantací jater. Do našeho souboru bylo zařazeno 595 nemocných, kteří přežili více než 1 rok od transplantace jater a byli na našem pracovišti pravidelně sledováni. V tomto souboru jsme retrospektivně hodnotili četnost výskytu nádorového onemocnění, druh nádoru, dobu vzniku nádoru od transplantace.

Výsledky: Mezi nejčastěji se vyskytující nádory po transplantaci jater patří nádory kůže a lymfoproliferativní onemocnění. Ve sledovaném souboru byly kožní nádory diagnostikovány u 32 nemocných (5,4 %), lymfoproliferativní onemocnění u 21 pacientů (3,5 %). Dále se ve vysokém procentu rozvinuly nádory zažívacího traktu (22 nemocných, 3,7 %) a v menším počtu to byly například nádory orofaryngu, ledviny, plic.

Závěr: u pacientů po transplantaci je zcela zásadní pravidelný onkologický screening, po nádorovém onemocnění musíme aktivně pátrat a edukovat nemocné. Riziko vzniku nádorového onemocnění se zvyšuje s délkou imunosuprese, proto je naším cílem minimalizovat dávku imunosupresivní léčby. Vzhledem k vysokému výskytu hepatocelulárního karcinomu v jaterním explátnu jako incidentalomu, je významné také pravidelné sledování nemocných s jaterní cirhózou již v předtransplantačním období.

TĚHOTENSTVÍ PO TRANSPLANTACI JATER

Mazanková M, Chmelová K, Cindr J, Trunečka P, Špičák J, Šperl J, Fraňková S
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Chronické selhání jater je u žen pravidelně provázeno malnutricí a amenoreou s následnou infertilitou. Transplantace jater (LTx) představuje jediné kauzální řešení dysfunkce jater umožňující obnovení gonadální funkce i fertility. Vzhledem ke zvyšujícímu se počtu LTx celosvětově je těhotenství po LTx obvyklé, nicméně jednotná doporučení pro sledování a léčbu v graviditě po LTx dosud chybí. Cílem naší práce bylo popsat průběh těhotenství a jeho komplikace, zdraví matky i plodu a funkci jaterního štěpu u patientek po LTx.

Charakteristika souboru: Retrospektivně jsme zhodnotili celkem 565 žen, které podstoupily LTx v IKEM od 11/1994 do 3/2017. Ve fertilním věku v době LTx věku (7–44 let) bylo 175/565 žen. Zaznamenáno bylo 49 gravidit po LTx u 23/175 žen. Indikací LTx bylo chronické selhání jater u 16/23 žen a akutní selhání jater u 7/23 žen. Cyklosporin a byl základním imunosupresivem během 12/49 gravidit a takrolimus během 35/49 gravidit. Jedna pacientka byla převedena během gravidity z cyklosporinu a na takrolimus pro těžkou rejekci štěpu.

Výsledky: Porodem živého plodu skončilo 33/49 gravidit. Spontánním abortem skončilo 13/49 gravidit a 3/49 umělým přerušením těhotenství (pro vysokého rizika poškození plodu ve 2 případech a jednou na přání matky). 26/33 gravidit, které skončily porodem živého plodu, proběhlo zcela nekomplikovaně. Zaznamenáno bylo 7 závažných komplikací v graviditě u 6 matek (3/7 těhotenská hypertenze, 2/7 preeklampsie, 1/7 ataka těžké jaterní encefalopatie po zavedení TIPS pro rekurenci Budd-Chiariho syndromu a 1/7 těžká rejekce štěpu. 6/33 živých plodů se narodilo předčasně, komplikací měl jen jeden v podobě krvácení do mozkových komor s následnou dětskou mozkovou obrnou a kvadruplegií.

Závěr: Naplnění mateřství významně přispívá ke spokojenosti a kvalitě života žen po LTx. Naše výsledky ukazují, že těhotenství po LTx je bezpečné pro matku i dítě. K zabránění komplikací je ale nutné pečlivé sledování gravidních žen i mezioborová spolupráce.

NEINVAZIVNÍ ODHAD PORTOHEPATÁLNÍHO GRADIENTU U KANDIDÁTŮ TRANSPLANTACE JATER

Šenkeříková R¹, Mazanko M¹, Gottfriedová H¹, Kováč J¹, Fraňková S¹, Jirsa M¹, Lunova M¹, Urbánek P², Šperl J¹

¹Institut klinické a experimentální medicíny, Praha; ²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

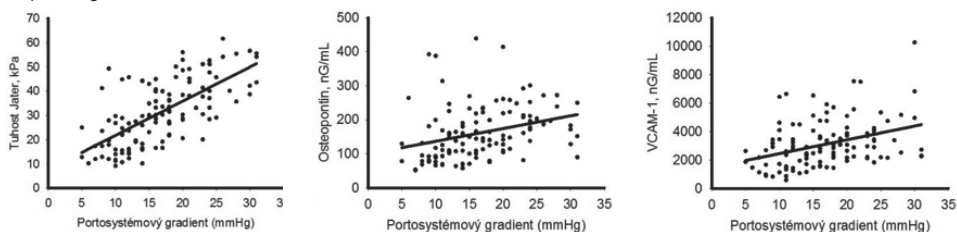
Úvod: Klinicky významná portální hypertenze je definovaná portohepatálním či portosystémovým gradientem (HPVG) nad 10 mm Hg, pacienti s HPVG nad 12 mm Hg mají vysoké riziko variceálního krvácení a nad 16 mm Hg vysokou mortalitu. Přímé měření HPVG katetrizací jaterních žil je výkon jednoduchý, ale invazivní. Odhad hodnoty HPVG na základě neinvasivního měření tuhosti jater nebo z koncentrace sérových markerů fibrózy jater a portální hypertenze nebyl dosud dostatečně spolehlivý, zejména v oblasti hodnot HPVG nad 10 mm Hg. Předpokládali jsme, že u klinicky stabilizovaných pacientů s pokročilou jaterní cirhózou bude možno získat korelaci mezi tuhostí jater či sérovými markery a HPVG v širším rozsahu hodnot, která však nemusí být lineární.

Metody: u souboru 119 pacientů s jaterní cirhózou (81 mužů a 38 žen, průměrný věk $58,2 \pm 11,5$ roků) jsme v rozmezí 1 týdne provedli přímé měření HPVG katetrizací jaterních žil a měření tuhosti jater metodou 2D shear-wave elastografie (SWE) pomocí přístroje Aixplorer Multiwave (Supersonic Imagine, Francie) a odběr krve k vyšetření sérových markerů (osteopontin, VCAM-1, IL-6, TNF-alfa, IL-1ra/IL-1F3 a ELF skóre). Do souboru bylo zařazeno 107 kandidátů transplantace jater (etiologie cirhózy 44x alkoholická, 23x virová, 20x cholestatická, 11x non-alkoholická steatohepatitida, 11x autoimunní, 11x kryptogenní a 2x Wilsonova choroba) a 12 pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou po úspěšné léčbě HCV infekce.

Výsledky: Získané hodnoty tuhosti jater se pohybovaly v rozmezí 9 až 62 kPa a hodnoty HPVG v rozmezí 6 až 32 mm Hg. Obě veličiny vykazovaly těsnou lineární korelaci v celém rozsahu získaných hodnot ($R = 0,674$, $p = 2 \times 10^{-6}$). Ze sérových markerů nejlépe korelovaly s HPVG koncentrace osteopontinu ($R=0,415$, $4,03 \times 10^{-6}$) a VCAM-1 ($R=0,383$, $p=2,47 \times 10^{-5}$). Plochy pod ROC křivkou pro cut-off hodnotu HPVG 16 mm Hg byly 0,83 pro tuhost jater, 0,70 pro osteopontin a 0,71 pro VCAM-1.

Závěr: Tuhost jater je nejspolehlivějším neinvasivním prediktorem HPVG, avšak sérové koncentrace osteopontinu a VCAM-1 se ukazují být relativně spolehlivými prediktory i vysokých hodnot HPVG.

Podpořeno grantem AZV ČR 16-27546A.



AKUTNÍ HEPATITIDA E JAKO PŘÍČINA AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER NASEDÁJÍCÍHO NA CHRONICKÉ

Chmelová K, Fraňková S, Šperl J

Klinika hepatogastroenterologie, Institut Klinické a Experimentální Medicíny, Praha

Úvod: Virus hepatitidy E (HEV) je nejčastější příčinou akutní virové hepatitidy celosvětově, zejména v jihovýchodní Asii a v Africe. Akutní hepatitida E je většinou nekomplikované onemocnění, které nepřechází do chronicity a jaterní funkce se upravují ad integrum, život ohrožující může být u těhotných žen nebo u imunokompromitovaných pacientů. Stejně tak může způsobit i náhlé a závažné zhoršení preexistujícího jaterního onemocnění s velmi vysokou 3měsíční mortalitou, tedy akutní selhání jater nasedající na chronické (ACLF). Zatímco v Asii akutní HEV způsobuje 21 % všech ACLF (4–72 %) s mediánem mortality 34 %, tak v Evropě a USA se jedná spíše o raritní příčinu. Doporučení pro léčbu HEV infekce v případech ACLF dosud nebyla vytvořena.

Metody: Retrospektivně jsme zhodnotili soubor pacientů, kteří byli na Klinice hepatogastroenterologie a Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM hospitalizováni pro ACLF v letech 2014–2019. Celkem bylo zhodnoceno 40 pacientů, z toho 22 mužů a 18 žen.

Výsledky: u 6/40 pacientů byla příčinou ACLF akutní hepatitida E (5 mužů, 1 žena). Průměrný věk pacientů byl 62,3 let. Diagnóza HEV byla stanovena v pěti případech kvantitativně pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v séru. V jednom případě pak byla stanovena pomocí anti-HEV IgM a IgG a PCR ve stolici. Chronické onemocnění jater bylo u 2/6 pacientů na podkladě non-alkoholické steatohepatitidy (NASH) a u 4/6 pacientů na podkladě alkoholového poškození (ALD). Léčba všech pacientů byla převážně podpůrná, pouze u 2 pacientů byl po dobu 2 týdnů podáván ribavirin. V jednom případě byla léčba ribavirinem ukončena pro progresi anémie, v druhém případě při transplantaci jater (LTx). Celkem byli pro ACLF při HEV transplantováni 3/6 pacientů, 2/6 pacientů byli k LTx kontraindikováni z důvodu infekce a závažných interních komorbidit a zemřeli. Pouze v jednom případě došlo ke spontánní reparaci jaterních funkcí a LTx nebyla nutná.

Závěr: Akutní hepatitida E je méně obvyklou příčinou ACLF, která má ale závažný průběh a velmi vysokou mortalitu. Studie na evropské populaci nebyly dosud provedeny, stejně tak nebyl zhodnocen efekt ribavirinu na případné snížení mortality a jejich provedení v budoucnu by bylo přínosné.

LIPIDOVÝ PROFIL PACIENTA SO STEATÓZOU PEČENE

Kupčová V, Piteková B, Uhlíková E, Bulas J, Ďurfinová M, Turecký L

Lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovensko

Úvod do problematiky: Pečeň je orgán významne zasahujúci do metabolizmu lipidov a lipoproteínov. Je miestom syntézy apolipoproteínov, lipoproteínov VLDL a HDL ako aj cholesterolu a fosfolipidov. V pečeni sa katabolizujú remnanty chylomikrónov i IDL. Je teda pochopiteľné, že poškodenie funkcie pečene je sprevádzané zmenou spektra plazmatických lipoproteínov. Zmeny v spektre plazmatických lipoproteínov predstavujú aj dôležitý rizikový faktor pre rozvoj aterosklerózy a vznik závažných kardiovaskulárnych komplikácií.

Cieľ práce: posúdiť zmeny v spektre lipoproteínov krvnej plazmy a zhodnotiť prítomnosť kardiovaskulárneho rizika v skupine pacientov so steatózou pečene.

Súbor pacientov: vyšetrowanú skupinu pacientov tvorilo 66 jedincov so steatózou pečene (32 žien a 34 mužov). Kontrolný súbor tvorilo 20 jedincov bez zjavného klinického ochorenia.

Vyšetrowané biochemické parametre: vyšetrowali sme základné parametre lipidového metabolizmu – celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly, apoproteín A1 a apoproteín B. Vypočítavali sme aj lipoproteínové indexy ako LDL/HDL, celkový cholesterol/HDL-cholesterol, celkový cholesterol/LDL-cholesterol, apoB/apoA a aterogénny index plazmy (AIP = $\log \text{TGL/HDL-C}$).

Výsledky: vyšetrowané lipidové parametre vykazovali zmeny v skupine pacientov so steatózou pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou. Hladina celkového cholesterolu a triacylglycerolov bola signifikantne zvýšená (5,14 mmol/l vs. 4,48 mmol/l, TGL: 1,85 mmol/l vs 0,86 mmol/l). Sérová koncentrácia HDL-cholesterolu a apoproteínu A bola u pacientov so steatózou pečene znížená (HDL: 1,12 mmol/l vs. 1,30 mmol/l, apoA: 1,74 g/l vs. 2,0 g/l). Hladina LDL-cholesterolu bola v skupine pacientov so steatózou pečene vyššia ako v kontrolnej skupine (3,18 mmol/l vs. 2,74 mmol/l). Vyhodnotenie aterogénneho indexu plazmy ukázalo bežné riziko kardiovaskulárnych komplikácií u 31 pacientov, stredne vysoké riziko u 9 pacientov a zvýšené riziko u 26 pacientov so steatózou pečene. Zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení je teda prítomné až u 60% pacientov so steatózou pečene.

Záver: vyšetrenie lipidových parametrov a lipoproteínových indexov ukázalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení u značnej časti pacientov so steatózou pečene a je teda potrebné pamätať na to pri starostlivosti o týchto pacientov.

Práca bola podporená grantovou agentúrou MŠ SR v rámci grantov VEGA 1/0826/18 a VEGA 1/0807/18

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE A METABOLICKÝ SYNDRÓM V KONTEXTE S RIZIKOVÝMI FAKTORMI

Kupčová V, Turecký L, Fedelešová M, Piteková B, Bulas J, Belan V

Lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovensko

Úvod do problematiky: Nealkoholová tuková choroba pečene (NATChP) a metabolický syndróm (MS) sú úzko späté civilizačné ochorenia, ktorých incidencia celosvetovo neustále stúpa. Sú spojené so zvýšenou mortalitou a morbiditou asociovanou s kardiovaskulárnymi a metabolickými ochoreniami. Približne štvrtina pacientov s NATChP prejde do pokročilých ireverzibilných štádií steatohepatitídy a fibrózy, ktoré môžu finálne vyústiť do hepatálnej cirhózy, niekedy aj do hepatocelulárneho karcinómu.

Cieľ práce: V práci sme sa snažili poukázať na prepojenie rizikových faktorov oboch ochorení, zistiť ich prítomnosť v sledovanom súbore a novelizovať diagnostické postupy použitím doplnujúcich skupín testov a skórovacích systémov.

Súbor pacientov: Súbor pozostával zo 103 osôb, z toho 23 jedincov bolo bez hepatopatie a 80 pacientov s hepatopatiou. Pacienti s hepatopatiou boli rozdelení do podskupín nealkoholová steatóza pečene (NSP) a nealkoholová steatohepatitída (NASH); súčasne sme vyčlenili skupinu 51 pacientov s MS. U všetkých osôb sme realizovali široké spektrum laboratórnych a klinických vyšetrení. U každého člena súboru sme vyšetrowali krvný tlak, zisťovali obvod pásu, telesnú hmotnosť, výšku a následne sme vypočítali BMI. Pacienti mali vykonané ultrasonografické vyšetrenie pečene a vyšetrenie tranzientnou elastografiou.

V jednotlivých podskupinách sme určili štatistickú významnosť rizikových faktorov – abdominálna obezita, hyperglykémia, aterogénna dyslipidémia a hypertenzia. V celom súbore sme stanovili steatotický index (FLI) a fibrotické indexy (APRI, NAFLD skóre fibrózy, FIB-4), index inzulínovej rezistencie (HOMA) a zhodnotili sme ich štatistickú významnosť a korelácie v jednotlivých skupinách a podskupinách.

Vyšetrowané parametre: vyšetrowali sme krvný obraz (počet leukocytov, erytrocytov, hemoglobín, hematokrit, stredný objem erytrocytov, počet trombocytov), hemokoagulačné vyšetrenie (Quick, INR, aPTT, fibrinogén), biochemické vyšetrenie – AST, ALT, GMT, ALP, cholinesteráza, bilirubín, glykémia, (v indikovaných prípadoch aj oGTT), Na, K, albumín, celkové bielkoviny, kreatinín, urea, kyselina močová, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly, apoproteín A1 a apoproteín B, ďalej haptoglobín, alfa-2 makroglobulín, inzulín, glykovaný hemoglobín, železo, feritín, CRP, IL-6.

Výsledky: Potvrdili sme celkovo vysoký výskyt MS u pacientov s NAtChP (63,7 %), čo u pacientov v podskupine s NSP predstavovalo 70,8 % a u pacientov v podskupine s NASH 100%. Z nášho sledovania sme zistili: U pacientov s NSP sú najviac rizikovými komponentami MS: obezita ($p \leq 0,000$), hyperglykémia ($p \leq 0,031$), hypertriacylglycerolémia ($p \leq 0,021$), u pacientov s NASH hyperglykémia ($p \leq 0,027$) a nízka hladina HDL cholesterolu ($p \leq 0,040$). FLI index charakterizujúci prítomnosť steatózy, ako aj všetky hodnotené fibrotické indexy vykázali štatistickú významnosť v oboch príslušných podskupinách ($p \leq 0,000$). FLI pri cut-off 70 preukázal 84 % senzitivitu pre prítomnosť steatózy pečene. HOMA index vykazoval v podskupine s MS vysokú štatistickú významnosť ($p \leq 0,000$), významný bol aj pri celkovom hodnotení NAtChP ($p \leq 0,000$).

Záver: Najčastejším rizikovým faktorom v sledovanom súbore bola abdominálna obezita. Na druhej strane hyperglykémia predstavuje najrizikovejší parameter pre rozvoj MS. FLI je dostatočne senzitívnym indexom pre zistenie steatózy. APRI, NAFLD skóre fibrózy a FIB-4 sú vhodnými indexami na vyhodnotenie vývoja fibrózy u pacientov s NASH, ako aj u pacientov s MS. Je potrebné zdôrazniť, že u pacientov s NAtChP a MS je diagnosticky aj prognosticky významné stanovenie HOMA. Pri diagnostickom postupe pacientov s NAtChP a MS by malo byť uvážené doplnenie uvedených testov a navrhovaných algoritmov, ktoré sú pre ich jednoduchosť využiteľné aj v bežnej klinickej praxi.

Práca bola podporená grantovou agentúrou MŠ SR v rámci grantov VEGA 1/0826/18 a VEGA 1/0807/18

ALFA-2-MAKROGLOBULÍN A CHOLÍNESTERÁZA U PACIENTOV SO STEATÓZOU PEČENE

Piteková B, Kupčová V, Uhlíková E, Ďurfinová M, Bulas J, Kuračka I, Turecký L

Lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovensko

Úvod do problematiky: Steatóza pečene je pomerne častá metabolická porucha. Vzniká abnormálnou akumuláciou triacylglycerolov v hepatocytoch. Môže byť zapríčinená rôznymi faktormi. Medzi najčastejšie patrí alkohol, metabolický syndróm s inzulínovou rezistenciou, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémia a obezita. Môže sa jednať o jednoduchú steatózu, sprevádzanú len miernym zvýšením aktivity ALT, ale môže ísť aj o závažnejšiu poruchu spojenú s nekrozou pečeneového parenchýmu a zvýšenou tvorbou väziva. U časti pacientov s jednoduchou steatózou pečene dochádza časom ku zvýšeniu oxidačného stresu a aktivácii tvorby reaktívnych radikálov, poškodzujúcich hepatocyty a aktivácii zápalového procesu a fibrogenézy, ktoré môžu nakoniec vyústiť až do cirhózy pečene.

Alfa-2-makroglobulín (AMG) je glykoproteín zo skupiny alfa-2-globulínov s m.h. 720 kD. Patrí medzi dôležité plazmatické bielkoviny s antiproteázovým účinkom, ktorý je produkovaný hepatocyty a aktivovanými hviezdicovými bunkami. Produkciu AMG stimuluje hepatocytový rastový faktor (HGF). Na základe výsledkov našich prác i prác iných autorov sa javí, že AMG by mohol byť vhodným markerom fibrogenézy.

Cholínesteráza (CHE) je enzým syntetizovaný v pečeni. Ako sme ukázali v našich predchádzajúcich prácach, aktivita CHE je u pacientov s jednoduchou tukovou chorobou pečene signifikantne zvýšená a s progresiou choroby do steatohepatitídy a cirhózy jej aktivita klesá.

Cieľ práce: snažili sme sa zhodnotiť u akej časti pacientov z nášho súboru jedincov so steatózou pečene dochádza ku progresii ochorenia s prestavbou parenchýmu a ku progresii do cirhózy pečene. Vzhľadom na to, že biopsia pečene predstavuje invazívny zákrok spojený s rizikom závažných komplikácií, snažili sme sa zhodnotiť fibrogenézu a progresiu choroby na základe vyšetrenia plazmatických koncentrácií AMG a cholínesterázy.

Súbor pacientov: vyšetrovanú skupinu pacientov tvorilo 66 jedincov so steatózou pečene (32 žien a 34 mužov). Kontrolný súbor tvorilo 20 jedincov bez zjavného klinického ochorenia.

Vyšetrované biochemické parametre: sérové aktivity CHE sme vyšetrovali spektrofotometricky s butyrylthiocholínjodidom ako substrátom. Uvoľnený tiocholín reaguje s Ellmanovým činidlom. Hladinu alfa-2-makroglobulínu a prealbumínu sme vyšetrovali imunochemicky elektroimunodifúziou s použitím monošpecifických antisér.

Výsledky: vyšetrenie aktivity CHE v sére pacientov so steatózou ukázalo štatisticky významné zvýšenie aktivity (4735 U/l vs. 3843 U/l). Hodnoty AMG a prealbumínu neboli u pacientov so steatózou pečene štatisticky významne zmenené. Signifikantné zvýšenie hladiny AMG (viac ako 3200 mg/l) sme zistili u 11 pacientov so steatózou pečene. V tejto skupine pacientov bola aktivita CHE významne znížená v porovnaní s celým súborom so steatózou (3580 U/l vs. 4735 U/l). Zistili sme významnú negatívnu koreláciu medzi aktivitou CHE a hladinou AMG v sére (korelačný koeficient -0,446, $P < 0,001$). Hladina prealbumínu bola u pacientov so zvýšenými hodnotami AMG nižšia (208 mg/l vs. 237 mg/l).

Záver: na základe našich vyšetrení sa ukázalo, že u 17% pacientov so steatózou pečene ide o progresiu ochorenia do steatohepatitídy až cirhózy pečene. U týchto pacientov boli znížené hodnoty ukazovateľov proteosyntetickej funkcie pečene (CHE, prealbumín). Možno teda konštatovať, že na základe vyšetrenia AMG a CHE možno u pacientov so steatózou pečene usudzovať na progresiu jednoduchjej steatózy do závažnejších foriem hepatopatie.

Práca bola podporená grantovou agentúrou MŠ SR v rámci grantov VEGA 1/0826/18 a VEGA 1/0807/18

GENOTYPIZACE DÁRCE MŮŽE POMOCI V PREVENCI PROGRESU NAFLD PO TRANSPLANTACI JATER

Míková I¹, Neřoldová M², Hubáček JA², Dlouhá D², Jirsa M², Honsová E³, Sticová E³, Lánská V⁴, Špičák J¹, Trunečka P¹

¹Klinika hepatogastroenterologie; ²Centrum experimentální medicíny; ³Pracoviště klinické a transplantační patologie;

⁴Oddělení statistiky, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: rs58542926 polymorfismus v TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) je genetickým faktorem predisponujícím k nealkoholické tukové nemoci jater. Cílem naší práce bylo zkoumat vliv TM6SF2 rs58542926 genotypu dárce a příjemce na množství jaterního tuku po transplantaci jater.

Metody: Steatóza byla hodnocena v biopsiích jater u 268 dospělých příjemců. Vliv TM6SF2 genotypu dárce a příjemce, PNPLA3 rs738409 genotypu dárce a příjemce a negenetických faktorů na stupeň steatózy stanovený 6–30 měsíců po transplantaci byl hodnocen ordinální logistickou regresí.

Výsledky: Přítomnost TM6SF2 c.499A alely dárce ($p=0,007$), PNPLA3 c.444G alely dárce ($p<0,001$), potransplantační BMI ($p<0,001$) a sérové triglyceridy ($p=0,047$) nezávisle predikovaly zvýšený obsah jaterního tuku v multivariantské analýze. Účinek dárcovských TM6SF2 A a PNPLA3 G alel byl aditivní, s odds ratio (OR) 4,90 (95%CI 2,01-13,00; $p<0,001$) v přítomnosti obou minoritních alel v porovnání s OR 2,22 (95%CI 1,42-3,61; $p=0,002$) v přítomnosti pouze jedné z těchto alel.

Závěr: Dárcovská TM6SF2 c.499A alela je nezávislým rizikovým faktorem jaterní steatózy po transplantaci jater, který je aditivní s účinkem dárcovské PNPLA3 c.444G alely. Domníváme se, že genotypizace dárce na PNPLA3 a TM6SF2 u příjemců jaterního štěpu, u kterých se vyvine potransplantační steatóza, může identifikovat pacienty s nejvyšším rizikem progresu do chronického onemocnění jaterního štěpu, kteří by se striktně měli vyhnout rozvoji obezity a dyslipidémie.

Grantová podpora: Tato práce byla finančně podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví č. 15-26906A.

TRANSIENTNÍ ELASTOGRAFIE, 2D SHEAR WAVE ELASTOGRAFIE A ENHANCED LIVER FIBROSIS (ELF) TEST: SROVNÁNÍ METOD PRO STANOVENÍ STUPNĚ JATERNÍ FIBRÓZY U PACIENTŮ S CHRONICKÝM JATERNÍM ONEMOCNĚNÍM

Uzlová N¹, Hoffmanová P², Hudcová L¹, Trefný J¹, Libicharová P¹, Špička J³, Rychlík I¹

¹I. interní klinika 3. LF UK a FN KV Praha; ²II. interní klinika 3. LF UK a FN KV Praha; ³Ústav laboratorní diagnostiky 3. LF UK a FN KV Praha

Úvod: V ambulanci klinické hepatologie se denně setkáváme s pacienty s chronickým jaterním onemocněním různých etiologií, jejichž výsledkem je poškození jaterního parenchymu. Sledování vývoje chronického jaterního onemocnění, přes jednotlivá stadia fibrózy až do cirhózy, je hlavní náplní dispenzární péče o tyto pacienty s cílem zabránit progresi do cirhózy. V posledních letech možnosti monitorace vývoje jaterního onemocnění značně vzrostly a to především vlivem rozvoje v oblasti neinvazivních metod stanovení stupně jaterní fibrózy a cirhózy. Obrovský rozkvět zaznamenaly zobrazovací metody i biochemické metody pro stanovení přímých markerů fibrogenese. Na našem pracovišti používáme několik metod ke stanovení stupně jaterní fibrózy a proto jsme se rozhodli provést studii, která tyto metody porovnávala za účelem správné volby metody pro jednotlivé pacienty.

Cíl: Cílem studie bylo srovnat Transientní Elastografii (TE), 2D Shear Wave Elastografii (2D SWE) a Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test z pohledu stanovení stupně jaterní fibrózy a schopnosti odlišit mírnou versus signifikantní fibrózu.

Metodika: Pacienti s chronickým jaterním onemocněním podstoupili v jeden den vyšetření transientní elastografií, 2D shear wave elastografií a odběr krve k biochemickému vyšetření (odběr krve a vyšetření TE a 2D SWE byly prováděny nalačno, minimálně 3 hodiny). K vyšetření TE jsme použili FibroScan 530 Compact Touch (Echosens, Paris, France) se sondami M a XL, k vyšetření 2D SWE přístroj Philips Epiq 5 s modulem ElastQ imaging. Centrifugované sérum bylo zmrazeno na -20 °C a následná analýza s výpočtem ELF skóre byla provedena na přístroji Advia Centaur XP. Hodnocení výsledků TE bylo prováděno dle výrobce navržené skórovací tabulky Metavir F0–4. Hodnocení výsledků vyšetření pro SWE bylo prováděno na základě nomogramu pro shear wave elastograf Supersonic Aixplorer s hodnocením dle metavir stadia F0–4, a pro hodnocení ELF skóre, rovněž tabulku navrženou výrobcem s použitím klasifikace Metavir F0–4. Studie probíhala v termínu říjen a listopad 2018.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 32 pacientů, po zohlednění vylučovacích kritérií setrvalo ve studii celkem 26 pacientů (9 žen a 18 mužů) ve věku od 22 do 66 let (průměr 44 let). Nejčtenější diagnózu představovalo nealkoholové ztučnění jater (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (42,4 %), dále chronická virová hepatitida C (HCV) (19,2 %), alkoholové poškození jater (19,2 %), chronická virová hepatitida B (7,7 %), HCV/HIV koinfekce (7,7%), primární sklerozující cholangitida (PSC). Zameřili jsme se na výsledky vyšetření pro jednotlivá stadia fibrózy. Po statistickém zpracování byla shoda výsledku u všech tří metod pouze u 4 pacientů. Nejčastější shoda byla při srovnání TE a SWE a to u 15 z 26 pacientů. U 9 z 26 pacientů byla shoda při srovnání metod ELF skóre a TE. Shoda SWE s ELF skóre byla u 6 z 26 pacientů. Absolutní neshoda byla zaznamenána u 4 z 26 pacientů.

Závěr: Na základě provedeného srovnání shrnujeme: 1/ Výsledky ultrazvukových metod jsou v podstatě srovnatelné; 2/ Již v minulosti jsme si ověřili, že pro nižší stadia fibrózy je ELF skóre méně diskriminační; 3/ Při screeningu a monitoraci progresu chronického jaterního onemocnění by měla být u jednoho pacienta používána stejná metoda. Metody nejsou vzájemně zaměnitelné; 4/ Výsledky vyšetření by neměly být hodnoceny jen dle stupně fibrózy, ale měly by být sledovány jednotlivé hodnoty v čase

a korelované s jaterními funkcemi a celkovým stavem pacienta; 5/ Jedná se o velmi malou skupinu pacientů se statisticky nesignifikantními výsledky, proto bude soubor nadále rozšiřován.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES DISSEMINATUS AKO EXTRAHEPATÁLNÁ MANIFESTÁCIA CHRONICKEJ HEPATITÍDY C

Kupčová V, Turecký L, Bulas J, Piteková B

Lékařská fakulta UK a Univerzitní nemocnice Bratislava, Slovensko

Úvod do problematiky: Podľa najnovších poznatkov až 74% jedincov s chronickou hepatitídou C trpí aj niektorými ochoreniami mimo pečene – extrahepatálne prejavy (EHM).

Cieľ práce: V práci uvádzame kazuistiku pacientky s chronickou C hepatitídou (VHC) s vývojom vaskulitídy a systémového lupus erythematodes (SLE)

Kazuistika: Pacientka narodená v r. 1983 mala od r. 2006 diagnostikovanú Chronickú hepatitídu C, genotyp 1a. Pacientka bola opakovane (celkovo 3x) liečená antivírusovou liečbou. 1. krát v r. 2006/2007 (IFN alfa 2b + ribavirín), 2. krát v r. 2009/2010 (IFN alfa 2a + ribavirín) – bez dosiahnutej trvalej terapeutickkej odpovede (SVR). Tretia – bezinterferonová liečba bola podávaná v r. 2017 a viedla k dosiahnutiu trvalej virologickej odpovede. U pacientky po druhej antivírusovej liečbe v r. 2011 došlo k manifestácii systémového ochorenia hodnoteného reumatológom ako vaskulitída a neskôr aj SLE v súvislosti s EHM VHC. Terapia uvedeného ochorenia si vyžiadala komplexnú liečbu s podávaním kortikoidov, imunosupresív a antimalarik – s postupným zlepšovaním stavu a dosiahnutím remisie a stabilizáciou stavu po vyliečení VHC bezinterferónovým režimom (paritaprevir/RTV + ombitasvir + dasabuvir). Uvedená terapia bola aplikovaná po dobu 12 týždňov od 7/2017 do 9/2017.

Klinické a laboratórne nálezy: V období 1/2006 biopsia pečene vykazovala ľahkú chronickú vírusovú hepatitídu typu C, s ľahkou fibrózou portálnych oblastí (grading 8 b., staging 1 b.) V období 5/2011 sa u pacientky objavili eflorescencie na DK. V období 6/2011 bola vykonaná biopsia z kožných eflorescencií s nálezom vaskulitídy a zistená pozitívita autoprotilátok. V období 7/2011 bola pacientka hospitalizovaná v NURCH, indikovaná liečba kortikoidmi aj antimalarikom dlhodobe, V r. 2012/2013 v priebehu gravidity bola liečba antimalarikom prerušená. Po pôrode v r. 2013 dochádza k výraznému zhoršeniu subj. stavu, aj objektívneho nálezu, s migrujúcimi bolesťami kĺbov, najmä rúk, s deformáciami – párkovité prsty, bolesti v lakťových zhyboch, kolenách, celková slabosť, neschopnosť udržať dieťa na rukách. Reumatológ zisťuje vývoj SLE s kapilaritídou, v.s. V asociácii s HCV, s epizodickou artritídou, miernym, dystrofickým opuchom prstov rúk a pozit. autoprotilátkami (ANA Hep2) – neskôr s postupným poklesom do hraničných hodnôt, s anti DNA Elisa pozit., pozit. RF., hypokomplementémiou. V terapii boli indikované kortikoidy, antimalarikum – hydroxichlorochin, cyklosporín, Ca, vit. D. Postupne dochádza k negatívizácii anti DNA, antiRo protilátok, poklesu FW, CRP, poklesu humorálnej aktivity, stabilizácii stavu.

V laboratórnom náleze boli u pacientky prítomné v priebehu positivity HCV RNA zvýšené hodnoty hepatálnych testov, znížené hodnoty hemoglobínu, MCV, Fe v sére, feritínu, saturácie transferínu, prechodne zvýšené hodnoty kreatinínu, lipidových parametrov, s následnou úpravou uvedených testov v priebehu kombinovanej komplexnej liečby z indikácie reumatológa a hepatológa, najmä po ukončení antivírusovej liečby bezinterferónovým režimom (paritaprevir/RTV + ombitasvir + dasabuvir), kedy došlo k negatívizácii HCV RNA a trvalej virologickej odpovedi.

Pred bezinterferónovou liečbou: HCV RNA: 2 580 000 IU/ml (17. 10. 2016), opakovane 3 480 000 IU/ml (27. 1. 2017). Tranzitná elastografia (fibroscan) vykazal možnú prítomnosť fibrózy (F0-F1 (12. 12. 2016)

Po zahájení bezinterferónovej liečby: HCV RNA po 4 týžd. terapie (28. 7. 2017) negat. HCV RNA po ukončení liečby (27. 9. 2017) negat. HCV RNA 3 mes. od ukončenia liečby (19. 12. 2017) negat. HCV RNA 6 mes. od ukončenia liečby (21. 3. 2018) negat. Pacientka dosiahla trvalú virologickú odpoveď.

Záver: Kazuistika poukazuje na asociáciu chronickej vírusovej hepatitídy a vývoja závažného systémového ochorenia. Po dosiahnutí SVR pri kombinovanej antireumatickej liečbe kortikoidmi, imunosupresívami a antimalarikami, ako aj antivírusovej liečbe bezinterferónovým režimom sa dosiahla remisia systémového ochorenia s úpravou klinického nálezu aj laboratórnych parametrov. EHM prispievajú k zvýšeniu mortality, zníženiu kvality života pacientov s VHC, preto je potrebné na uvedené komplikácie myslieť a dôsledne ich včasne diagnostikovať. Dosiahnutie SVR znižuje riziko a závažnosť extrahepatálnych prejavov.

Práca bola podporená grantovou agentúrou MŠ SR v rámci grantov VEGA 1/0826/18 a VEGA 1/0807/18

AKTUÁLNÍ EPIDEMIOLOGIE ALIMENTÁRNĚ PŘENÁŠENÝCH VIROVÝCH HEPATITID V JIHOMORAVSKÉM KRAJI

Mihalčín M^{1,2}, Vašíčková P³, Husa P^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno; ²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno; ³Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i., Brno

Úvod: Virové hepatitidy A a E sdílejí některé epidemiologické a klinické charakteristiky, proto jsou často vnímány jako příbuzné nemoci. Nové poznatky v posledním desetiletí ale pohled na tyto nemoci mění. Hepatitida A zůstává fekálně orální infekcí,

kromě přenosu potravou je ale v současnosti v Evropě často popisován přenos sexuálním kontaktem u mužů majících sex s muži (MSM). Přenos hepatitidy E naproti tomu v Evropě probíhá prostřednictvím konzumace masa rezervoárových zvířat. Podle údajů z Epidatru, počet hlášených onemocnění akutní hepatitidou E v České republice každoročně narůstal do roku 2015. Od roku 2015 průměrná incidence onemocnění v ČR stagnuje na přibližném počtu 3 případů na 100 000 obyvatel. Naproti tomu, incidence virové hepatitidy A v posledních desetiletích výrazně kolísá a v současnosti se nejčastěji objevuje jako onemocnění importované ze zemí třetího světa či v rámci malých lokálních epidemií. Retrospektivní analýzou byly zpracovány anamnestické údaje pacientů se zachycenou akutní hepatitidou A a hepatitidou E u pacientů vyšetřených na Klinice infekčních chorob FN Brno v roce 2018. Ve spolupráci s Výzkumným ústavem veterinárního lékařství v Brně (VÚVeL) byl virus detekován v biologickém materiálu pacientů pomocí reverzně transkripční polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-qPCR) a následně byla provedena sekvenace specifických oblastí genomu prokázanych virů. Výsledné sekvence byly porovnány s mezinárodní databází a byla vyhodnocena jejich příbuznost s kmeny z předchozích let v ČR a s případy ze zahraničí.

Výsledky: U hepatitidy A byla úspěšně sekvenována specifická oblast genomu agens pocházejících ze vzorků 14 pacientů, kde všechny patřily do genotypu HAV I.A nebo I.B. I v současnosti byly zachyceny viry identické s kmenem z brněnské epidemie "drogy" vrcholící v roce 2016 (6 případů). Současně byly nalezeny kmeny související s probíhající evropskou epidemií převážně u mužů majících sex s muži (3 případy).

U hepatitidy E se sekvenace viru zafila u 19 pacientů. Jeden importovaný případ z Bangladéše patřil do genotypu HEV-1. Ostatních 18 případů bylo nakažených HEV-3 a dle anamnézy lze předpokládat akvizici na území České republiky. Zachycené viry byly příbuzné s kmeny od pacientů z jiných evropských zemí (4 případy s významnou shodou s holandskými kmeny) i od zvířat (ČR, Slovinsko), co opět potvrzuje zoonotický přenos viru a naznačuje možnost přenosu potravinovým řetězcem v rámci EU. V jednom případě byla zaznamenána významná podobnost v sekvenované oblasti (rozdíl 2 nukleotidů) s kmenem prokázaným u českého prasete divokého v roce 2015, co by mohlo poukazovat na cirkulaci viru v prostředí.

Závěr: Epidemiologická bdělost a aktivní vyhledávání kontaktů může vést ke snížení počtu nakažených virem hepatitidy A. Tento přístup a zároveň aktivní imunizace rizikových osob úspěšně vedou k ukončení epidemie hepatitidy A v Jihomoravském kraji. Problém probíhající evropské epidemie hepatitidy A související s MSM přenosem se ale přenáší i do prostředí ČR. Doposud bylo na území celé ČR prokázáno již několik případů tohoto onemocnění, u něhož agens vykazovala shodu v sekvenované oblasti genomu se sekvencemi jednoho ze 3 kmenů souvisejících s evropskou MSM epidemií. I když ne všechny případy patřící do této epidemie byly přeneseny homosexuálním pohlavním stykem, hlavním preventivním opatřením v kontextu současné epidemiologické situace je nabídnout očkování proti žlutence typu A všem mužům majícím sex s muži.

U hepatitidy E se jako preventivní opatření proti šíření nabízí edukace obyvatelstva stran možnosti přenosu nedostatečně tepelně opracovaným masem. Vzhledem k možnosti přenosu infekce i krví a vysokému podílu asymptomatických případů, je nutné pečlivě hlídat i možnost přenosu infekce krví transfuzí.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg.č. 17-31921A.

INTERFERON LAMBDA 4 JE SILNĚJŠÍM INDUKTOREM STAT1 A INTERFERON SENZITIVNÍCH GENŮ V POROVNÁNÍ S INTERFERONEM LAMBDA 3

Janoušková K^Ž, Lunov O², Lunova M¹ a Jirsa M¹

¹Institut Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM), Praha; ²Fyzikální ústav Akademie věd ČR, Praha

Úvod: Interferony lambda (IFNL) 1 až 4 tvoří rodinu interferonů III. typu. Zatímco IFNL1-3 zprostředkovávají antivirovou imunitní odpověď aktivací exprese interferon senzitivních genů (ISG) v epitelových tkáních prostřednictvím membránového receptoru a signální dráhy JAK-STAT, minoritní alela rs368234815 ΔG vytvářející funkční gen z pseudogenu IFNL4 je spojována se snížením spontánní eliminace viru hepatitidy C (HCV), a to i přes vyšší expresi ISG v jaterní tkáni u neléčených pacientů s HCV. Naším cílem bylo objasnit tyto nesrovnalosti.

Metody: Expresní vektory s otevřeným čtecím rámcem pro IFNL4, IFNL3 a pseudogen IFNL4 byly použity pro transfekci buněk HuH7 a buněk HuH7 deficitních pro interferonový receptor (IFNLR1) vytvořených metodou CRISPR/Cas9. Expresní profily byly vyšetřeny s použitím čipu Illumina HumanHT-12 v4 a validovány metodou RealTime-PCR. Metodou Western blot byly detekovány hladiny STAT1 a pSTAT1. Dále byla provedena konfokální mikroskopie kontrolních buněk a buněk deficitních pro IFNLR1 transfekovaných IFNL3 a IFNL4 s cílem zjistit jejich subcelulární lokalizaci. Významné nálezy byly validovány v buněčné linii HepG2.

Výsledky: Ani po transfekci IFNL3 nebo IFNL4 ani po stimulaci proteinem IFNL3 nebo IFNL4 nedošlo v buněčných liniích HuH7 a HepG2 postrádajících podjednotku membránového receptoru IFNLR1 k aktivaci ISG, STAT1 a k fosforylaci STAT1. U kontrolních buněk transfekovaných IFNL4 však docházelo k vyšší expresi ISG, STAT1 a fosforylaci STAT1 v porovnání s buňkami transfekovanými IFNL3. Žádný rozdíl nebyl pozorován u kontrolních buněk stimulovaných proteinem IFNL3 nebo IFNL4. Dále bylo zjištěno, že proteiny IFNL3 a IFNL4 postrádající signální peptid se v kontrolních buňkách hromadí v cytosolu a signalizaci JAK-STAT prakticky neaktivují, nicméně JAK-STAT signalizace transfekovaných buněk aktivovaná proteinem IFNL3 nebo IFNL4 funguje stejně jako v netransferovaných buňkách.

Závěr: Výsledky potvrzují, že upregulace ISG stimulovaných IFNL3 a IFNL4 je zprostředkováná výhradně membránovým receptorem IFNLR1/IL10R2. Kanonická JAK-STAT signalizace není ovlivněna expresí interferonů III. typu v cytosolu. Rozdíl mezi aktivitou IFNL3 a IFNL4 může spočívat v intracelulární aktivaci signálu specifické pro IFNL4, která bude dále studována.

THE BIOLOGICAL EFFECTS OF BILIRUBIN PHOTOISOMERS ON NEURAL STEM CELLS

Dal Ben M, Boháčová D, Dvořák A, Valášková P, Vitek L

Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Neonatal hyperbilirubinemia is a common condition during the first days of neonatal life and usually resolves within a few days. If severe and prolonged, treatment is needed to reduce the risk of bilirubin-induced brain damage. The golden standard treatment for neonatal hyperbilirubinemia is phototherapy with blue-green light transforming hydrophobic bilirubin in its hydrophilic photoisomers being easily eliminated through the urine and bile.

Although phototherapy has been generally considered a safe treatment approach, recent reports suggest possible side effects, including increased risk of allergic diseases, type 1 diabetes, cancer, and even mortality, especially in the extremely low birth weight newborns (ELBW).

The aim of our study was to investigate the effect of lumirubin, the major bilirubin photooxidation product, on the maturation of neural stem cells.

The human neural stem cell line used in our project was derived from ESI-017 human embryonic stem cells. Stem cells were exposed to bilirubin and lumirubin at the concentration of 12.5 and 25 μM respectively, based on previous tests of toxicity, for 4 days, renewing the treatment every 2 days. Cell viability, cell cycle analysis using flow cytometry and WB analyses of markers of apoptosis, cell cycle, and neural cell differentiation were performed to evaluate the interference of bilirubin and lumirubin in cell physiology.

Analysis of cell growth showed a reduced proliferation rate in bilirubin-treated cells (50% reduction after 96 hours) while no change was observed in cells exposed to lumirubin. Cell cycle analysis revealed that bilirubin-induced apoptosis with consequent reduction of viable cells. On the contrary, lumirubin decreased S and G2/M phases and simultaneously increased G1 phase, signs of cell cycle arrest. In agreement with this result, lumirubin enhanced differentiation of stem cells, increasing the number of differentiated neurons compared with the control cells.

These results suggest a biological role of lumirubin in neural stem cells physiology involving proliferation and differentiation. More experiments are needed to explore the unknown mechanisms involved in lumirubin biology and its role in the human brain tissue development.

HYPERBILIRUBINÉMIE U POTKANŮ KMENE GUNN JE SPOJENA SE SNÍŽENOU ZÁNĚTLIVOU ODPOVĚDÍ

Valášková P, Dvořák A, Leníček M, Žižalová K, Canová N, Zelenka J, Cahová M, Vitek L, Muchová L

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu, ŮLBD, 1. LF UK a VFN, Farmakologický ústav, 1. LF UK a VFN, Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT, Laboratoř metabolismu diabetu, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Protizánětlivé a imunomodulační účinky bilirubinu byly prokázány v několika experimentálních *in vitro* i *in vivo* studiích. Mírná hyperbilirubinémie u jedinců s Gilbertovým syndromem je spojována se sníženou zánětlivou odpovědí či nižším oxidačním stresem. Přesné mechanismy protektivního působení bilirubinu jsou však předmětem intenzivního výzkumu. Cílem práce je posouzení patofyziologické role bilirubinu na modelu sepse indukované lipopolysacharidem u normo- a hyperbilirubinemických potkanů a *in vitro* studium mechanismů protizánětlivého účinku bilirubinu.

Metodika: Dospělým samicím potkanů kmene Gunn a příslušným normobilirubinemickými kontrolám byl aplikován lipopolysacharid (LPS, 6 mg/ml i.p.) nebo fyziologický roztok. Po 12 hodinách byla odebrána krev a vybrané orgány na analýzu markerů zánětu a jaterního poškození. Primární hepatocyty izolované z jater experimentálních potkanů byly použity k *in vitro* experimentům. Stanovena byla intracelulární koncentrace bilirubinu, buněčná viabilita a pomocí Western blotu byla analyzována signální dráha NF- κ B.

Výsledky: Po aplikaci LPS došlo u obou experimentálních skupin ke zvýšení zánětlivých parametrů, nicméně hyperbilirubinemickí potkaní měli ve srovnání s normobilirubinemickými kontrolami potkany signifikantně sníženou zánětlivou odpověď a stupeň jaterního poškození (nižší počet neutrofilů a monocytů: $73 \pm 17\%$ a $49 \pm 28\%$, $p < 0,05$; zvýšené množství lymfocytů: $152 \pm 22\%$, $p < 0,05$ zvýšený počet CD4⁺T ($1021 \pm 379\%$) a snížený počet CD8⁺T ($77 \pm 5\%$, $p < 0,05$) lymfocytů, nižší aktivitou ALT a AST v séru: $33 \pm 15\%$ a $68 \pm 36\%$, $p < 0,05$; sníženou expresí mRNA jaterních prozánětlivých cytokinů IL-6, TNF- α a IL-1 β : $50 \pm 30\%$, $62 \pm 22\%$ a $65 \pm 34\%$, $p < 0,05$). Expresí mRNA LBP (proteinu vázajícího LPS) byla u Gunnových potkanů zvýšena před i po aplikaci LPS oproti kontrolám ($142 \pm 37\%$ a $148 \pm 48\%$, $p < 0,05$). Vyšší viabilita byla pozorována u primárních hepatocytů z potkanů kmene Gunn oproti kontrolním hepatocytům po ovlivnění bilirubinem ($10 \pm 8\%$, $p < 0,05$) i v přítomnosti prozánětlivého cytokinu TNF- α ($16 \pm 10\%$ $p < 0,05$),

nicméně intracelulární hladina bilirubinu byla srovnatelná u obou modelů. Expozice primárních hepatocytů TNF- α , aktivátoru dráhy NF- κ B, v přítomnosti bilirubinu způsobila snížení stupně fosforylace podjednotky p65 nukleárního receptoru NF- κ B oproti buňkám neovlivněných bilirubinem ($p < 0,05$).

Závěr: Hyperbilirubinémie u Gunnových potkanů je asociována se sníženým stupněm zánětu na modelu LPS-indukované sepse. Jedním z mechanismů protizánětlivého působení bilirubinu může být ovlivnění aktivace transkripčního faktoru NF- κ B prostřednictvím snížení fosforylace jeho podjednotky p65.

Práce byla podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (GAUK 168216), SVV 260370/2018 a nadačním fondem České hepatologické společnosti, II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové.

KULTIVACE HEPATÁLNÍCH LINIÍ NA TiO₂ MATERIÁLECH

Roušar T, Brůčková L, Báčová J, Čapek J, Majtnerová P, Motola M, Macák J

Katedra biologických a biochemických věd a Centrum materiálů a nanotechnologií, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice

Úvod a cíl: Kultivace adherentních buněčných linií v rámci rutinního testování probíhá v laboratořích na komerčních plastových materiálech. V poslední době při buněčných kultivacích dochází také k využívání nových materiálů, jež oproti dříve používaným povrchům mají buňkám poskytnout lepší možnost seederu, proliferace či podmínek k udržení buněčné diferenciaci. Mezi tyto materiály patří také TiO₂, a to především díky svému častému využití při přípravě různorodých nanomateriálů. S ohledem na to bylo cílem naší práce charakterizovat a porovnat stav buněk kultivovaných na různých materiálech z TiO₂ v podmínkách in vitro.

Metodika: Lidská hepatální buněčná linie HepG2 byla kultivována in vitro v EMEM médiu se suplementací růstovými faktory a antibiotiky. Pro kultivaci buněk bylo otestováno několik materiálů z TiO₂ lišících se 3D strukturou. Testována byla kultivace po dobu 24 hod. Stav buněk kultivovaných na TiO₂ byl porovnáván vůči buňkám kultivovaným na plastu v 96jamkových destičkách.

Výsledky a závěr: Analýzou obrazu buněk jsme zjistili, že buňky kultivované na testovaných TiO₂ materiálech jevíly podobné morfologické znaky jako kontrolní buňky pěstované na plastu. Z našich výsledků vyplývá, že použité TiO₂ materiály mají povrchové vlastnosti vhodné pro buněčnou kultivaci, čehož může být využito například při následných biokompatibilních studiích.

Práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky OP VVV «Posilování mezioborové spolupráce ve výzkumu nanomateriálů a při studiu jejich účinku na živé organismy», reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007421.

DEFICIT ABCB4 NAPODOBUJÍCÍ WILSONOVU CHOROBU

Sticová E, Neřoldová M, Kotalová R, Subhanová I, Jirsa M

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Ústav patologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady, Praha

Multidrug resistance protein 3 (MDR3, syn. ABCB4 – ABC subfamily B member 4) je hepatokanalikulární „flopáza“ translokující fosfolipidy z vnitřního do vnějšího listu lipidové dvojvrstvy kanalikulární membrány hepatocytu. Mutace v genu ABCB4 mívají variabilní fenotyp a predisponují k celé řadě jaterních poruch, jako je progresivní familiární intrahepatální cholestáza 3. typu (PFIC3), cholelitiáza s nízkými fosfolipidy (syn. gallbladder disease type 1), těhotenská intrahepatální cholestáza 3. typu, léky (estrogeny) indukovaná cholestáza či biliární cirhóza.

PFIC3 je vzácná autozomálně recesivní cholestatická jaterní porucha projevující se obvykle během prvního roku života nebo v průběhu raného dětství žloutenkou, svěděním kůže, hepatosplenomegálií, steatoreou a retardací růstu a duševního vývoje. Chronická cholestáza u některých pacientů s PFIC3/deficitem ABCB4 bývá vzácně provázena excesivní akumulací mědi (Cu) v jaterní tkáni s zvýšeným vylučováním Cu močí a může tak imitovat Wilsonovu chorobu.

Ve svém kazuistickém sdělení prezentujeme případ jedenáctiletého pacienta s chronickou jaterní lézí, s biochemickými parametry splňujícími část diagnostických kritérií Wilsonovy choroby (obsah Cu v jaterní sušině až 1867 μ g/g, odpady Cu močí 2–4 μ mol/24 hod). Teprve molekulárně genetická a histopatologická analýza odhalila dvě nové patogenní mutace v genu ABCB4 (c.833+1G>T a c.1798T>A) spojené s úplnou absencí transportního proteinu ABCB4/MDR3 v játrech a přispěla tak ke stanovení správné diagnózy.

ABSTRAKTA – zdravotničtí pracovníci v nelékařských profesích

PARAZITÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ JATER

Pellegrini P, Čermáková L

IKEM Praha, Klinika hepatogastroenterologie

V našem sdělení bychom vás rády seznámily s jednotlivými zástupci parazitů, kteří mohou způsobovat onemocnění jater a s četností výskytu jaterního poškození na základě této příčiny ve světě a u nás. Seznámíme vás, jakými životními stádii parazité prochází i jak se projevuje onemocnění jater při této etiologii u člověka. Zaměříme se na problematiku pozdní diagnostiky a možnosti léčby. Závěrem představíme krátkou kazuistiku.

BEZINTERFERONOVÉ REŽIMY LÉČBY VIROVÉ HEPATITIDY C V SOUBORU PACIENTŮ NA KIL FN OSTRAVA

Konečná M, Kabieszová L

Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

Od prosince 2015 do prosince 2018 bylo na Klinice infekčního lékařství v Ostravě léčeno všemi dostupnými bezinterferonovými režimy 130 pacientů pro virovou hepatitidu C (HCV). Mírně převažovali muži (69) proti ženám (61) a rozpětí věku bylo od 18 do 80 let. U většiny pacientů byl prokázán genotyp 1b (108). U zbývajících byl prokázán genotyp 3 a (13), genotyp 1a (8), a genotyp 2 (1). Jelikož cena léků pro bezinterferonovou léčbu byla na počátku sledovaného období poměrně vysoká a její úhrada závisela na objemu prostředků dojednaných mezi naší nemocnicí a zdravotními pojišťovnami, bylo nutné eliminovat pacienty, kteří mají pokročilé jaterní onemocnění. Proto převažovali zpočátku pacienti s cirhózou a fibrózou F3-4 (88). Po snížení cen léčiv a navýšení limitů od pojišťoven se léčba stala dostupnou i pro pacienty se stupněm fibrózy F2 (19) a fibrózy F0-1 (23). Setrvalou virologickou odpověď (SVR) bylo zatím možné hodnotit u 114 pacientů. SVR dosáhlo 108 pacientů. Jedna pacientka prokazovala rezistenci na léčbu a u tří pacientů došlo k relapsu. U tří pacientů musela být léčba předčasně ukončena (rozvoj hepatocelulárního karcinomu, zhoršení psychiky, exitus). Ve sledovaném období došlo u jedné pacientky, která měla relaps 24 týdnů po ukončení léčby (kombinace 3D), k léčbě druhé (Vosevi) se setrvalou virologickou odpovědí. Úspěšná léčba snížila riziko progresse jaterního onemocnění pacientů, avšak u 7 z nich došlo k rozvoji onkologického onemocnění včetně hepatocelulárního karcinomu.

ÚSKALÍ PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGOITIDY JAKO INDIKACE K TRANSPLANTACI JATER

Konečná S, Husová L

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Úvod: Primární sklerozující cholangitida (PSC) je chronické cholestatické onemocnění jater. Je charakterizované zánětlivým poškozením intra-a/nebo extrahepatálního žlučového stromu s probíhající destrukcí, progresivní fibrózou a stenózami žlučovýchodů. Toto onemocnění má progredující charakter, v případě těžší a pokročilejší formy je indikována transplantace jater. Etiologie není známa. Postiženými jsou většinou muži do 40 let věku, přibližně polovina pacientů s PSC trpí simultánně nespecifickým střevním zánětem (nejčastěji ulcerózní kolitidou). Pacienti s PSC mají zvýšené riziko vzniku neoplastických změn a to především v hepatobiliární oblasti (cholangiokarcinom) a kolon (kolorektální karcinom).

Metodika a výsledky: V prezentaci popisují dvě kazuistiky mladých mužů s dg.PSC. V prvním případě došlo k opakované rekurenci tohoto onemocnění a pacient má po úspěšné třetí transplantaci jater. U druhého muže byl v explantátu nalezen cholangiokarcinom a po dvou letech od úspěšné transplantace došlo k recidivě tohoto karcinomu a pacient do 1 roku od zjištění diagnózy umírá.

Závěr: PSC je jasnou indikací k transplantaci jater avšak úskalí této diagnózy jsou možná rekurence tohoto onemocnění do transplantovaných jater, v tomto případě je možné provést retransplantaci. Pokud se prokáže riziko vzniku cholangiokarcinomu je prognóza špatná. Pacienti s PSC jsou zatíženi vysokým rizikem neoplastických změn (kolon, hepatobiliární oblast) a to jak před transplantací, tak po ní.

ODBORNÁ AMBULANCE JAKO PRACoviŠTĚ „RODINNÉHO LÉKAŘE“

Kabieszová L, Konečná M

Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

Jedna odborná ambulance. Jedna diagnóza. A čtyři pacienti (rodinní příslušníci) sledování v naší ambulanci. Tak by se dal stručně shrnout obsah volného sdělení. Vše započalo v roce 1998, kdy jsme převzali do péče mladou zdravotní sestru (23 let) infikovanou při profesním poranění virovou hepatitidou C (HCV). Než byla poprvé (r. 2001–2002) neúspěšně léčena kombinací konvenčního interferonu + Ribavirinu, porodila chlapce (r. 2000), u něhož byl prokázán vertikální přenos HCV. On sám byl později dvakrát neúspěšně léčen (r. 2006–2007 a 2010) vždy s rezistencí na léčbu a trvalou viremií. Během jeho léčby došlo k poranění otce infikovanou jehlou při aplikaci interferonu. I on byl u nás sledován a to po dobu 1 roku. Naštěstí u něj k infekci nedošlo.

Opakování léčby nebylo u ženy možné pro dekompenzaci psoriázy při první léčbě a oba čekali na léčbu účinnější a bezpečnější. V mezidobí žena porodila své druhé dítě (r. 2015) rovněž s prokázaným vertikálním přenosem HCV. Tři členové této rodiny jsou stále sledováni v naší ambulanci. Maminka a starší syn už jako pacienti po úspěšné léčbě (r. 2018) bezinterferonovým režimem se setralou virologickou odpovědí. U mladšího dítěte se posečká na schválení této léčby u dětí.

RIZIKO HCC NA ZÁKLADĚ VIROVÉ HEPATITIDY B

Vévodová V, Husová L
CKTCH, Brno

Úvod: Virová hepatitida B (VHB) je jedním z onemocnění vedoucím k závažnému poškození jater. Je vysoce infekční, kdy zdrojem nákazy se stává nemocný člověk nebo bacilonosič. Virus se přenáší při proniknutí infekční krve a jiných tělních tekutin, zvláště spermatu a vaginálního hlenu, do kůže či sliznice. Akutní hepatitidu považujeme ve vysokém procentu za benigní onemocnění, které vede ke spontánnímu uzdravení. Infekce trvající déle než 6 měsíců označujeme jako chronickou. Do tohoto stadia přechází asi 5 % akutních hepatitid u jinak zdravých jedinců (imunokompetentních), 50 % se sníženou obranyschopností a 90 % novorozenců, kteří byli zasaženi VHB vertikálně od matky. Podle WHO jsou celosvětově virem hepatitidy B infikováni asi 2 miliardy lidí a více než 240 milionů z nich trpí chronickou formou onemocnění. ČR patří mezi státy s nízkou prevalencí. Je hlášeno pod 100 případů ročně a to díky plošné vakcinaci, která je u nás zavedena od roku 2001. V současné době probíhá očkování proti VHB od 9. týdne věku a ve 12 letech, pokud očkování v kojeneckém věku neproběhlo. Asi u 8–20 % pacientů se během 5 let po diagnostice VHB vyvine cirhóza jater a asi u 20 % cirhotiků dochází během 5 let k dekompenzaci. Pravděpodobnost 5letého přežití u dekompenzovaných cirhotiků je pouze 14–35 %. U 2–5 % cirhotiků vzniká ročně hepatocelulární karcinom (HCC). VHB je 5–10 % indikací k transplantaci jater. HCC je celosvětově pátým nejčastějším nádorem, rozvíjejícím se při chronickém jaterním onemocnění, obvykle v terénu cirhózy. Klinický obraz může být různý – se specifickými i nespecifickými příznaky. Diagnostikujeme ho pomocí zobrazovacích metod a hladiny AFP. Obecně se jedná o nádor se špatnou prognózou. Jedinou možností léčby HCC při jaterním selhání u chronické virové hepatitidy B je transplantace jater.

Výsledek: Pohled na závažnost diagnózy VHB a vznik HCC pomocí kazuistiky sourozenců, kteří se pravděpodobně infikovali od matky při porodu. Chorobu objevují náhodně, až ve zralém věku, kdy na pokročilost onemocnění (HCC) ve 49 letech umírá sestra, bez možnosti kurativní terapie. Nejmladší sourozenec (muž 49 let) zjišťuje chronickou VHB, posléze jaterní cirhózu a HCC náhodně v rámci předoperačního vyšetření s oční indikací. I přes familiární výskyt této choroby nejstarší sourozenec (muž 60 let) nepřichází k vyšetření cíleně, ale s jistou patologií (hepatosplenomegalie) se také náhodně setkává při vyšetřování pro potíže s průduškami. Konečný verdikt jaterní cirhóza a nejasné ložisko v játrech, které je stejně tak jako u mladšího bratra indikací k transplantaci jater, dostávají šanci na vyléčení.

Závěr: Virová hepatitida B je jednou z nejčastějších příčin vzniku HCC, proto je u těchto pacientů nutný screening a tím je ultrazvuk každého půl roku.

JÍCNOVÉ VARIXY

Neubauerová R

Gastroenterologie, Nemocnice České Budějovice a.s.

Jícnové varixy jsou projevem pokročilé portální hypertenze, většinou se objevují při jaterní cirhóze. Krvácení z jícnových varixů často bývá dramatickou akutní příhodou, která se projevuje masivní hematemézou, melénou nebo pasáží nenatrávené krve z konečníku. Výrazná krevní ztráta může být příčinou hypovolemického šoku s fatálními následky. Varikózní krvácení je nejzávažnější a potenciálně smrtící komplikací portální hypertenze. Adekvátní léčebný postup sestává ze zajištění nemocného volumoterapií a hemosubstitucí, antibiotické profylaxe, podání vazoaktivní léčby spolu s endoskopickou ligací. V případě selhání je indikována transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS). Na překlenovací dobu k TIPS či v případě její kontraindikace se zavádí speciální samoexpandibilní potahovaný metalický jícnový stent /Daniš/ nebo komprese balónkovou tamponádou pomocí trojcestné dvoubalónkové Sengstaken-Blakemorovy sondy.

Kombinace farmakoterapie a endoskopické léčby přináší nyní nejlepší kontrolu akutního krvácení a snižuje riziko časných recidiv.

NECÍLENÁ JATERNÍ BIOPSIE

Janniová S

Gastroenterologie, Nemocnice České Budějovice

Definice pojmu: necílená jaterní biopsie je vyšetřovací metoda, při které lékař odebrá pomocí tenké duté jehly vzorek tkáně jater. Odběr vzorku se provádí nejčastěji přes mezižeberní prostor pravé části hrudníku, může být proveden i vpichem v horní části břicha. Termín „necílená“ znamená, že odběr vzorku není z určitého konkrétního místa jater, ale z libovolné oblasti jater – nejčastěji pravého jaterního laloku.

Historie jaterní biopsie – krátké ohlédnutí za historií vyšetření

Jaterní biopsie má svůj význam i v dnešní době – indikace

vyšetřovací postup + příprava vyšetřením

Jaterní biopsie je prováděna při hospitalizaci pacienta. Před jaterní biopsií musí být k dispozici výsledky laboratorních testů (krevní obraz a srážlivost krve) a výsledek sonografie jater.

Možné komplikace

krátké shrnutí možných komplikací

význam a přínos vyšetření pro pacienta

ERCP

Švagrová S

Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.

K základním metodám řešení biliární obstrukce v současnosti patří Endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP). Jedná se o endoskopicko – radiodiagnostické vyšetření, které používáme k zobrazení žlučových cest a pankreatických vývodů. ERCP je invazivní vyšetření a nese s sebou jistá rizika (např. krvácení či vyvolání akutního zánětu slinivky břišní), ale zároveň je to metoda, která umožňuje nejen rychlou diagnostiku, ale současně nabízí i možnost řešení a léčby (stentáž, lytotripse, cholangioskopie, biopsie). Její úspěšnost v centrech přesahuje 90 procent. Budoucnost endoskopických technik v terapii a diagnostice pankreatobiliárních patologií otvírá nový koncept EUCRP. Tedy kombinace endoskopické ultrasonografie (EUS) a ERCP. Optimální je EUS – RV (rendevous technika). Tuto asistenci provádíme bezprostředně během stejného zákroku a stejné analgosedace.

DOPADY „ZDRAVÉ“ VÝŽIVY V NUTRIČNÍM REŽIMU POLYMORBIDNÍCH PACIENTŮ

Mengerová O

IKEM Praha

Předmětem sdělení jsou dvě kazuistiky nemocných s kombinovanými onemocněními. Stejně jako statní populace jsou i tyto nemocní ovlivňováni mediálními informacemi a současnou agresivní nabídkou „zdravých“ či dokonce „super“ potravin. Prezentovaní nemocní podelehli tomuto vlivu a současně i podle přísloví „tonoucí se stébla chytá“, zařadili do svého jídelníčku tzv. super potraviny. Ošetřující nutriční terapeutku o svém záměru neinformovali, protože chtěli jen „co nejvíce zlepšit svůj zdravotní stav“. Ke zlepšení nutričního stavu nedošlo, naopak bylo nezbytné řešit důsledky nevhodných a nevhodně zařazených potravin, označovaných jako „super“.

VYUŽITÍ ENDOSONOGRRAFIE V PRAXI

Soubustová G

Nemocnice České Budějovice a.s. – gastroenterologie endoskopie

EUS představuje jedno z nejobtížnějších endoskopických metod. Je spojením metod ultrazvuku a endoskopie.

Používají se dva typy přístrojů pro vyšetřování horního a dolního trávicího ústrojí. Vyšetřujeme různé abnormality, určují se stadia karcinomu rekta dle klasifikace TNM.

Lineární endoskop je určen k cílené punkci FNA. K punkci používáme aspirační jehly k odebrání materiálu.

Biologickou tkáň lze vyšetřovat neinvazivní metodou ultrazvukové elastografie. Metoda není vhodná pro všechny tkáně. Stupnice elasticity je prezentováno v různých stupnicích barev.

KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTA S JATERNÍ ENCEFALOPATIÍ

Chúpková L, Počiatková V

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM Praha

Jaterní encefalopatie představuje závažnou komplikaci jaterního onemocnění. V praxi je třeba na tuto komplikaci myslet především u pacientů se změnami chování, poruchami nálady, výskytem abnormálních pohybů a psychóz s nedostatečnou odpovědí na léčbu – zejména u mladých pacientů. V kazuistice popisujeme průběh hospitalizace pacientky na JIP, u které vlivem encefalopatie došlo k významnému zhoršení stavu. Díky cílené terapii byl stav nemocné postupně stabilizován a bylo možné pokračovat v programu před zařazením do čekací listiny k transplantaci jater. Jaterní encefalopatie dle odborných zdrojů postihuje 30–80 % všech pacientů s jaterní cirhózou. Jedná se o závažný medicínský a společenský problém, který vyžaduje aktivní diagnostický, léčebný a ošetrovatelský přístup.



A K A D E M I E

ČESKÉ HEPATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP 2019

Pořadatelé:

Česká hepatologická společnost ČLS JEP a Nadační fond ČHS

Vzdělávací program Akademie ČHS ČLS JEP 2019 zahrnuje
šest samostatných vzdělávacích bloků



Vzdělávací bloky a odborní garanti:

- B1 (26.–27. 4.) MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., II. interní gastroenterologická klinika FN a LF UK Hradec Králové
- B2 (31. 5.–1. 6.) Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc., VFN Praha + ÚVN Praha + IKEM Praha
- B3 (21.–22. 6.) Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze
- B4 (5.–6. 9.) Doc. MUDr. Jan Šperl, CSc., Klinika hepatogastroenterologie, IKEM Praha
- B5 (20.–21. 9.) Prof. MUDr. Petr Husa, CSc., Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
- MUDr. Libuše Husová, Ph.D., Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno
- B6 (22.–23. 11.) Prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc., Interní klinika I. LF UK a ÚVN Praha

Organizace: Congress Prague | **Registrace:** www.ces-hep.cz | www.congressprague.cz/academie2019



Účinná léčba* pro široké spektrum pacientů s genotypem 1¹

ZEPATIER® je indikován k léčbě chronické hepatitidy C způsobené genotypem 1 u dospělých.¹

*Vyléčení infekce virem hepatitidy C (HCV) – setrvalá virologická odpověď, což byl primární sledovaný parametr ve všech studiích. Tento parametr byl definován jako přítomnost ribonukleové kyseliny (RNA) HCV pod spodní mezí kvantifikace (LLOQ) za 12 týdnů po ukončení léčby (SVR 12).¹



ZEPATIER® 50 mg/100 mg • Léková forma: Potahované tablety. **Složení:** Léčivá látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 50 mg a grazoprevirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické hepatitidy C (HCV) genotyp 1 a genotyp 4 u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně. Doporučené režimy a celkové trvání léčby u jednotlivých typů pacientů: ***CHC genotyp 1a*** - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirinem má být zvaženo u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml a/nebo s přítomností specifických polymorfismů NS5A, které způsobují nejméně 5násobné snížení aktivity elbasviru, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby. ***CHC genotyp 1b*** - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. ***CHC genotyp 4*** - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirinem má být zvaženo u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby. Potahované tablety je nutno polykat celé, přičemž je lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Dávování u speciálních skupin pacientů:** ***Starší pacienti*** - u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER. ***Porucha funkce ledvin a konečné stadium renálního selhání (ESRD)*** - U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů na hemodialýze nebo peritoneální dialýze) není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER. ***Porucha funkce jater*** - U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) se žádná úprava dávky přípravku ZEPATIER nevyžaduje. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C) je přípravek ZEPATIER kontraindikován. Bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů po transplantaci jater nebyla stanovena. ***Pediatrická populace:*** Bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C). Současné podávání s inhibitory transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytů přenášející polyepitid 1B (organie anion transporting polypeptide 1B-OATP1B), jako je rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sachinavir, tipranavir, kobicistat nebo cyklosporin. Současné podávání s induktory cytochromu P450 3A (CYP3A) nebo P-glykoproteinu (P-gp), jako je etaraviren, fenofenon, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). **Zvláštní upozornění:** ***Zvýšení hladiny ALT:*** míra pozdních zvýšení hladin ALT během léčby přímo souvisí s plasmatickou expozicí grazopreviru. Během klinických studií přípravku ZEPATIER s ribavirinem nebo bez něj došlo u < 1 % subjektů ke zvýšení hladin ALT z normálních hladin na více než 5násobek horní hranice normálu. Vyšší míry pozdních zvýšení hladin ALT se vyskytly u žen (2 %). Asiati (2 %) a subjekty ve věku ≥ 65 let (2 %). K těmto pozdním zvýšením hladin ALT obvykle došlo v 8. týdnu léčby nebo později. Před léčbou, v 8. týdnu léčby a v případě klinické indikace je nutno provést laboratorní vyšetření jaterních funkcí. U pacientů léčených po dobu 16 týdnů se ve 12. týdnu musí provést další laboratorní vyšetření jaterních funkcí. Pacienti je nutno poučit, aby se bezodkladně poradili se svým zdravotnickým pracovníkem, pokud se u nich objeví únavu, slabost, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Žlutka nebo změny barvy stolice. Pokud se potvrdí zvýšení hladin ALT na více než 10násobek horní hranice normálu, je nutno zvažet vysazení přípravku ZEPATIER. Přípravek ZEPATIER je nutno vysadit, pokud je zvýšení hladiny ALT doprovázeno známkami nebo příznaky hepatitidy nebo zvýšením konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezníhodního normalizačního poměru (NIR). ***Genotypově specifická aktivita:*** Účinnost přípravku ZEPATIER nebyla prokázána u genotypů HCV 2, 3, 5 a 6. Přípravek ZEPATIER se u pacientů infikovaných těmito genotypy nedoporučuje. ***Opakovaná léčba:*** Účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů, kteří již byli léčení nebo kteří již byli léčení přípravky ze stejného třídy, do kterých patří přípravek ZEPATIER (inhibitory NS5A nebo inhibitory NS3/4A kromě telapreviru, simpreviru, bocopreviru), nebyla prokázána. ***Současné infekce HCV/HIV (virus hepatitidy B)*** - U pacientů s koinfekcí HCV/HIV nebyla bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER hodnocena. ***Použití u pacientů s diabetem mellitem:*** U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV primus hepatitidy dojít ke zlepšení glykemické kontroly, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroky, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou terapii. U zahájení léčby přímo působícími antiviroky je třeba informovat lékaře, kteří mají na starost léčbu diabetu. ***Pomocné látky:*** přípravek ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí laktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy tento přípravek nemají užívat. Přípravek ZEPATIER obsahuje 3,04 mmol (neboli 69,85 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce:** Současné podávání přípravku ZEPATIER a inhibitorů OATP1B je kontraindikováno, protože může dojít k významnému zvýšení plasmatické koncentrace grazopreviru. Současné podávání přípravku ZEPATIER a induktoru CYP3A nebo P-gp je kontraindikováno, protože může dojít k významnému snížení plasmatické koncentrace elbasviru a grazopreviru a může to vést ke snížení terapeutického účinku přípravku ZEPATIER. Současné užívání přípravku ZEPATIER a silných inhibitorů CYP3A zvyšuje koncentrace elbasviru a grazopreviru a současné podávání se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost přípravku ZEPATIER byla hodnocena na základě 3 placebem kontrolovaných studií a 7 nekontrolovaných klinických hodnoceních fáze 2 a 3 u přibližně 2 000 subjektů s chronickou infekcí virem hepatitidy C s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez ní). V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (více než 10 %) únavu a bolest hlavy. Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu mělo závažné nežádoucí účinky (bolest břicha, tranzitorní ischemická ataka a anémie). Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu mělo v důsledku nežádoucích účinků vysadit léčbu. Četnost závažných nežádoucích účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u subjektů s kompenzovanou cirhózou byla srovnatelná s četností pozorovanou u subjektů bez cirhózy. Při hodnocení elbasviru/grazopreviru v kombinaci s ribavirinem byly nejčastěji nežádoucí účinky kombinované účinky elbasviru/grazopreviru + ribavirinu konzistentní se známým bezpečnostním profilem ribavirinu. ***Uchovávaní:*** nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávaní. Uchovávejte v původním obalu do okamžiku použití, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Tablety jsou baleny do krabičky obsahující 2 kartonové karty, přičemž jedna kartonová karta obsahuje dva balíčky po 7 tabletách uzavřených v kartonové kartě, celkem 28 tablet. **Důležité rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko • **Registrační číslo:** EU/1/16/1119/001 • **Datum první registrace:** 22/07/2016 **Datum poslední revize textu:** 14/12/2018 • ***Všimněte si, prosím, změny v informaci o přípravku Vytje léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.***

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Zepatier®

CZ-ZEP-000008 (1.0)

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Na Valentinech 333/64, 150 00 Praha 5, Česká republika. Tel: +420 233 010 111, www.msd.cz, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com



Prometheus®

Účinná detoxifikace krve při jaterním selhání

Inzerce



Studie HELIOS¹⁾

- 145 pacientů s akutním jaterním selháním na chronickém podkladě (77 ve skupině Prometheus® a 68 v kontrolní skupině)
- prospektivní, randomizovaná, řízená, multicentrická studie
- 10 univerzitních nemocnic ze 7 zemí
- ve skupině Prometheus® byla o 9 % vyšší pravděpodobnost přežívání po 90 dnech (všichni pacienti s akutním jaterním selháním na chronickém podkladě, ns)
- v předdefinované skupině pacientů MELD skóre > 30 byla pravděpodobnost přežívání o 39 % vyšší ve skupině Prometheus® (signifikantní, $p < 0,05$, 48 pacientů, po 24 v obou skupinách)
- počet a typ nežádoucích příhod souvisejících mimo jiné s hemodynamickou stabilitou a rizikem krvácení byly podobné v obou skupinách. Jinými slovy - žádné nežádoucí příhody způsobené navíc extrakorporální léčbou

Reference:

¹⁾ Rifai K. et al. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and absorption [Prometheus®] in patients with acute-on chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. J. Hepatol. 52(1S1), S3 [2010].



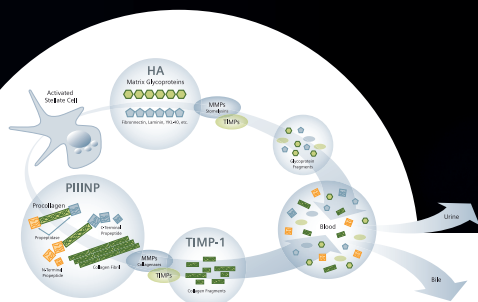
**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Česká republika: Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o. · Evropská 423/178 · 160 00 Praha 6
Telefon: +420 237 037 900 · Fax: +420 235 350 506 · E-mail: fresenius@fresenius.cz
www.FreseniusMedicalCare.cz

Nový neinvaзивní test jaterní fibrózy (ELF™)



Inzerce



Jednoduché, rutinní stanovení ze séra na analyzátorech řady ADVIA Centaur a Atellica Solution

Test ELF je určen spolu s dalšími laboratorními a klinickými nálezy jako pomůcka v diagnostice a hodnocení vážnosti jaterní fibrózy u pacientů se symptomy chronického jaterního onemocnění. ELF skóre je vypočteno na základě výsledků koncentrace tří přímých sérových markerů:

- kyseliny hyaluronové (HA)
- N-terminálního propeptidu prokolagenu typu III (PIIINP)
- tkáňového inhibitoru metaloproteinázy 1 (TIMP-1)

První přímé markery jaterní fibrózy, které jsou klinicky validované pro skupinu pacientů s virovou hepatitidou C, NAFLD, jaterním poškozením spojeným s nadměrnou konzumací alkoholu.

Výsledkem algoritmické kombinace kvantitativních výsledků jednotlivých markerů je hodnota skóre ELF, která koreluje s vážností jaterní fibrózy stanovené biopsií.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

Váš partner v léčbě hepatitid

Gilead Sciences s.r.o.

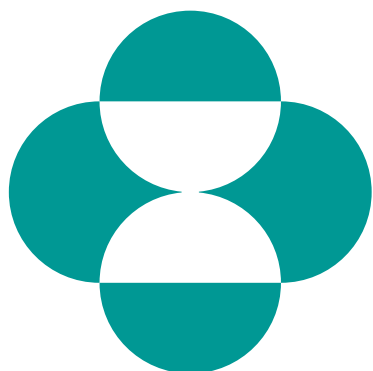
Empiria (Regus), Na Strži 1702/65,
140 00 Praha 4, Česká republika



EUROPE

Inzerce

RECORDATI GROUP



MSD



Česká hepatologická společnost ČLS JEP pořádá 7. prosince 2019

Inzerce



Podzimní pracovní den ČHS ČLS JEP 2019



Místo konání | Clarion Congress Hotel Prague
Freyova 33, Praha 9 | Kongresové
sály Aquarius & Taurus - 3. poschodí
Koordínátor odborného programu: MUDr. Jan Šperl, CSc.

Informace, program a registrace: www.ces-hep.cz a www.congressprague.cz/ppd19

Organizace:



XLVIII. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

Výroční kongres České hepatologické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí

Olomouc 2020
13. – 15. května

NH COLLECTION OLOMOUC CONGRESS

www.ces-hep.cz

www.congressprague.cz/mhd2020



Pořadatel Česká hepatologická společnost ČLS JEP
ve spolupráci s Českou lékařskou společností JEP
a Českou asociací sester
Organizátor Congress Prague



URSOSAN[®]

ursodeoxycholová kyselina

**Léčí hepatobiliární poškození
nejen s cholestázou¹**

**Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT
a histologický stupeň steatózy
u pacientů s NASH^{2,3}**



**Signifikantně redukuje
ALT, AST u pacientů
s VHC a VHB⁴**

Zkrácená informace o léčivém přípravku

URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky. Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastričtém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozdělené do 2–3 dávek. Reaktivní gastritida při duodenogastričtém refluxu: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. Disoluce žlučových kamenů: obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer, optimálně 0,5–2 roky. Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let: 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné portocenterostomii nebo děti s biliární atérií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbříšku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hliníový nebo oxid hliníový snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibráty) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtydenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. Chránit před vlhkostí. **Balení:** 50 a 100 tvrdých tobolek po 250 mg. **Datum revize textu:** 9. 11. 2018. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Balení 100 tobolek je částečně hrazeno z prostředků zdravotního pojištění, balení 50 tobolek není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Literatura: 1. Roma M.G., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. Clin Sci (Lond) 2011; 121(12): 523–544. 2. Ratzl V., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2011; 54(5): 1011–1019. 3. Laurin J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996 Jun; 23(6): 1464–1467. 4. Chen W., et al. Bile acids for viral hepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003181.



Innovation & Care

PRO.MED.CS
Praha a.s.

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4
Česká republika

www.promed.cz

01154-11039

EPCLUSA[▼]

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPOVÁ A PANFIBROTICKÁ LÉČBA HCV*

„Lidé se nerozhodují,
že budou mimořádní.
Rozhodují se, že dosáhnou
mimořádné věci.“

Sir Edmund Hillary
První člověk, který stanul
na vrcholu Mount Everestu



* viz plná verze Souhrnu údajů o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

EPCLUSA[▼] * ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahovaná tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby:** *Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou:* Epclusa po dobu 12 týdnů. *U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:* lze zvážit přidání Ribavirinu. *Pacienti s dekompenzovanou cirhózou:* Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. *Pacienti, u nichž dříve selhalo léčba s režimem obsahujícím NS5A:* Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. *Starší pacienti:* Nevýžaduje žádná úprava dávkování. *Pediatrická populace:* Nejsou dostupné žádné údaje. Pokyny pro dávkování ribavirinu: podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, těžkáka těžkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** **Závažná bradykardie a srdeční blokáda:** Při užívání režimu zahrnujících sofosbuvir s amidaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžné užívání amidaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. Pacienti, u kterých selhalo léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A: Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhalo léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP: Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snížit koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku a jejich současné podávání se nedoporučuje. Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV: Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/ tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a posílením (boosted) inhibitory proteáz HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Použití u diabetických pacientů: Po zahájení léčby přímo působícími antivirotiky může dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykemii. Je tedy třeba pečlivě monitorovat glykemie, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich anti-diabetickou medicínu. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti diabetes. **Současná infekce HCV/HBV:** Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální. Reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirotiky. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. **Cirhóza třídy C dle CPT:** Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanovena. **Pacienti po transplantaci jater:** Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. **Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení mnohaž přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučením dávkování.** **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které by zjišťoval jednotlivé u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitory lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytů (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonistou vitamínu K se doporučuje pečlivě monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání režimu zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amidaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní podpora opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrací číslo:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 04/2019. **Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku obsahující ribavirin.**

Gilead Sciences s.r.o.

Empiria (Regus), Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4, Česká republika

HCV/CZ/19-03/1311b

