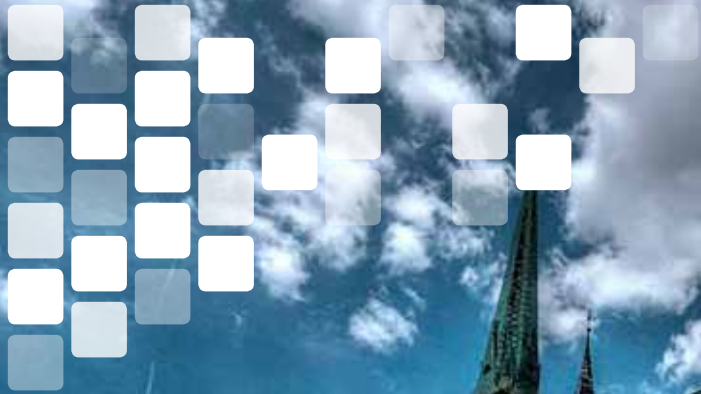




XLVIII. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNY

Výroční kongres České hepatologické společnosti ČLS JEP
s mezinárodní účastí.

ON-LINE

12. – 14. KVĚTNA 2021

PROGRAMOVÝ
SBORNÍK S ABSTRAKTY

ISBN: 978-80-906981-3-0

Programový sborník byl vydán ČHS ČLS JEP,
s podporou firmy GILEAD.



Pořadatel:

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

Organizátor:

Congress Prague



GILEAD

Creating Possible

VÍTÁME VÁS NA XLVIII. MÁJOVÝCH HEPATOLOGICKÝCH DNECH 2021

Vážené kolegyně a kolegové, milí přátelé české hepatologie,

jménem výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP Vás co nejsrdečněji vítáme na XLVIII. májových hepatologických dnech, které v letošním roce probíhají on-line.

Jsm 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 on-line doprovodné výstavě, která je součástí kongresu. 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 příjemné prožití on-line kongresu.

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



Hlavní partneři



Mediální partneři



Vystavovatelé

- AbbVie s.r.o.
- Alnylam Czech s.r.o.
- AOP Orphan Pharmaceuticals AG
- BioVendor – Laboratorní medicína a.s.
- Eisai GesmbH
- Gilead Sciences s.r.o.
- Herbacos Recordati s.r.o.
- Medinet, s.r.o.
- Merck Sharp & Dohme s.r.o.
- PRO.MED. CS Praha a.s.
- Profi Medicína

Firemní satelitní sympozia

- AbbVie s.r.o.
- AOP Orphan Pharmaceuticals AG
- Gilead Sciences s.r.o.
- PRO.MED. SC Praha a.s.

Sponzorované firemní přednášky

- AOP Orphan Pharmaceuticals AG
- Alnylam Czech s.r.o.
- Ewopharma, spol. s r.o.

ZÁKLADNÍ INFORMACE

Pořadatel:

Pořadatelem je Česká hepatologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Congress Prague s.r.o., Na Celné 826/8, 150 00 Praha 5.

Odborný program:

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc. | bruha@cesnet.cz | +420 224 962 506

Organizace kongresu:

Petra Skalová | petra.skalova@congressprague.cz | +420 774 923 353

Doprovodná výstava:

Lucie Vančurová | lucie.vancurova@congressprague.cz | +420 606 733 489

Registrace:

Silvie Krejsková | silvie.krejskova@congressprague.cz | +420 241 445 759

Helpdesk: Registrovaným účastníkům je v případě technických potíží (registrace do on-line prostředí kongresu, nefunkčnost streamu apod.) na webu kongresu k dispozici HELPDESK formou živého chatu, e-mailu a tel. kontaktu.

Pravidla pro účast

- Vstup do on-line kongresu a na doprovodnou výstavu firem je možné výlučně na základě platné registrace.
- Registrační údaje obdrží každý registrovaný účastník na jeho e-mailovou adresu před konáním kongresu na základě uhrazeného registračního poplatku.
- Registrovaní účastníci mohou využít přihlašovací údaje do webového prostředí kongresu do 12. června 2021 pro shlédnutí záznamu prezentací odborného programu, satelitních sympozií, odborných přednášek a také vstupu na doprovodnou výstavu kongresu.
- Bez výslovného souhlasu pořadatele nebo organizátora není dovoleno pořizovat záznamy (zvukem, obrazem) prezentací přednášených v hlavním sále.

Certifikáty: Účast na akci je zařazena do systému celoživotního vzdělávání dle Stavovského předpisu číslo 16 České lékařské komory. Registrovaní účastníci MHD 2021, kteří absolvují odborný program, obdrží elektronický certifikát s 12 kredity na svou elektronickou adresu do 14 dnů od skončení akce.

Doprovodný program – Online vaření s Martinem Škodou

Čtvrtek 13. května od 20.00 hod., online přenos v hlavním sále.

Registrační údaje na kongres jsou pro každého účastníka platné i na doprovodný program.

MENU

Filírovaná vepřová panenka, krémová houbová omáčka a opečené brambory

Lívance bez kynutí se smetanovým krémem a karamelizovaným ovocem

MARTIN ŠKODA český Jamie Oliver, držitel kuchařského Oskara

Vařit začal v 9 letech, v 17ti jako nejmladší autor u nás vydal svojí první kuchařku Škoda nevařit - Kuchařku plnou hudby a začal sbírat jednu cenu za druhou. Teď v 26 letech má za sebou kus cesty, dva televizní pořady, druhou kuchařku a také hodně zajímavý pohled na svět, a to nejen na ten gastronomický. Bojuje proti plýtvání, je zastáncem tradiční kuchyně, nenechává se unést aktuálními trendy, jen protože jsou „trendy“. Vždy říkal, že je „fandou gastronomie“, i když už dávno je jedním z nejlepších kuchařů mladé generace.



OICALIVA®
acidum obeticholicum

NOVÝ PŘÍSTUP K LÉČBĚ PBC PO 20 LETECH

**Unikátní
mechanismus
účinku**

OICALIVA® představuje novou možnost pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na dosavadní léčbu PBC.¹

**První FXR
agonista
v léčbě PBC**

OICALIVA® působí na FXR receptor, který hraje zásadní roli v homeostáze žlučových kyselin a kontrole zánětu a fibrózy.¹⁻³

**Klinicky
prokázaná
účinnost**

5x více pacientů léčených kombinací **OICALIVA®** + UDCA dosáhlo snížení hladiny ALP a stabilizace hladiny bilirubinu než pacientů léčených UDCA v monoterapii^{1,4}

Zkrácená informace o léčivém přípravku: OICALIVA® 5 mg potahované tablety, OICALIVA® 10 mg potahované tablety. Složení: Jedna tableta přípravku OICALIVA® 5 mg obsahuje acidum obeticholicum 5 mg, jedna tableta přípravku OICALIVA® 10 mg obsahuje acidum obeticholicum 10 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek OICALIVA® je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (tj. primární biliární cirhózy, PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. **Dávkování:** Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater daného pacienta. Počáteční dávka a její titrace u populace pacientů s PBC závisí na stadiu onemocnění dle Child - Pugh. **Pacienti bez cirhózy nebo Třída A dle Child-Pugh:** Počáteční dávka 5 mg jednou denně, kde hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkového bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 10 mg jednou denně. Maximální dávky 10 mg jednou denně. **Třída B nebo C dle Child-Pugh:** Počáteční dávka 5 mg jednou týdně. U pacientů, kde hladina ALP a/nebo celkového bilirubinu po 3 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 5 mg dvakrát týdně (podávaných s odstupem alespoň 3 dny) a následně na 10 mg dvakrát týdně (se stejným odstupem), pokud na léčbu reagují a snášejí ji. Maximální dávky 10 mg dvakrát týdně (s odstupem alespoň 3 dny). Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. **Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu:** přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, u pacientů s těžkou nesnášenlivostí v důsledku pruritu je třeba zvážit jeden z postupů: *Pacienti bez cirhózy nebo s třídou A dle Child-Pugh:* snížit dávku přípravku OICALIVA® 5 mg obden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně, popř. na 5 mg 1x denně u pacientů netolerujících 10 mg 1x denně. Popřípadě dočasně vysadit Ocalivu na dobu až 2 týdnů s následným opětovným nasazením redukované dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. *Pacienti s třídou B nebo C dle Child-Pugh nebo s dekompenzovanou cirhózou:* Redukce dávek přípravku OICALIVA® na 5 mg 1x týdně, pro pacienty netolerující 5 mg 2x týdně, popř. 10 mg 1x týdně, pro pacienty netolerující 10 mg 2x týdně. Dočasné přerušení léčby Ocalivou až na dva týdny, s případným obnovením se sníženou dávkou. K optimální odpovědi dávku zvyšovat až na 10 mg 2x týdně, pokud to pacient snáší. Zvažtí ukončení léčby Ocalivou u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný prurit. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat přípravek OICALIVA® alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. Pokud dojde k vynechání dávky, pokračovat až další dávkou. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradili vynechanou dávku. **Zvláštní populace:** Pacienti s poruchou funkce jater viz doporučené dávkování. *Starší pacienti (≥ 65 let)* – údaje jsou omezené, dávkování ale není třeba upravovat. *Pacienti s poruchou funkce ledvin* – není třeba upravovat dávkování. Údaje u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou renální funkce jsou omezené, v případě těžké poruchy renální funkce nejsou k dispozici vůbec. **Pediatrická populace** – použití přípravku OICALIVA® při léčbě PBC není relevantní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Úplná obstrukce žlučových duktů. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** *Nežádoucí příhody související s játry* – u pacientů užívajících přípravek OICALIVA® bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí příhody související s játry byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg 1x denně. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno závažné poškození jater a úmrtí při častějším podávání kyseliny obeticholové než je doporučeno, a to u pacientů se středně závažným až závažným snížením funkce jater. Po zahájení léčby je u všech pacientů třeba monitorovat možnou progresi PBC a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba dávku upravit. *Těžký prurit* – byl hlášen u 23 % pacientů léčených v rámci přípravkem OICALIVA® 10 mg, u 19 % pacientů v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OICALIVA® a u 7 % pacientů v rámci s placebem. Strategie kontroly zahrnují přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasné přerušení podávání. **Interakce:** Při souběžném podávání warfarinu a obeticholové kyseliny je třeba sledovat INR a dávku warfarinu případně upravit. Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (např. teofylin a tizanidin). Pryskyřice vázající žlučové kyseliny, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, adsorbují a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Pryskyřice se doporučuje podávat v 4-6hodinovém intervalu před a po užití obeticholové kyseliny. **Těhotenství:** Podávání obeticholové kyseliny v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Nežádoucí účinky:** velmi časté – prurit, únava, diskomfort a bolest břicha. Časté – abnormální funkce štítné žlázy, palpitační, závrat, bolest v orofaryngeální oblasti, zácpa, ekzém a vyrážka, atalgie, periferní edém, pyrexie. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokrytalická celulóza (E460), Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium – stearát, částečně hydrolyzovaný poly (vinylalkohol), (E1203) oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172). Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Intercept Pharma International Ltd., Ormond Building, 31-36 Ormond Quay Upper, Dublin 7, Irsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/16/1139/001, EU/1/16/1139/002, EU/1/16/1139/003, EU/1/16/1139/004. **Datum první registrace:** 12. prosince 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 11. ledna 2021. **Datum revize textu:** 01/2021. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

*UDCA vysazena u pacientů s intolerancí na UDCA; ALP, alkalická fosfatáza; FXR farnesoidní X receptor; PBC, primární biliární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholová kyselina; ULN, horní hranice normy.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku OICALIVA®, datum revize textu 01/2021; 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B 2015;5:135-44; 3. Poupon R, Ursodeoxycholic acid and bile- acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:S3-S12; 4. Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.

AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Pod Děvínem 28, 150 00 Praha, Česká republika

tel.: +420 251 512 947, fax: +420 251 512 946

e-mail: office.cz@aoporphan.com, www. aoporphan.cz

Date od release: 05/2021, Date of production: 05/2021



AOP ORPHAN
FOCUS ON RARE DISEASES

OBT_02_042021_CZ

PROGRAM KONGRESU

SEKCE LÉKAŘŮ

Středa 12. května

11.00 - 11.10	Zahájení programu XLVIII. májových hepatologických dnů	
11.10 - 12.10	1. PROGRAMOVÝ BLOK Metabolické choroby, různé I Předsedající: Jirsa M., Brůha R. 1. Sekvenování nové generace v diagnostice dědičných cholestáz Neřoldová M., Sticová E., Kotalová R., Šafaříková M., Pfeiferová L., Kalousová M., Zima T., Stránecký V., Kmoch S., Jirsa M. 2. Fenotypová charakteristika přenašečů Alagilleova syndromu Kotalová R., Neřoldová M., Budišová L., Jirsa M. 3. LINE-1 inserce v genu PNPLA3 může výrazně ovlivnit genotypizaci klinicky významné varianty I148M Leníček M., Šmíd V., Pajer P., Nazarova A., Brůha R., Vítek L. 4. Zkušenosti se sledováním pacientů s akutní porfyrickou nemocí ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze Nováková B., Petrtýl J., Záhoráková D., Subhanová I., Vítek L., Martásek P., Brůha R.	60 min.
12.10 - 12.30	Sponzorovaná přednáška – Alnylam Givosiran v léčbě AHP Urbánek P.	15 (+5) min.
12.30 - 12.45	Přestávka	
12.45 - 13.40	2. PROGRAMOVÝ BLOK Metabolické choroby, různé II Předsedající: Vítek L., Dvořák K. 1. Sulfatované žlučové alkoholy se hromadí u pacientů s PSC Leníček M., Vreeken R., Olde Damink S., Schaap F. 2. Terapeutický potenciál oxidu uhelnatého Muchová L., Leníček M., Dvořák A., Štacko P., Russo M., Slanina T., Palao E., Klán P., Vítek L. 3. Kvantitativní LC-MS/MS stanovení Z-lumirubinu a bilirubinu v lidském séru Capková N., Jašprová J., Dvořák A., Pospíšilová K., Vecka M., Leníček M., Lacina O., Zapadlo M., Plavka R., Klán P., Vítek L. 4. Spektroskopie krevní plazmy – diagnostika karcinomů trávicího traktu na molekulární úrovni Habartová L., Hrubešová K., Fousková M., Vrtělka O., Michálková L., Setnička V.	60 min.
13.40 - 14.00	Sponzorovaná přednáška – AOP Orphan Pharmaceuticals Právní závaznost SPC Suchopár J.	15 (+5) min.
14.00 - 14.15	Přestávka	
14.15 - 15.15	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (1. část) Témata: Portální hypertenze Předsedající: Fejfar T., Hůlek P. 1. Léčba komplikací portální hypertenze Fejfar T. 2. Prehepatální portální hypertenze Šembera Š. 3. Současné možnosti radio-intervenční léčby portální hypertenze Raupach J.	60 min.
15.15 - 15.30	Přestávka	
15.30 - 16.30	Satelitní sympozium Gilead sciences	60 min.
16.30 - 16.45	Přestávka	



CHALLENGE ACCEPTED

16.45 - 17.45	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (2. část)	60 min.
	Témata: Hepatocelulární karcinom Předsedající: Fraňková S., Husová L., Trunečka P.	
	1. Screening a prevence HCC Fraňková S.	
	2. Systémová léčba HCC Kiss I.	
	3. Rozšířené indikace transplantace jater pro HCC Trunečka P.	
17.45 - 18.05	Lenvanitib u pacientů s hepatocelulárním karcinomem Kubala E.	15 (+5) min.

Čtvrtek 13. května

09.30 - 10.30	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (3. část)	60 min.
	Témata: Metabolické choroby jater Předsedající: Brůha R., Vítek L.	
	1. Experiences with COVID-19 vaccination in Israeli patients with liver disease Safadi R. (University Jerusalem, Israel).	
	2. Nealkoholová tuková choroba jater - situace v ČR Brůha R.	
	3. Metabolické souvislosti NAFLD Vítek L.	
10.30 - 10.50	Přestávka	
10.50 - 11.50	Satelitní sympozium Abbvie	60 min.
11.50 - 12.30	Přestávka	
12.30 - 12.50	Přednáška State of the art POZVANÝ HOST ZA SLOVENSKOU HEPATOLOGICKOU SPOLEČNOST Sarkopénie a křehkost u pacientů s jaterní cirhózou Skladaný L.	20. min
12.50 - 13.10	Přednáška State of the art POZVANÝ HOST ZA ČGS ČLS JEP: Moderní diagnostika onemocnění extrahepatálních žlučových cest Urban O.	20 min.
13.10 - 14.10	POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (4. část)	60 min.
	Témata: Virové hepatitidy Předsedající: Husa P., Šperl J., Urbánek P.	
	1. Terapie virových hepatitid A – E Husa P.	
	2. Reaktivace chronické HBV infekce Šperl J.	
	3. Hepatitida C a orgánové transplantace: šest let s DAA Fraňková S.	
14.10 - 14.30	Přestávka	
14.30 - 15.30	3. PROGRAMOVÝ BLOK	
	Virové hepatitidy I Předsedající: Husa P., Volfová M.	60 min.
	1. Aktuálna situácia vo výskyte hepatitídy C v resocializačných zariadeniach východného Slovenska Belovičová M., Popovičová M., Nemčíková M.	
	2. Čtyři případy komorbidit non-Hodgkinského lymfomu a virové hepatitidy C s pokročilým jaterním onemocněním a čtyři různé osudy Aster V., Kapla J., Fraňková S.	
	3. Význam aktivního vyhledávání pacientů s chronickou hepatitidou C Husa ml., P., Husa, P.	
	4. Léčba chronické hepatitidy C přímo působícími antivirotiky: význam spolupráce hepatologických pracovišť Množil Střídová K., Fraňková S.	
15.30 - 16.30	Satelitní sympozium PRO.MED.CS Praha	60 min.
16.30 - 16.40	Přestávka	

16.40 - 17.00	Sponzorovaná přednáška – Ewopharma Autoimunitní hepatitida Aiglová K.	15 (+5) min.
17.00 - 18.00	4. PROGRAMOVÝ BLOK Virové hepatitidy II Předsedající: Fraňková S., Urbánek P. 1. Léčba pacientů s chronickou hepatitidou C přímo působícími antiviroty v Ostravě Rožnovský L., Petroušová L., Orságová I., Kabieszová L., Konečná M., Mrázek J., Kloudová A. 2. Úspěšná léčba HCV infekce jako rizikový faktor vzniku obezity a metabolického syndromu Pítová V., Fraňková S., Šperl J. 3. Transplantace orgánů od HCV pozitivního dárce Fraňková S., Šperl J., Slatinská J., Viklický O. 4. Lamivudin v profylaxi reaktivace a přenosu HBV infekce u pacientů po transplantaci ledviny Chmelová K., Fraňková S., Viklický O., Slatinská J., Rábeková Z., Šperl J.	60 min.
18.00 - 18.30	Předání cen ČHS ČLS JEP Plenární schůze CHS ČLS JEP	30 min.
20.00	On-line kurz vaření s Martinem Škodou	

Pátek 14. května

08.30 - 09.45	Sekce zdravotnických pracovníků nelékařských profesí 1. Celiakie Petřeková M. 2. Návrh programu včasné diagnostiky karcinomu pankreatu Absolonová P. 3. Hepatitida C kazuistika Gabrielová M. 4. Obezita - nejen estetický problém Tichá A. 5. Život s „Céčkem“ Brucknerová A.	75 min.
09.45 - 10.45	Satelitní sympozium AOP ORPHAN	60 min.
10.45 - 11.00	Přestávka	
11.00 - 11.15	Diskuze k posterům Předsedající: Brůha R., Trunečka P.	15 min.
11.15 - 13.00	5. PROGRAMOVÝ BLOK Portální hypertenze, transplantace Předsedající: Petrýl J., Trunečka P. 1. Transplantace jater u hemofilika – kazuistika Drápalová V., Husová L., Mejzlík V., Němec P. 2. Výskyt a význam sarkopenie a myosteatózy u kandidátů transplantace jater Erhartová D., Míková I., Kautznerová D., Tupý M., Dezortová M., Šedivý P., Kysela M., Lánská V., Froněk J., Hájek M. a Trunečka P. 3. Mezi kandidáty transplantace jater s cirhózou různé etiologie je významně více nosičů genotypu MZ genu SERPINA1 než v běžné populaci Rábeková Z., Fraňková S., Jirsa M., Neřoldová M., Budišová L., Chmelová K., Šperl J. 4. Kombinovaná léčba spironolaktonem a furosemidem a poruchy acidobazické rovnováhy u jedinců s ascitickou cirhózou jater Gottfriedová H., Lánská V., Špičák J., Schück O. 5. Sarkopenie ovlivňuje přežívání nemocných po transjugulární intrahepatické portosystémové spojení zavedené pro akutní krvácení Šembera Š., Hůlek P., Chovanec V., Fejfar T., Jirkovský V., Čabelkova P., Krajina A., Raupach J., Renc O., Lojík M. 6. Léčba portopulmonální hypertenze u pacienta s kongenitální jaterní fibrózou Varyš D., Al-Hiti H., Kozák T., Taimr P., Šperl J., Fraňková S. 7. Sérové koncentrace žlučových kyselin jako marker portální hypertenze Žížalová K., Vecka M., Nováková B., Petrýl J., Šmíd V., Brůha R., Vítek L., Leníček M.	105 min.
13.00 - 13.15	Závěr kongresu	

SBORNÍK ABSTRAKT - POSTGRADUÁLNÍ KURZ

LÉČBA KOMPLIKACÍ PORTÁLNÍ HYPERTENZE

Fejfar T., Hůlek P., Jirkovský V., Šembera Š., Krajina A., Raupach J., Lojík M., Chovanec V., Renc O.
 II. interní gastroenterologická klinika, LF a FN HK, Radiologická klinika LF UK a FN HK

K nejčastějším a prognosticky nepříznivým komplikacím klinicky významné portální hypertenze (CSPH-clinically significant portal hypertension) patří zejména akutní varikózní krvácení, rozvoj ascitu s rizikem progresu do hepatorenálního selhávání a rozvojem spontánní bakteriální peritonitidy nebo rozvoj jaterní encefalopatie. Méně častou, ale významnou komplikací je rozvoj hepatolupmonálního syndromu, portopulmonální hypertenze nebo cirhotické kardiomyopatie.

Varikózní krvácení je nejčastější život ohrožující komplikací CSPH a představuje třetí až čtvrtou nejčastější příčinu krvácení do horní části trávicí trubice. V běžné populaci nemocných s jaterní cirhózou je roční riziko varikózního krvácení kolem 4 %. U nemocných s již diagnostikovanými významnými varixy (F2–F3) však přesahuje 10–15 %. I při intenzivní terapii má první ataka krvácení vysokou letalitu (15–20 %) a je spojena s vysokým rizikem recidivy.

Léčba vždy vyžaduje intenzivní multidisciplinární přístup za účasti endoskopického týmu a intenzivisty. Základní opatřením je *volumová resuscitace* s následnou *hemosubstitucí*, jejímž cílem je udržení hodnot hemoglobinu v rozmezí 70–90 g/l (HTK 0,21–0,24), vyjma nemocných s pokračujícím krvácením a významnými asociovanými chorobami, kdy cílíme na hodnoty vyšší. U všech nemocných je v současné době indikováno podání širokospektrého antibiotika (ceftriaxon, chinolony) po dobu 7 dnů, jelikož systémová infekce je u nemocných s portální hypertenzí velmi častou komplikací a infekci provázející endotoxemie je dnes považována za jeden z možných spouštěcích faktorů varikózního krvácení. Léčba ATB signifikantně snižuje jak smrtnost, tak riziko recidivy krvácení. V případě manifestní jaterní encefalopatie zahajujeme její léčbu (lactulosa, rifaximin), tu podáváme u rizikových nemocných i preventivně.

Základem léčby jsou léky ovlivňující splanchnickou perfuzi podávané po dobu prvních 5, případně 3 dnů. V současné době jsou léky volby terlipresin, somatostatin nebo octreotid. *Terlipresin* (N-triglycyl-8-lysin-vazopresin) je syntetický analog vazopresinu, selektivní V1 agonista. Jeho biologický poločas (3,5 hodiny) umožňuje intermitentní podávání každé 4 hodiny. Dávka 1–2 mg signifikantně snižuje portální průtok a ve vysokém procentu (75–83 %) vede k zástavě krvácení. V prospektivních studiích jasně prokázal, že snižuje riziko recidivy krvácení i smrtnost. Nejčastějším nežádoucím účinkem je rozvoj diluční hyponatremie, méně časté jsou ischemické komplikace. Dle současných doporučení podáváme 2 mg á 4 hod v prvních 2 dnech a dále pokračujeme 1 mg ve stejném intervalu. Další možností je podání *somatostatinu*, synteticky vyráběného hormonu, který je fyziologicky produkován především v hypotalamu a gastrointestinálním traktu. Stejně jako u terlipresinu jeho bolusové i kontinuální podání vede u nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí ke snížení HVPg přibližně o 30 % a snížení portálního průtoku přibližně o 17 %. Jeho účinek je nejspíše dán inhibicí sekrece glukagonu, snížením krevního objemu, snížením hyperemie zažívacího traktu po požití potravy, ale i přímým působením na splanchnickou cirkulaci cestou S_{1-5} receptorů. Somatostatin signifikantně snižuje nejen portální tlak (HVPg), ale i průtok žaludeční sliznicí, což může být obzvláště důležité při krvácení z portální gastropatie. Z velkého počtu studií a metaanalýz plyne, že jeho podání v kombinaci s endoskopickou léčbou signifikantně zvyšuje úspěšnost zástavy krvácení a snižuje riziko časných recidiv stejně jako terlipresin. Vzhledem ke krátkému biologickému poločas (1–4 minuty), však vyžaduje podávání v kontinuální infuzi. Léčbu zahajujeme podáním bolusu 250–500 µg s následným kontinuálním podáváním 250–500 µg/h. Podávání vyšší dávky (500 µg/h) je spojeno s lepší kontrolou krvácení a přežitím u nemocných s aktivním krvácením v době endoskopie. Výskyt nežádoucích účinků je malý, nejčastěji to jsou dyspeptické potíže a hyperglykémie (20–30 % nemocných). Další variantou je podání jeho analogu *Octreotidu*, který

DĚLÁM MNOHEM VÍCE, NEŽ JEN LÉČÍM HEPATITIDU C. POMÁHÁM JI ELIMINOVAT.

S každým vyléčeným pacientem se hepatitida C stává historií.

EPCLUSA
sofosbuvir/velpatasvir
TOGETHER WE CURE, TOGETHER WE CAN ELIMINATE.

EPCLUSA - PAN-GENOTYPOVÝ A PAN-FIBROTICKÝ REŽIM V JEDNÉ TABLETĚ.¹

▼ 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 potahované 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 selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A: Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. Starší pacienti: Nevyžaduje 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 (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná) je kontraindikováno.

Zvláštní upozornění: Závažná bradykardie a srdeční blokáda: Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV. Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Epclusa používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována. Další podrobnosti viz SPC. Současná infekce HCV/HBV: Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A: Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu

zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresu klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. Porucha funkce ledvin: Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby. Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP: Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat 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 optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibitorem proteáz HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Použití u diabetických pacientů: Po zahájení léčby přímo působícími antiviroty 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 antidiabetickou medikaci. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. 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 možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním.

Interakce: Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (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 a/nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivé monitorování hodnot INR. Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizovány játry, může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícími s clearance viru HCV. 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: Časté nežádoucí účinky: vyrážka. Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem 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 podpůrná 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, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko

Registrační čísla: EU/1/16/1116/001.

Datum revize textu: 03/2021.

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 Souhrn údajů o přípravku obsahující ribavirin.

REFERENCE

1. SPC Epclusa.

GILEAD
Creating Possible

Gilead Sciences s.r.o., Na Strži 1702/65
140 00 Praha 4, Czech republic
IČ 24268551

CS-EPC-0017

má podobné farmakologické účinky. Odlišnosti v jeho působení jsou patrně dány vazbou pouze na tři z pěti somatostatinových receptorů (SSTR 2,5,3). V porovnání se somatostatinem je pro klinické použití výhodný jeho delší poločas (90–120 minut) a především podstatně delší farmakologické působení (8–12 hodin). V léčbě je podáván v úvodu bolusově (50 µg) s následným kontinuálním intravenózním podáním (25–50 µg/h).

Spolu s farmakoterapií vazoaktivní látkou patří k základním terapeutickým postupům *endoskopické ošetření*. Endoskopie by měla být provedena, pokud možno ihned po zajištění a stabilizaci nemocného. Podle současných doporučení nejpozději do 6, potažmo 12 hodin. Za metodu volby akutního varikózního krvácení v oblasti jícnu se dnes považuje ligace jícnových varixů (EBL-endoscopic band ligation), která má v porovnání se sklerotizační léčbou signifikantně nižší výskyt komplikací. Skleroterapii lze jistě ale použít v případě, že ligace není technicky možná. V případě žaludečních varixů je léčbou volby použití syntetického tkáňového lepidla, cyanoacrylátu (Histoacryl®).

V případě selhání výše uvedené terapie, nebo k zajištění nemocného k transportu lze použít ke kompresi krvácejícího jícnového varixu balonkovou tamponádu (trojcestná sonda dvoubalonková -*Sengstakenova-Blake-morova*) nebo dnes preferenčně jícnový stent. V případě žaludečních varixů (GOV 1,2 IGV1) je k tamponádě vhodnější jednobalonková sonda (Lintonova-Nichlasova).

Za záchranou léčbu v případě selhání metod první linie je stále považována urgentní transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS). Kombinace poklesu portálního tlaku zkratem a endovaskulární uzavření cévy tkáňovým lepidlem v místě krvácení bez nutnosti operační zátěže vede k okamžité zástavě krvácení u 91–100 % nemocných. Tricetidenní recidivy se vyskytují v 7–30 % případů a měsíční mortalita je kolem 28–55 %. Ještě větší význam má TIPS u nemocných s krvácením ze žaludečních varixů. I TIPS má však své kontraindikace a limitace dané pokročilostí jaterního onemocnění a stále zůstává část pacientů s vysoce pokročilým onemocněním, kteří na ataku varikózního krvácení zemřou.

V poslední dekádě přibývá stále více dat o možnosti zástavy nekontrolovatelného krvácení z jícnových varixů použitím dedikovaného *jícnového stentu* (SX-Ella stent Danish®), který svou expanzní silou působí proti portálnímu tlaku a komprimuje krvácející varix. Účinnost je dokumentovaná v 80–100 %. V porovnání s balonkovou sondou je spojen s vyšší mírou zástavy krvácení při nižším riziku významných komplikací. Přináší i delší období zajištění nemocného (7–10 dnů zavedení) a překlenutí období s vysokým rizikem recidivy krvácení s možností zahájení následné adekvátní sekundární profylaxe, při poměrně snadném systému zavedení. Nejčastější komplikací jsou distální migrace stentu nebo otlakové ulcerace při okrajích stentu.

Primární prevence: Léčebnou intervencí se u nemocného s portální hypertenzí snažíme, aby k varikóznímu krvácení (primární prevence), nebo v ideálním případě k rozvoji varixů (preprimární prevence), nedošlo nebo bylo riziko příhody alespoň sníženo. Léčbou volby jsou neselektivní betablokátory, snižující HVPG snížením minutového srdečního výdeje a nejspíše i přímým působením na splanchnickou cirkulaci nebo endoskopická eradikace varixů (EBL). K primární profylaxi jsou indikováni všichni nemocní s velkými varixy F2-3 nebo nemocní s malými varixy F1, ale s přítomností varovných známek na varixech nebo ve funkční třídě C dle Childa a Pugh. Nemocní s malými varixy (F1) bez dalších rizikových faktorů být léčeni NSBB mohou. U nemocných ve vysokém riziku vede podání NSBB ke snížení krvácení (v průměru z 24 % na 15 % v průběhu dvou let) a redukcí úmrtnosti (průměrně z 27 % na 23 %, snížení relativního rizika o 40 %). V porovnání s propranololem a nadololem se dnes jeví jako účinnější karvedilol (neselektivní betablokátor/alfa1-blokátor).

Alternativou terapie betablokátozem u nemocných s kontraindikací či intolerancí je EBL, která je dle řady dat účinnější v prevenci první ataky krvácení při vyšším riziku významných komplikací a srovnatelného efektu na přežívání. Vzhledem k dokumentovanému pozitivnímu působení NSBB nad rámec snížení PSG je dnes některými autory i doporučením EASLu u nemocných s menší pokročilostí onemocnění léčba NSBB preferována. Stejně tak v případě žaludečních varixů. Naopak u nemocných s ascitem je třeba při léčbě NSBB vyšší obezřetnosti.

Sekundární prevence: Po první epizodě krvácení jsou nemocní v horizontu dvou let vystaveni riziku recidivy krvácení v 60 %. Z tohoto důvodu je u všech nemocných indikována neodkladná sekundární prevence. Farmakoterapie neselektivním betablokátozem snižuje riziko recidivy krvácení v průměru z 60–63 % na 42 %, spolu se signifikantním snížením letality (z 27 % na 20 %). Je proto v kombinaci s EBL postupem volby. V poslední dekádě ale stále přibývá dokladů o vhodnosti invazivnějšího přístupu. Dle řady prospektivních studií je u nemocných ve vysokém riziku recidivy krvácení vhodné zvážení zavedení „preventivního“ TIPSu do 24–72 hod od úvodní ataky. Podle dostupných dat do rizikové skupiny patří nemocní s vysokým PSG (HVP-G>20mmHg) a zejména nemocní ve skupině C dle Childa a Puga. Nemocní ve skupině B s aktivním krvácením v době endoskopie, kteří byli v řadě studií též takto označováni, profitují již pravděpodobně méně. U rizikových nemocných tento postup přináší signifikantní snížení rizika recidivy krvácení i rizika úmrtí. Stejně tak u nemocných v nízkém riziku, u kterých nemůže být podávána léčba NSBB nebo u nemocných s asociovanou trombózou portální žíly.

Nezastupitelné místo má TIPS i u nemocných v sekundární profylaxi po krvácení ze žaludečních nebo ektopických varixů, u kterých lze v některých případech zvážit i provedení BRTO/BATO.

Ascites, jako další významný ukazatel dekompenzace a progresu základního onemocnění má pro léčbu dnes zavedené jasné doporučené postupy. Pokud nemocný není kandidátem transplantace jater, tak v případě rozvoje refrakterního nebo opakovaně recidivujícího ascitu je jako další krok za respektování všech známých kontraindikací indikováno zvážení zavedení TIPSu. Tento přístup je při včasné správné indikaci dle dostupných metaanalýz spojen s lepším přežíváním v porovnání s dlouhodobě prováděnou léčbou pomocí velkoobjemových paracentéz s náhradou albuminem. S ohledem k riziku rozvoje jaterní encefalopatie je dnes preferovaným přístupem použití potahovaných stentů s kontrolovatelným průměrem zkratu. U selektovaných nemocných může být TIPS i metodou volby v případě cirhotického hydrothoraxu. Komplikovaná, a s vysokou úmrtností stále spojená, zůstává péče o nemocné s hepatorenálním selháváním, u kterých je stále v první linii indikována léčba albuminem v kombinaci s terlipresinem, případně noradrenalinem.

V každém případě má být léčba všech komplikací portální hypertenze vedena i s ohledem k dalším asociovaným chorobám a celkovému stavu nemocného.

Literatura:

1. De Franchis R et al. Portal Hypertension V: Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop, 5th Edition. Wiley-Blackwell press. London; January 2011.b
2. 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.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):406-460.
4. Fejfar T, Šafka V, Jirkovský V, et al Danišův jícnový stent v terapii varikózního krvácení. Gastroent Hepatol 2013; 67(2): 98-103
5. Fejfar T, Vaňasek T, Brůha R, at al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. Gastroent Hepatol 2017; 71(2): 105–116.
6. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. J Hepatol. 2013;58(1):45-50.
7. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020 May 23;2(4):100122. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100122. eCollection 2020 Aug.
8. North Italian Endoscopic Club for Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. N Engl J Med 1988; 319: 983.

9. Krag A, Wiest R, Albillos A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effect of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. Gut. 2012 Jul;61(7):967-969.
10. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. F1000Res. 2019 Jun 25;8:F1000 Faculty Rev-966. doi: 10.12688/f1000research.18807.1. eCollection 2019.

PREHEPATÁLNÍ PORTÁLNÍ HYPERTENZE

Šembera Š., Fejfar T., Hůlek P., Jirkovský V.

II. interní gastroenterologická klinika, LF a FN HK

Trombóza v portálním řečišti neboli extrahepatální obstrukce portální žíly (EHPVO) vzniká v řadě rozdílných situací. Trombóza u nemocného s jaterní cirhózou vzniká při dyskoagulačním stavu a zpomaleném toku portální žilou. Může vznikat zcela asymptomaticky a spontánně se rozpustit, naopak mnohdy způsobí významnou dekompenzaci jaterní cirhózy. Trombóza u nemocných s jaterní cirhózou může být prvním projevem hepatocelulárního karcinomu. Trombóza u nemocných bez jaterní cirhózy vzniká u pacientů s nádorovým onemocněním buď indukci paraneoplastické koagulopatie a / nebo útlakem žil nádorovým růstem. Trombóza u nemocných bez jaterní cirhózy a nádorového onemocnění vzniká při prokoagulačním stavu či při útlaku žil portálního řečiště, nejčastěji zánětem pankreatu. Příčiny se u jednoho nemocného velmi často i kombinují (útlak + prokoagulační onemocnění nebo více prokoagulačních poruch).

Klinický průběh trombóz v portálním řečišti je v prvé řadě akutní a u některých nemocných přechází do chronického stavu. Akutní trombóza se projevuje bolestí břicha a systémovou zánětlivou odpovědí. U nemocných, u kterých léčbou nedosáhneme rekanalizace, je trombus a portální žíla přeměněn do kavernomu. Při kavernomatózní přestavbě portální žíly dochází k náhradě kmene porty řadou dilatovaných preexistujících kolaterál z oblasti pericholedochálních a paracholedochálních žilních plexů. Existují nemocní, u kterých se akutní trombóza nemanifestuje a tito pacienti přicházejí až s komplikacemi portální hypertenze při kavernomu porty.

Nemocní s prehepatální portální hypertenzí při trombózách v portálním řečišti mají jícnové a žaludeční varixy. Ascites je méně častý, avšak ne vzácný. Nicméně největší hrozbou v akutní fázi je infarzace střeva s jeho nekrózou, která je podmíněna progresí trombu do horní mesenterické žíly.

Základem terapie je antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem s cílem dosáhnout rekanalizace trombózovaných žil. Rekanalizace portální žíly lze dosáhnout během 6měsíční léčby, při delší léčbě efekt antikoagulační léčby na rekanalizaci nebyl pozorován. Rekanalizaci lienální a mesenterické žíly lze dosáhnout ještě po 12měsíční léčbě. U nemocných s kavernomem porty předcházíme a léčíme komplikace portální hypertenze jako u nemocných s jaterní cirhózou. V případě prokázaného prokoagulačního onemocnění je pokračování antikoagulační léčby indikováno i za horizont 6 respektive 12 měsíců.

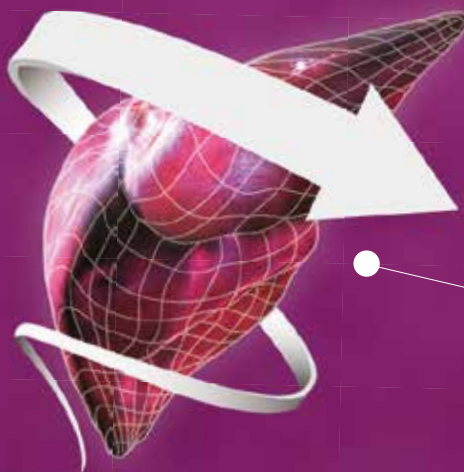
Novinky: Diskutována je stále léčba nemocných s akutní trombózou portální žíly nereagujících na antikoagulační léčbu, kteří se vyznačují zejména přetrvávající bolestí břicha a edém stěny střevní. Riziko střevní nekrózy při infarzaci je značné, avšak pro četné komplikace trombolytické či chirurgické léčby není doporučována jiná léčba než antikoagulační. V čase přibývá důkazů, že nízkodávkovaná a lokální trombolýza je efektivní a bezpečnou metodou. V 2019 Benmassaoud a kolektiv publikovali výsledky léčby nízkodávkovanou trombolýzou následované v případě selhání této léčby lokální trombolýzou podávanou cestou TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémová spojka). Ve studii bylo zařazeno 22 nemocných nereagujících na antikoagulační terapii. Iniciálně jim byla aplikována altepláza (tkáňový aktivátor plasminogenu) v nízké dávce (0,05mg/kg/

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

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.** Ratziu 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.

Zkrácené 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) rozděleně 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 – délka léčby 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 porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý 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 klofibrát) a estrogeny 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. **Uchování:** Při teplotě do 25 °C. Chránit před vlhkostí. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115711689

hodinu s maximem 4mg/hodinu) spolu s heparinem. Pokud do 48-72 hodin nedošlo k úlevě od bolesti a alespoň částečnému zlepšení nálezu trombózy, podstoupili nemocní zavedení TIPS s aplikací alteplázy lokálně. Při této léčbě došlo ke zlepšení symptomů u 90,9 % nemocných, alespoň k částečné rekanalizaci u 86,4 % nemocných, úplné rekanalizaci 50 % nemocných. U 13,6 % nemocných léčba selhala. Jeden nemocný musel podstoupit resekční výkon pro střevní ischemii. Žádný nemocný nezemřel. Nežádoucí události zásadního významu se vyskytly u 2 nemocných (krvácení perihepaticky a následně jaterní encefalopatie u jednoho, hematoma na krku u druhého). TIPS byl zaveden 14 nemocným.

Dalším diskutovaným tématem je užití přímých orálních antikoagulancií (DOAC) u nemocných s trombózou v portální řečišti. Stále chybí kvalitní studie, které mohou plně podpořit doporučení podávat DOAC těmto nemocným. Z dostupných studií lze konstatovat, že léčba těmito preparáty se zdá být bezpečná.

Idiopatická necirhotická portální hypertenze (INCPH)

Přítomnost portální hypertenze u nemocného bez jaterní cirhózy (dnes ji lze snadno vyloučit pomocí elastografie) nutí pomýšlet na obstrukci jaterních žil či portálního řečiště. Existují však případy, kdy na zobrazovacích vyšetřeních žádnou trombózu ani jinou překážku nenalezneme. V takových případech se může jednat o sarkoidózu, infiltraci jater nádorovými buňkami, kongenitální jaterní fibrózu, cévní malformace při hereditární hemoragické teleangiektázii a další málo časté jednotky, které lze v jaterní biopsii nebo na zobrazovacím vyšetření diagnostikovat. Nicméně vedle těchto chorob je skupina nemocných, zdá se, že ne zcela malá, kteří mají portální hypertenzi bez cirhózy či žilní obstrukce a výše zmíněných jednotek. Jde o nemocné s INCPH, tedy nemocné s trombózami drobných intrahepatických větví portální žíly, které nelze detekovat zobrazovacími vyšetřeními. K této poruše dochází při prokoagulačních stavech (deficit proteinu C nebo S, mutace faktoru II nebo V, antifosfolipidový syndrom), imunodeficitu (běžný variabilní imunodeficit), u autoimunitní hepatitidy, při systémovém lupusu erytematodes, sklerodermii, revmatické artritidě, HIV, celiakii, opakovaných gastrointestinálních infekcích, medikaci azathioprinem, tioguaninem, oxaliplatinou, cystické fibróze a dalších. INCPH může v čase progredovat do jaterní insuficience s nutností jaterní transplantace. V jaterní tkáni při INCPH často dochází k regenerativní nodulární hyperplazii, játra jsou tedy nodulovaná. Zdá se, že INCPH dokáže zdatně napodobovat jaterní cirhózu – vzniká při ní portální hypertenze s obrazem nodulovaných jater. Je zde však opačný chod událostí. Nejprve vznikají trombózy v drobných větvích portální žíly a rozvíjí se portální hypertenze. S trombózami vznikají histologické změny v jaterním parenchymu, při jejich hromadění v čase dochází k poškození jaterní funkce a vývoji chronického jaterního selhání. Mezi histologické změny při INCPH patří obliterativní portální venopatie (charakterizovaná zesílením stěny cévy, okluzí lumen cévy a mizením portální žíly v portálních polí), nodulární regenerativní hyperplazie, fibróza či cirhóza s nekompletními septy a další abnormality portálních polí.

Reference:

1. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS: EASLOFFICE@EASLOFFICE. EU. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. Journal of Hepatology [online]. 2016, 64(1), 179–202. ISSN 1600-0641.
2. VALLA, Dominique C. Recent developments in the field of vascular liver diseases. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver [online]. 2020, 40 Suppl 1, 142–148. ISSN 1478-3231.
3. DE GOTTARDI, Andrea, Pierre-Emmanuel RAUTOU, Geoffrey SCHOUTEN, Laura et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology [online]. 2019, 4(5), 399–411. ISSN 2468-1253.
4. FAUGHNAN, Marie E., Johannes J. MAGER, Steven W. HETTS, Valerie A. et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Annals of Internal Medicine [online]. 2020, 173(12), 989–1001. ISSN 1539-3704.

5. BENMASSAOUD, Amine, Laith ALRUBAIY, Dominic YU, Pratima et al. A stepwise thrombolysis regimen in the management of acute portal vein thrombosis in patients with evidence of intestinal ischaemia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2019, 50(9), 1049–1058. ISSN 1365-2036.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI RADIO-INTERVENČNÍ LÉČBY PORTÁLNÍ HYPERTENSE

Raupach J.

Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Transjugulární intrahepatální potosystémová spojka (TIPS) je ověřenou metodou léčby symptomatické portální hypertenze (PH) pomocí dekomprese portálního řečiště. Nejčastější indikací k provedení TIPS je refrakterní ascites či fluidothorax, akutní či refrakterní krvácení z jícnových a žaludečních varixů. V České republice (ČR) byla TIPS zavedena do klinické praxe v roce 1992 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové (FNHK). Nejprve se pro udržení zkratu používaly Z stenty experimentální výroby, poté různé další typy stentů. Metoda se postupně rozšířila i na další pracoviště, a to zvláště od roku 2001, kdy byl zaveden do praxe pro TIPS dedikovaný stentgraft (Viatorr, W. L. Gore and Associates, Inc. Flagstaff, AZ, USA). Použitím tohoto stentgraftu namísto běžných stentů byla prokázána významně lepší dlouhodobá průchodnost TIPS. Dle směrnic Baveno VI je nyní doporučeno přednostní používání stentgraftů k vytvoření TIPS u pacientů s akutním variceálním krvácením. Dotazníkovou metodou jsme v roce 2018 zjistili současný stav a indikace k provedení TIPS v ČR. Celkově bylo v roce 2017 provedeno v ČR 96 výkonů, jednotlivé indikace k dekompresi portálního řečiště uvádí tabulka č. 1. Mezi technicky náročné indikace patří zejména trombóza portálního řečiště, Buddův-Chiariho syndrom a raritně i TIPS u pacientů po provedené transplantaci jater. Prezentace se zaměří právě na tyto složitější výkony a přinese výsledky TIPS našeho centra.

Tabulka č. 1

Počty TIPS výkonů v jednotlivých centrech ČR a typy indikací v roce 2017

Tab. 2. Počty TIPS provedených v roce 2017

Table 2. Number of TIPS procedures in year 2017

2017 (TIPS)	Most	Brno	Motol	HK	IKEM	Olomouc	Celkem
celkem	17	8	3	32	20	16	96
krvácení	6	3	2	13	4	9	36
ascites/fluidothorax	11	5	0	19	16	7	53
trombóza VP (krvácení)	0	0	0	3	0	1	4
Buddův-Chiariho syndrom (ascites)	0	0	0	2	0	0	2
věk pod 15 let	0	0	1	0	0	0	1

SCREENING A PREVENCE HCC

Fraňková S.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově pátým nejčastějším nádorovým onemocněním a druhou nejčastější příčinou úmrtí. S 854,000 novými případy a 810,000 úmrtími ročně představuje 7 % všech nádorových onemocnění. HCC tvoří 90 % primárních nádorů jater. Incidence HCC stoupá s věkem a dosahuje vrcholu v 70 letech života, v asijské populaci a u černochoů je věk diagnózy HCC významně nižší. Riziko vzniku HCC u mužů dominuje (2–2,5x vyšší než u žen). Devadesát procent HCC vzniká v souvislosti s anamnézou jaterní cirhózy, jejíž etiologie je známa; nejčastěji hepatitida B a C, alkoholická choroba jater a expozice aflatoxinu. Chronická hepatitida B (HBV) a C (HCV) jsou nejčastější příčinou HCC a jsou zodpovědné za přibližně 80 % případů. Prognóza neléčeného HCC je špatná, léčebné strategie jako resekce či transplantace jater připadají v úvahu pouze u malého procenta pacientů.

Vzrůstající prevalence HCV, stárnutí infikované populace a suboptimální léčebné možnosti obou infekcí v minulých letech vedly celosvětově k vzestupu počtu případů HCC a zvýšení mortality. HCV infekce představuje v západních zemích vedoucí příčinu jaterní cirhózy, jaterního selhání i HCC, a stále jednu z hlavních indikací k transplantaci jater. Její prevalence je celosvětově zhruba 3 %. HCV infekce je hlavním rizikovým faktorem vzniku HCC v USA, Velké Británii, Egyptě a Japonsku. 20–30 % infikovaných jedinců vyvine v průběhu 20–30 let po infekci virem HCV jaterní cirhózu. Z těchto nemocných pak 67–91 % zemře z důvodu jaterního onemocnění, riziko vzniku HCC je zde vysoké, 1–8 % ročně. Riziko HCC je vázáno na chronický zánětlivý stav ve fibroticky změněných játrech. Zásadní vliv na snížení rizika HCC při HCV má jednoznačně eradikace viru, dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) protivirovou léčbou. Riziko vzniku HCC je u pacientů po dosažení SVR s cirhózou významně nižší oproti pacientům, kteří v dřívější době SVR nedosáhli. Riziko HCC po dosažení SVR pak klesá zejména u těch, kteří mají pouze přemostující fibrózu (F3 klasifikace dle Metavir skóre) ve srovnání s pacienty s plně vyvinutou cirhózou (F4 dle klasifikace Metavir). Riziko vzniku HCC i přes dosažení SVR při cirhóze rovněž stoupá s vyšším věkem (zejména nad 60 let), vyšší hodnotou ALT, nižší koncentrací sérového albuminu, nižším počtem trombocytů. Rizikovým faktorem vzniku HCC v cirhóze je též přítomnost diabetu. Riziko HCC roste s pokročilostí jaterní choroby, kterou můžeme vyjádřit měřením tuhosti jater pomocí transienční elastografie. Pacienti s tuhostí jater nad 25 kPa mají 45x vyšší riziko vzniku HCC ve srovnání s pacienty s tuhostí jater nižší než 10 kPa, a to již v horizontu 3 let.

HBV infekce představuje hlavní rizikový faktor rozvoje HCC v oblastech jihovýchodní Asie a subsaharské Afriky, v celosvětovém měřítku je tak hlavní příčinou HCC. Deset procent pacientů s chronickou hepatitidou B vyvine cirhózu, přibližně 2 % ročně. Progrese onemocnění je významně asociována s vysokou virémií (HBV DNA nad 10^5 kopií/ml), vysoká koncentrace HBV DNA a genotyp C viru představují nezávislé rizikové faktory progrese onemocnění do cirhózy a vzniku HCC. Na rozdíl od HCV vzniká při HBV infekci HCC i v necirhotických játrech. Riziko HCC při hepatitidě B je vyšší u mužů, zejména ve věku nad 40 let, Asiatů a Afričanů, a u pacientů s rodinnou anamnézou HCC. Jednoznačným rizikovým faktorem je přítomnost cirhózy, vysoká zánětlivá aktivita onemocnění, HBeAg pozitivita a HCV či HDV koinfekce. Riziko vzniku HCC zvyšuje u HBsAg pozitivních pacientů obezita, diabetes mellitus, kouření, současná konzumace alkoholu a expozice aflatoxinu. Incidence HCC při HBV infekci je rovněž závislá na pokročilosti onemocnění: pacienti s tuhostí jater nad 23 kPa mají signifikantně vyšší 3letou incidenci HCC ve srovnání s nemocnými s HBV a tuhostí jater pod 8 kPa.

Jednoznačný vliv na snížení incidence HCC při HBV infekci má zavedení plošného očkování. Taiwanská studie, kde bylo plošné očkování dětí zavedeno již v roce 1984, dokládá snížení incidence HCC již u dětí a adolescentů. Úspěšná protivirová léčba HBV infekce, která má za cíl supresi virémie, HBeAg a HBsAg sérokonverzi, vede nejen k zamezení progrese fibrózy, ale i ke snížení rizika HCC, nicméně toto riziko stále trvá i při úspěšné léčbě a je 2–4,1 % ročně u entecavirem léčených pacientů s cirhózou.

Riziko HCC mají vysoké rovněž pacienti s alkoholickou jaterní cirhózou, jako dokládají studie z Francie a Španělska. Pacienti s neléčenou hereditární hemochromatózou vyvinou HCC až ve 45 % případů, téměř výhradně při těžké fibróze (stadium III) nebo cirhóze. Zvýšené riziko, na základě retrospektivních studií, je dokumentováno rovněž u pacientů s nealkoholickou steatózou a steatohepatitidou (NAFLD/NASH) spojenou s metabolickým syndromem, diabetem mellitem a obezitou. Metabolický syndrom má rovněž aditivní efekt jako rizikový faktor HCC u pacientů s virovými hepatitidami. Diagnóza NAFLD/NASH se stala v posledních letech relevantním rizikem vzniku HCC ve vyspělých zemích, zejména v USA, navíc významná část diagnostikovaných HCC vzniká v necirhotických játrech.

Signifikantními rizikovými faktory vzniku HCC jsou rovněž kouření a HIV koinfekce, zejména u nemocných s chronickými virovými hepatitidami. Surveillance HCC je indikována k odhalení časných forem onemocnění v definovaných rizikových skupinách pacientů pomocí sonografie jater v pravidelných 6měsíčních intervalech, AFP je vyšetření potvrzující diagnózu stanovenou zobrazovacími metodami.

Reference: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>

SYSTÉMOVÁ LÉČBA HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Kiss I.

Přednosta Kliniky komplexní onkologické péče, MOÚ a LF MU, Brno

Systémová léčba HCC je vyhrazena pro pokročilé onemocnění u pacientů v dobrém celkovém stavu. Nejčastější indikací je metastatický HCC, nebo i lokálně pokročilé onemocnění, progredující na lokálních metodách (ablace, embolizace, apod.).

Pro systémovou léčbu HCC pro pacienty v dobrém stavu PS 0-2, Child Pugh A-B v první linii lze podat sorafenib nebo lenvatinib. Nejdéle používaným tyrosinkinázovým inhibitorem (TKI) je sorafenib, který byl na základě studie SHARP schválen FDA v roce 2008. V roce 2018 k terapeutickým možnostem přibyl další TKI lenvatinib. V rámci srovnávací studie fáze III, REFLECT, při přímém srovnání těchto TKI prokázal lenvatinib delší dobu progrese onemocnění mTTP 8,9 vs. 3,7 měsíce. V ostatních parametrech (ORR, mOS) byly oba léky srovnatelné.

Nově lze použít kombinaci atezolizumab s bevacizumabem, ovšem tato kombinace nemá v podmínkách ČR úhradu. V rámci srovnávací studie fáze III, IMbrave 150, kombinace atezolizumab s bevacizumabem ve srovnání se sorafenibem prokázala signifikantně delší celkové přežití, mOS 19,2 vs. 13,3 měsíce. Při progresi na sorafenibu lze dobře vybraným pacientům v dobrém výkonostním stavu ($PS \leq 1$) podat regorafenib nebo cabozantinib, u pacientů při $AFP \geq 400$ ng/ml i ramucirumab. Systémová léčba po selhání první linie léčby byla schválena na základě prodlouženého celkového přežití ve srovnání s placebem, 10,6 a 10,2 vs. 7,8 a 8,0 měsíce. Podmínkou je předpoklad dobré spolupráce. V rámci druhé linie léčby byla zkoušena i imunoterapie: nivolumab, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem (CheckMate 040), nebo pembrolizumab (KEYNOTE 240). V monoterapii vedla imunoterapie ve srovnání s placebem k prodloužení celkového přežití mOS 13,9 vs 10,6 měsíce, kombinace nivolumab s ipilimumabem až 22,9 měsíce. Systémová chemoterapie v indikaci paliativní nezlepšuje výsledky přežití. Při výběru optimální léčebné strategie pokročilého onemocnění zvažujeme možnosti v kontextu celkového stavu pacienta, komorbidit a samozřejmě ve spolupráci s pacientem, pro kterého je zásadní, kromě prodloužení života, i jeho kvalita.

Literatura:

1. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 29, 2018, (Supplement 4): (iv238-iv255)
2. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359, 378-390.
3. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391:1163-1173.
5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018;379:54-63.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905

ROZŠÍŘENÉ INDIKACE TRANSPLANTACE JATER PRO HCC

Trunečka P.

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum IKEM, Praha

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější malignitou postihující játra (90%), celosvětově pátou nejčastější malignitou, **malignitou se třetí nejvyšší mortalitou na světě** a jeho incidence v posledních letech strmě narůstá. V České republice v roce 2017 činila 9,1 na 100 tisíc obyvatel a mortalita dosáhla 7,7 na 100 tisíc obyvatel. Přesto, že alespoň u pacientů se známou jaterní cirhózou je možný efektivní screening, mnoho pacientů přichází s pokročilými nádory.

Primární léčbou HCC je resekce jater, nicméně transplantace představuje řešení s lepším dlouhodobým výsledkem a může být též jediným řešením v závislosti na lokalizaci nádoru a pokročilosti jaterního onemocnění. S ohledem na omezenou dostupnost jaterních štěpů a jejich alokaci respektující pravidla utility a spravedlnosti, mají přednostní přístup na čekací listinu pacienti s HCC s vysokou pravděpodobností dlouhodobého přežití, ideálně srovnatelnou s pacienty s nemaligní indikací. Při snahách o expanzi kritérií je třeba mít na paměti, že i u pacientů s HCC léčených dle konvenčních kritérií je dosažený transplantační benefit nižší, než u pacientů indikovaných pro nemaligní chronické jaterní onemocnění (3).

Tradiční kritéria k zařazení pacientů s HCC na čekací listinu jsou založena na morfometrických parametrech, která, přestože v sobě částečně zahrnují i faktory biologické povahy nádoru (riziko nižší diferenciace a přítomnosti mikroangioinvasze roste s velikostí nádorového ložiska), nemohou být dostatečně přesná a jsou zákonitě velmi restriktivní (vylučují pacienty s velkými nádory s dobrou biologickou povahou). Posouzení biologické povahy je však velmi obtížné, především pro nespolehlivost současných tumormarkrů i jaterní biopsie. Nejběžnější současná expandovaná kritéria uvádí tabulka 1. Ke zlepšení výběru pacientů přispívá rozšíření metody „down-stagingu“, která mimo jiné vede k prodloužení observační doby a umožňuje tak sledování chování nádoru – pacienti s nedostatečným či jen přechodným efektem mohou být vyřazeni (kritéria pro downstaging, tabulka 2).

Oblast selekce pacientů k LTx prochází nejednotným vývojem. Nově se formující obor „transplantační onkologie“ prosazuje změnu paradigmatu, na LTx se nemá pohlížet jako na výhradně kurativní metodu, za dostatečný benefit léčby lze považovat i nejlepší možnou paliaci, přináší-li uspokojivou délku přežití. Tento pohled je více přijímán programy pracujícími s žijícími dárči jater. Indikační kritéria k LTx tak v současnosti prodělávají významný posun, jsou výrazně regionálně odlišná především v závislosti na dostupnosti dárců.

Poslední konsensuální dokument (2020) přijatý ILTS doporučuje pro pacienty využívající kadaverózní transplantační program následující pravidla selekce:

- 1) Indikace k LTx pro HCC má vést k vyléčení nádoru, zlepšení přežití i kvality života pacienta;
- 2) Selekční kritéria mají uvažovat biologii nádoru, velikost nádoru, pravděpodobnost přežití pacienta, transplantační benefit ale i dosažitelnost štěpů, dynamiku čekací listiny;
- 3) LTx je doporučena jako primární léčba u pacientů HCC v mezích milánských kritérií, kteří nejsou způsobilí pro níže rizikovou resekci;
- 4) konsensus ohledně expandovaných kritérií nebyl dosažen, shoda panovala ohledně nutnosti nahradit současná morfometrická kritéria kompozitními parametry, která zohlední surogátní ukazatele biologické povahy nádoru a odpověď na neoadjuvantní terapii;
- 5) pacienti nesplňující milánská kritéria by měli být indikováni k Ltx po úspěšném downstagingu.

Problémem následujících let budou pacienti bez cirhózy, vycházející především ze skupiny nemocných NAFLD/NASH, mladšího věku často s velkými ložisky při pozdním zachytu. Pro tyto nemocné kritéria k transplan-

tační léčbě nebyla stanovena. Platí, že pacienti bez jaterní cirhózy mají být primárně léčeni resekční terapií, neresekabilní nádory se k transplantaci indikují individuálně, jedinou jasnou kontraindikací je makroangiioin-vaze, vzdálené metastázy a podle některých i vysoká hladina AFP (nejčastěji nad 1000 ug/ml).

Literatura

1. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, Durand F, Ijzermans J, Polak W, Zheng S, Roberts JP, Sapisochin G, Hibi T, Kwan NM, Ghobrial M, Soin A. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation. 2020 Jun;104(6):1136-1142
2. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, Desai AP, Frenette C, Pillai AA, Salgia R, Seetharam A, Sharma P, Sherman C, Tsoulfas G, Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. Am J Transplant. 2020 Feb;20(2):333-347. doi: 10.1111/ajt.15697. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31710773.
3. Berry K, Ioannou GN. Comparison of Liver Transplant-Related Survival Benefit in Patients With Versus Without Hepatocellular Carcinoma in the United States. Gastroenterology. 2015 Sep;149(3):669-80
4. McVey JC, Sasaki K, Firl DJ. Risk assessment criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: proposal to improve transplant oncology. Hepat Oncol. 2020 Jul 24;7(3):HEP26.
5. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bachetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33:1394-1403.
6. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009; 10: 35– 43.
7. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. Hepatology. 2015 Jul;62(1):158-65.
8. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattal MS, Marquez M, Selzner M, Renner E, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, Grant DR. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. Hepatology. 2016 Dec;64(6):2077-2088.

Tab 1. Nejběžnější expandovaná kritéria k zařazení pacientů na transplantaci jater

Kritéria	Parametry Velikost-počet	Parametry - ostatní	Přežívání
UCSF kritéria ⁽⁵⁾	1 ložisko <6,5 cm, 3 ložiska <4,5 cm a zároveň součet průměrů <8 cm		5-leté 80%
Up-to-Seven ⁽⁶⁾	Součet počtu ložisek + poloměr největšího (cm) ≤ 7		5-leté 71,2%
TTV-AFP ⁽⁷⁾	Celkový objem nádoru <115 cm ³	AFP ≤ 400 ng/ml	4-leté 75% pro pacientky překračující MC
Extended Toronto Criteria ⁽⁸⁾	Neomezená velikost	1) biopsie z největšího ložiska G1 nebo G2; 2) absence projevů nádoru	5-leté 68% pro pacienty překračující MC

MC = milánská kritéria; AFP alfa-fetoprotein; TTV – celkový objem ložiska (cm³), UCSF University of California at San Francisco

Tab 2. UCSF kritéria pro „downstaging“

Solitární ložisko	Celkový součet průměrů ložisek	Více ložisek Počet, velikost	Observační doba
≤ 8 cm	≤ 8 cm	2-3 < 5 cm 4-5 < 3 cm	≥ 3 měsíce

UCSF University of California at San Francisco

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA JATER – SITUACE V ČR

Brůha R.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Nealkoholová tuková choroba jater (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD), součást metabolického syndromu, je celosvětově nejčastější příčinou chronických jaterních onemocnění (1). NAFLD je spjato s diabetem 2. typu, obezitou i genetickými faktory. Jedná se o široké spektrum postižení od prosté steatózy, přes nealkoholovou steatohepatitidu (NASH), různé stupně fibrózy, až po jaterní cirhózu se všemi jejími komplikacemi. NAFLD je také významným a nezávislým rizikovým faktorem pro vývoj kardiovaskulárních onemocnění, chronických ledvinových onemocnění a některých nádorů (2). Prevalence NAFLD se pohybuje celosvětově mezi 17-46 % v dospělé populaci (3). Prevalence NAFLD v evropské populaci je kolem 25 %. Výskyt NAFLD těsně souvisí s výskytem obezity (především viscerálního typu) a DM2. U pacientů s těžkou obezitou se NAFLD vyskytuje ve více než 90 %, u pacientů s DM2 až v 80 % a u pacientů s hypertriglyceridemií je NAFLD přítomen u více než 50 % jedinců. Prevalence NASH v evropské populaci je pravděpodobně mezi 1,5-6,5 % (4). Cirhóza dříve označovaná jako kryptogenní souvisí z větší části právě s NAFLD/NASH a je dnes druhou až třetí nejčastější indikací k transplantaci jater. Prevalence ani incidence NAFLD/NASH v České republice není známa; k dispozici jsou dosud jen omezená data popisující u pacientů s DM2 přítomnost NAFLD v 70-79 % a pokročilé jaterní fibrózy ve 13-19 % (5). Jiná práce pocházející z ČR ukazuje, že v selektované populaci 56 pacientů s NAFLD indikovaných k jaterní biopsii byl NASH histologicky diagnostikován u 68 % jedinců (6). V další práci z ČR byl ve skupině pacientů po jaterní transplantaci (kteří podstupovali kontrolní jaterní biopsie) detailně popsán vývoj NAFLD včetně přítomnosti zánětlivých změn a fibrózy (významná fibróza byla v průběhu sledování popsána u 18 % těchto pacientů) (7). Prevalence NASH u neselektované populace v ČR není známa. K dispozici jsou také data prokazující přítomnost genetické predispozice ke vzniku NAFLD i u české populace. Ze světové literatury je známo, že z pohledu rizika vývoje NAFLD hraje největší roli gen *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing protein 3), jehož varianta rs738409 C>G p.I148M je významným genetickým faktorem spjatým s rizikem NAFLD (8). Dalšími geny, jejichž určité varianty se mohou podílet na vývoji NAFLD jsou: *TM6SF2*, *MBOAT7* a *GCKR*. U pacientů po jaterní transplantaci bylo v ČR prokázáno, že nosičství nepříznivých variant *PNPLA3* a *TM6SF2* u dárce je spjato s vyšším rizikem steatózy štěpu v období po jaterní transplantaci (9). V jiné, zatím nepublikované práci bylo popsáno vyšší zastoupení přirozené („ochranné“) varianty *PNPLA3* v kontrolní populaci ve srovnání se skupinou 60 pacientů s NAFLD. V četnosti jednotlivých variant *PNPLA3* se pravděpodobně česká populace příliš neliší od evropské populace.

Závěrem lze konstatovat, že i v ČR má NAFLD vysokou prevalenci v rizikových skupinách a výsledky ze selektovaných souborů s provedenou jaterní biopsií ukazují, že i v ČR se diagnostikuje NASH s rozvojem fibrózy a cirhózy. Skutečnou prevalenci NAFLD/NASH v naší populaci však neznáme.

Literatura

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.

2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011;34(3):274-85.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
5. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, Zeman M, Vareka T, Zak A, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014.
6. Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, Vitek L, Sroubkova R, Lenicek M, et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study. *PloS one.* 2014;9(10):e111551.
7. Erhartova D, Cahova M, Dankova H, Heczko M, Mikova I, Sticova E, et al. Serum miR-33a is associated with steatosis and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224820.
8. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics.* 2008;40(12):1461-5.
9. Míková I, Neřoldová M, Hubáček JA, Dlouhá D, Jirsa M, Honsová E, et al. Donor PNPLA3 and TM6SF2 Variant Alleles Confer Additive Risks for Graft Steatosis After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(3):526-34.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Radan Brůha, CSc
4. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2
128 08 Praha 2
Mail: bruha@cesnet.cz

METABOLICKÉ SOUVISLOSTI NAFLD

Vítek L.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky a IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD) patří v současnosti celosvětově mezi nejčastější jaterní choroby. Představuje významný negativní prediktor dalších jaterních, ale i kardiovaskulárních a metabolických morbidit, současně pak i jaterní, kardiovaskulární a celkové mortality. Z důvodu těchto metabolických souvislostí byla dokonce již navržena i změna současného názvosloví z NAFLD/NASH na MAFLD/MASH (s metabolickou dysfunkcí asociované ztukovatění jater či steatohepatitida). NAFLD (MAFLD) je tak v současnosti považováno za multisystémové onemocnění, typicky se vyskytující u nemocných s metabolickým syndromem, obezitou a diabetem mellitem 2. typu. Nemoci asociovaných s NAFLD je však mnohem více, od chorob kardiovaskulárního aparátu, přes chronická onemocnění ledvin, hypotyreózu, syndrom polycystických ovarií až například k psoriáze. Je jistě zajímavé, že nejčastější příčinou mortality u nemocných s NAFLD jsou nemoci srdce a cév, následovány malignitami, a teprve na třetím místě jsou jaterní komplikace, což dále ukazuje na systémový patofyziologický podklad této skupiny nemocí.

Společným jmenovatelem těchto klinických projevů je ve většině případů viscerální adipozita, inzulinová rezistence, dyslipidémie, dysregulace imunitního systému s chronickým prozánětlivým stavem a porucha hor-

monální regulace intermediárního metabolismu i příjmu potravy. Významnou patogenetickou roli hraje stav střevního mikrobiomu a narušení regulační osy střevo-játra (gut-liver axis). Všechny tyto patofyziologické mechanismy jsou pod vlivem faktorů životního stylu, jako jsou kalorický příjem, skladba jídelníčku a fyzická aktivita – na něž míří i nejúčinnější dostupná terapeutická opatření, tedy opatření režimová.

TERAPIE VIROVÝCH HEPATITID A-E

Husa P.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Virové hepatitidy (VH) jsou difuzní zánětlivě nekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. Virová hepatitida A je pouze akutní onemocnění, ale VH B-E mohou probíhat i chronicky pod obrazem chronické hepatitidy, jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Léčba akutních virových hepatitid

Léčba akutních virových hepatitid, která probíhá za povinné hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, se podle typů virových hepatitid neliší. Terapeutické přístupy se nezměnily již několik desítek let a spočívají ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dietě, která je dobře stravitelná a pestrá, a podávání podpurných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci.

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. U 95-99 % imunokompetentních dospělých pacientů vymizí do 6 měsíců od vzniku onemocnění ze séra povrchový antigen viru hepatitidy B – HBsAg (tzv. australský antigen). Podávání perorálních virostatik je indikováno pouze v případě těžké protrahované, nebo dokonce fulminantně probíhající akutní hepatitidy B, které jsou naštěstí poměrně vzácné. Hlavním cílem léčby je prevence rizika akutního nebo subakutního jaterního selhání a tím snížení nebezpečí nutnosti provedení transplantace jater. Dalšími benefity jsou i zlepšení kvality života zkrácením manifestního jaterního onemocnění a snížení rizika přechodu infekce do chronicity. V této indikaci jsou k dispozici příznivá data o léčbě tenofovir disoproxil fumarátem (TDF) a entekavirem (ETV). Lze předpokládat možnost použití tenofovir alafenamidu (TAF) v této indikaci, zatím však ještě není k dispozici dostatek dat pro takové doporučení. Délka léčby nebyla přesně stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe.

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen zřídka. Průběh akutní infekce virem hepatitidy C (HCV) je ve většině případů asymptomatický. Symptomatická léčba akutní hepatitidy C se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirové léčby přímo působícími virostatiky (DAA, Directly Acting Antivirals). Hlavním cílem je zábrana přechodu infekce HCV do chronicity.

Hepatitida D se u nás vyskytuje jen zcela výjimečně a na toto onemocnění musíme myslet především u cizinců. Nezbytnou podmínkou infekce virem hepatitidy D (HDV) je přitom současná infekce HBV. Jedinou zatím dostupnou možností léčby infekce HDV je subkutánní podávání pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa. Tato léčba je možná jen v chronickém stadiu, v akutním stadiu infekce je kontraindikována, protože hrozí selhání jater.

Virus hepatitidy E (HEV) je nejčastější nebo druhou nejčastější (po viru hepatitidy A - HAV) příčinou akutní virové hepatitidy u dospělých obyvatel Asie, Středního východu a Afriky. V minulosti šlo především o infekci spojenou s cestováním do rozvojových zemí Asie, Afriky a Latinské Ameriky. V posledních letech mezi ne-

mocnými jednoznačně převládají osoby infikované v České republice, jedná se o zoonózu, infekce se přenáší především nedostatečně tepelně upraveným vepřovým masem nebo divočinou. Léčba akutní hepatitidy E je většinou pouze symptomatická, v případě fulminantního průběhu se empiricky může podávat ribavirin.

Léčba chronické hepatitidy B

Cílem léčby chronické hepatitidy B je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC. Infekce virem hepatitidy B (HBV) nemůže být trvale eradikována vzhledem k persistenci cirkulární kovalentně vázané deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů.

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nebo PEG-IFN alfa. V současnosti je naprostá většina pacientů v Evropě, včetně ČR, léčena NA, a to konkrétně TDF nebo ETV. TAF je také v naší republice dostupný, zatím ale nemá stanovenou úhradu. Lze ho předepsat, ale pacient si lék musí zaplatit sám nebo může být uhrazen z nemocničního rozpočtu.

Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV, TDF, TAF) je predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost, vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s extrahepatálními manifestacemi infekce HBV, akutní hepatitidou B nebo závažnou exacerbací chronické hepatitidy B.

K prevenci vzniku reaktivace HBV při imunosupresi a prevenci přenosu HBV od pacientů s vysokou virémií, kteří nesplňují typická indikační kritéria pro léčbu, lze použít jen NA.

Logickým základem pro léčbu PEG-IFN je navození dlouhodobé imunologické kontroly časově omezenou léčbou. Hlavní nevýhodou této léčby je vysoká variabilita odpovědi na léčbu a nepříznivý bezpečnostní profil, který způsobuje, že významná část pacientů není pro tuto léčbu vhodná nebo ji odmítá. Zatímco délka léčby PEG-IFN je jasně dána (48 týdnů), nelze dobu léčby NA předem stanovit a u většiny pacientů jde o léčbu mnohaletou až celoživotní.

Léčba chronické hepatitidy C

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 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 eradikace infekce není zatím dostupnými léky možná.

Léčba chronické hepatitidy C prodělala v posledních 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 %.

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují fixní kombinace sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem, s ledipasvirem, fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem.

Léčba chronické hepatitidy D

Cílem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní v důsledku supresivního vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Většinou se podává PEG IFN- α po dobu 48 týdnů, eventuálně i déle. Výsledky léčby současné infekce HBV a HDV nejsou dobré. Většinou dojde jen k přechodnému utlumení replikace HDV a po skončení léčby je často HDV RNA v séru znovu pozitivní. Nukleosidová a nukleotidová analoga používaná v léčbě chronické infekce HBV nejsou proti HDV účinná (HDV nemá vlastní polymerázu).

Léčba chronické hepatitidy E

Infekce HEV v naprosté většině případů nepřechází do chronicity. U těžce imunosuprimovaných osob je však chronická infekce HEV častá (až v 60 %). Samotná redukce dávky imunosupresiv vede asi u 30 % pacientů s chronickou hepatitidou E k vymizení replikace HEV. Pokud nelze dávku imunosupresiv snížit, nebo redukce dávky nevedla k požadovanému efektu, podává se empiricky ribavirin, většinou v monoterapii, někdy i v kombinaci s PEG-IFN. Není zatím přesně stanovena denní dávka ribavirinu (většinou 600 mg) a délka podávání (zpravidla 12 týdnů). K vymizení infekce HEV dochází většinou během několika týdnů léčby.

Literatura

1. Husa P Jr., Husa P. Virová hepatitida A – možný diferenciálně diagnostický a terapeutický problém. *Vnitř Lék* 2017;63(7-8):498-501.
2. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. *Gastroent Hepatol* 2017;71(5):419-437.
3. HUSA P. Aktuální farmakoterapie virových hepatitid. *Klin Farmakol Farm* 2019;33 (1):32-37.
4. Urbánek P, Fraňková S, Husa P, Šperl J, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C. *Gastroent Hepatol* 2019;73(2):101-125.
5. Mihalčín M, Husa P. Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E. *Vnitř Lék* 2019;65(9):564-569.

REAKTIVACE CHRONICKÉ HBV INFEKCE

Šperl J.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Replikace viru hepatitidy B (HBV) sama o sobě nevede k destrukci infikovaných hepatocytů, virus není ve většině případů cytopatogenní. Nekroticko-zánětlivý proces s následnou fibrotizací a přestavbou jater je výsledkem imunitně zprostředkovaných pochodů. Cílovými strukturami, proti kterým se buněčná imunitní reakce obrací, jsou virové antigeny v komplexu s HLA I antigeny na membránách infikovaných hepatocytů. Imunosupresivní léčba sníží imunitní reakci namířenou proti infikovaným hepatocytům a na druhou stranu oslabí imunitní kontrolu replikace viru. Zvyšuje se podíl infikovaných hepatocytů, replikace HBV stoupá o více než 10 log. Replikace viru hepatitidy B tak dosáhne úrovně, kdy již vede k přímému poškození infikovaných hepatocytů a virus hepatitidy B se tím stává cytopatogenní. Klinickým obrazem popsaných pochodů je vzplanutí chronické hepatitidy („flare-up“), v krajním případě i fulminantní selhání jater. Reaktivaci HBV může imunosupresivní léčba vyvolat i u pacientů, kteří v minulosti prodělali hepatitidu B a jsou již HBsAg negativní. Takové pacienty lze identifikovat jen podle positivity anti-HBc protilátky. Virová nukleová kyselina perzistuje v hepatocytech ve formě tzv. cccDNA (covalently closed circular DNA) i u HBsAg negativních pacientů, kteří hepatitidu B prodělali. Data založená na výsledcích molekulárně biologických metod dokládají, že k úplné eliminaci viru hepatitidy B nikdy nedojde. Stav dříve nazývaný eliminací viru je jen účinnou imunitní kontrolou replikace s poklesem viremie k mezím detekovatelnosti. Ztráta imunitní kontroly viru vlivem imunosupresivní léčby vede k reaktivaci hepatitidy B. Reaktivace je u HBsAg negativních pacientů spojena s obnovením HBsAg positivity, s tzv. HBsAg reverzí. Reaktivace hepatitidy B u HBsAg pozitivních pacientů léčených chemoterapií pro myeloproliferativní či lymfoproliferativní onemocnění byla poprvé popsána v roce 1975 Wandsem a Galbraithem.



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



V průběhu dalších let byly identifikovány další ohrožené skupiny pacientů. Reaktivací hepatitidy B jsou nejvíce ohroženi pacienti s maligními lymfomy, ale i pacienti se solidními tumory, pacienti po transplantaci kostní dřeně, pacienti po orgánových transplantacích, dále nemocní s autoimunitními chorobami léčení klasickými imunosupresivy i anti-TNF- α preparáty. Největší riziko reaktivace hepatitidy B představuje léčba rituximabem. Reaktivace hepatitidy B obvykle přichází po 2–4 cyklech chemoterapie (po rituximadu i později, po 8–10 cyklech) a klinický obraz kolísá od asymptomatického zvýšení aktivity aminotransferáz (50 %) až k obrazu těžké akutní hepatitidy s ikterem (10 %), nejzávažnější variantou je fulminantní selhání jater (5 %). Jako negativní prognostické faktory byly identifikovány: přítomnost maligního lymfomu, mužské pohlaví a mladší věk, vysoká viremie před léčbou a léčba vysokou dávkou kortikoidů. Vliv dlouhodobé imunosupresivní léčby je velmi dobře popsán u pacientů po transplantaci ledviny, kdy HBsAg pozitivní pacienti bez profylaxe antivirotiky mají významně horší přežití již po pětiletém sledování ve srovnání s pacienty HBsAg negativními.

V klinických studiích u pacientů s malignitami byl prokázán přínos **profylaxe reaktivace** lamivudinem ve smyslu snížení frekvence reaktivací HBV při chemoterapii či imunosupresivní léčbě, lehčího průběhu vzniklých reaktivací a snížení mortality. Podobně byl již popsán příznivý vliv profylaktického podávání lamivudinu u pacientů HBsAg pozitivních léčených infliximabem. Lamivudin je vysoce účinný inhibitor reverzní transkriptázy i HBV polymerázy, byl prvním syntetickým antivirotikem použitým v léčbě chronické hepatitidy B, jeho nevýhodou je však rychlá selekce rezistentních mutací. V monoterapii již není lamivudin indikován k léčbě chronické hepatitidy B, udržel si své místo jen v profylaxi reaktivace HBV. Základním předpokladem pro podání protivirové profylaxe je vyšetření sérologických markerů hepatitidy B před zahájením chemoterapie či imunosuprese. V doporučených postupech Evropské asociace pro studium jater je vyšetření sérologických markerů HBV u všech kandidátů chemoterapie či imunosupresivní léčby považováno za racionální, takový přístup byl převzat i do doporučených postupů České hepatologické společnosti. V USA byl přístup k vyhledávání rizikových osob z hlediska reaktivace HBV ponechán na rozhodnutí jednotlivých odborných společností a doporučení vychází jak z výše rizika reaktivace HBV při příslušné léčbě, tak prevalence HBV infekce v příslušné skupině osob. Za rizikové skupiny se považují zejména intravenózní uživatelé drog, osoby s tetováním, sexuálně promiskuitní osoby hetero i homosexuální orientace a cizinci pocházející z endemických oblastí. Profylaxe lamivudinem musí pokračovat nejméně 6–12 měsíců po ukončení chemoterapie. Lamivudin má být k profylaxi reaktivace HBV používán jen u pacientů s nízkým rizikem reaktivace, tj. u pacientů, u kterých se předpokládá časově omezené a krátkodobé podávání imunosupresiv. U pacientů, u kterých se předpokládá trvalé podávání imunosupresiv mají být použity preparáty s vysokou rezistenční bariérou, tj. tenofovir a entekavir. U pacientů po transplantaci ledviny je v této indikaci nyní doporučován zejména entekavir díky vynikajícímu rezistenčnímu profilu a nižší nefrotoxicitě. V důsledku existence účinné profylaxe není již HBsAg pozitiva kontraindikací transplantace ledviny. Profylaxi antivirotiky u HBsAg pozitivních pacientů, kteří mají podstoupit chemoterapii či imunosupresivní terapii, doporučují obě společnosti pro studium jater (tj. evropská i americká), stejně tak se shodují i v tom, že u pacientů, kteří hepatitidu B prodělali, ale jsou již HBsAg negativní (ale anti-HBc pozitivní), není profylaxe reaktivace jednoznačně indikována. Takové pacienty je nutno pečlivě sledovat a pravidelně vyšetřovat sérologické markery HBV i HBV DNA. Antivirotika musí být podána ihned při vzestupu HBV DNA nebo po HBsAg reverzi, dříve, než se plně rozvine laboratorní i klinický obraz reaktivace hepatitidy B. Profylaxe je vždy indikována u HBsAg negativního a anti-HBc pozitivního pacienta v souvislosti s léčbou rituximabem nebo před transplantací kostní dřeně. V těchto případech má být podáván entekavir nebo tenofovir nikoliv lamivudin.

Závěrem lze říci, že reaktivace HBV postihuje relativně malý počet osob léčených imunosupresivy nebo protinádorovou chemoterapií, může ale mít fatální důsledky. Reaktivaci HBV lze účinně zabránit profylaktickým podáváním antivirotik, podmínkou ale je aktivní vyhledávání reaktivací HBV ohrožených osob před zahájením léčby imunosupresivy nebo před chemoterapií.

Literatura:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. Aug 2017;67(2):370–398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021

- Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221-244.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.038. Epub 2014 Oct 31.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB: Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L: [Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines] *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 20

HEPATITIDA C A ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACE: SEDM LET S DAA

Fraňková S.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

HCV infekce představovala donedávna v západních zemích vedoucí příčinu jaterní cirhózy, jaterního selhání i HCC, a byla stále jednou z hlavních indikací k transplantaci jater (LTx). Díky zavedení přímo působících anti-virotik (DAA) do klinické praxe v roce 2014 klesá dramaticky počet pacientů zařazených do čekací listiny k LTx z důvodu dekompenzované cirhózy při HCV. Počet pacientů, kteří jsou zařazeni pro hepatocelulární karcinom však narůstá. Cílem protivirové léčby HCV u pacientů s dekompenzovanou cirhózou je zlepšení jaterní funkce a oddálení nutnosti transplantace, u pacientů v čekací listině pak snížení rizika úmrtí a prevence rekurence HCV v jaterním štěpu.

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou (funkčně Child-Pugh B a C, s MELD skóre vyšším než 18–20 bodů) v čekací listině by měli být dříve transplantováni, následně protivirově léčeni. Pokud by očekávaná doba v čekací listině přesáhla 6 měsíců, má být pacient léčen ještě před LTx, v závislosti na zvyklostech transplantačního centra.

Rekurence HCV infekce je univerzální u pacientů s detekovatelnou HCV RNA v době LTx. Průběh HCV byl v minulosti po LTx rychlejší, přibližně jedna třetina pacientů vyvinula cirhózu štěpu jater v průběhu 5 let v případě, že nebyli protivirově léčeni. Navíc přežití štěpů jater bylo o 30 % nižší ve srovnání s ostatními diagnózami indikovanými k transplantaci, díky rekurenci HCV, jejím extrahepatálním manifestacím a komplikacím vyplývajícím z imunosupresivní léčby. Léčba kombinací peginterferonu a ribavirinu byla obtížná, s vysokým rizikem nežádoucích účinků (reakce štěpu, infekce, myelosuprese) a nízkou účinností (zhruba 40 % SVR). Možnost vyléčení HCV infekce po LTx po zavedení DAA významně zlepšilo přežití pacientů indikovaných k LTx pro HCV. Pacienti s fibrotizující cholestatickou hepatitidou a pacienti se střední nebo těžkou fibrózou 1 rok od LTx jsou ve vysokém riziku selhání štěpu a vyžadují neprodlené zahájení protivirové léčby. Pacienty po LTx můžeme léčit kombinací sofosbuviru a velpatasviru 12 týdnů, bez podání ribavirinu, s dosažením SVR 96 %. Při použití této kombinace neočekáváme významné lékové interakce s imunosupresivy (tacrolimus, cyklosporin A, mykofenolát mofetil). V léčbě lze rovněž použít kombinaci glekapreviru a pibrentasviru (SVR 98 %), v tomto případě je však nutno monitorovat hladinu imunosuprese z důvodu potenciálních lékových interakcí.

Prevalence HCV infekce mezi pacienty s chronickým onemocněním ledvin je mnohonásobně vyšší než prevalence HCV v běžné populaci. Pacienti s renální insuficiencí (CKD) a pacienti v programu náhrady funkce ledvin (RRT) představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. HCV infekce je u pacientů v RRT asociována s vyšší všeobecnou i jaterní mortalitou. Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce je reaktivace infekce po transplantaci ledviny (RTx) při imunosupresivní léčbě, která v minulosti významně ovlivňovala přežití po RTx a ve většině transplantačních center byla proto HCV infekce do zavedení DAA kontraindikací transplantace. K protivirové léčbě by měli být indikováni jak pacienti v programu RRT, tak pacien-

ti po transplantaci ledviny. Jako optimální varianta léčby u pacientů s CKD se jeví kombinace glekapreviru a pibrentasviru (všechny genotypy) nebo grazopreviru s elbasvirem u pacientů s genotypem 1b. Po RTx je pak volbou kombinace sofosbuviru s velpatasvirem vzhledem k absenci lékových interakcí. Díky dokonalému systému screeningu HCV infekce na hemodialyzačních jednotkách a u pacientů po RTx bylo v ČR dosaženo eliminace HCV v této skupině pacientů.

Limitujícím faktorem počtu provedených transplantací je počet vhodných dárců orgánů, kterých je vždy méně než potenciálních příjemců. Vysoce účinná protivirová léčba HCV dává v současnosti možnost využít i orgánů od anti-HCV pozitivních dárců. Transplantace orgánů od anti-HCV pozitivních dárců nebyla, až na výjimky, v minulosti prováděna, protože by došlo k přenosu HCV infekce na příjemce, u něhož by pak protivirová léčba byla obtížná či nemožná. Anti-HCV pozitivní dárci orgánů jsou v současnosti, díky možnosti použití DAA, obecně akceptováni v USA i v Evropě. Protivirová léčba HCV u příjemce je zahájena časně po transplantaci a její účinnost je excelentní bez ohledu na transplantovaný orgán.

SBORNÍK ABSTRAKT – VOLNÁ SDĚLENÍ

SEKVENOVÁNÍ NOVÉ GENERACE V DIAGNOSTICE DĚDIČNÝCH CHOLESTÁZ

Neřoldová M., Sticová E., Kotalová R., Šafaříková M., Pfeiferová L.,
Kalousová M., Zima T., Stránecký V., Kmoch S., Jirsa M.

Centrum experimentální medicíny IKEM, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN v Praze a Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LFUK v Praze

Úvod: Naším cílem bylo objasnit diagnózu u nemocných s dědičnými cholestázami a negativním nálezem cílené analýzy kauzativních genů pomocí exomového sekvenování.

Soubor a metodika: V letech 2002 - 2019 jsme vyšetřili 138 rodin pacientů s podezřením na geneticky podmíněné cholestázy. Vedle standardních biochemických vyšetření jsme provedli imunohistologické vyšetření jaterní exprese kanalikulárních transportérů ABCB11, MDR3 a MRP2 a mutační analýzu genů *ATB8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2* a *JAG1*. Heterozygotní delece a inserce byly verifikovány sekvenováním klonovaných alel. U nemocných s negativním nálezem jsme provedli genomovou hybridizaci a analyzovali počet kopií. U velkých delecí jsme zmapovali pozice zlomů. Ve vybraných rodinách s negativním nálezem cíleného sekvenování kauzativních genů jsme provedli sekvenování exomu.

Výsledky: U 4 (2,9%) pacientů byla potvrzena Bylerova choroba, u 17 (12,4%) pacientů jsme diagnostikovali progresivní familiární cholestázu (PFIC) 2. typu, u 15 (10,9%) nemocných rekurentní intrahepatální cholestázu 1. nebo 2. typu, u 7 (5,1%) nemocných PFIC 3. typu, u 17 (12,4%) nemocných mírné fenotypy podmíněné deficitem MDR3 a u 12 (8,8%) nemocných Alagilleův syndrom. Molekulární diagnóza byla stanovena u 52,6% vyšetřovaných. Exomové sekvenování provedené v 17 rodinách vedlo k objasnění diagnózy ve 4 rodinách, ve kterých jsme diagnostikovali Alagilleův syndrom, Bylerovu chorobu, syndrom TRAPS a *porphyria variegata*. V jednom případě byla detekována homozygotní patogenní mutace v novém kandidátním genu F11R. U jednoho probanda s Alagilleovým syndromem byl výsledek falešně negativní a k průkazu 161bp delece jsme dospěli Sangerovým sekvenováním

Závěr: Molekulární vyšetření je pro postižené rodiny přínosem, neboť časná laboratorní diagnostika dědičných cholestáz je nejen předpokladem k jejich správné klasifikaci, účinné léčbě a predikci rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu, ale též otvírá cestu ke genetickému poradenství a k preimplantační diagnostice. Nové sekvenční techniky umožňují odhalit příčinu cholestázy i v dosud neasociovaných genech.

FENOTYPOVÁ CHARAKTERISTIKA PŘENAŠEČŮ ALAGILLEOVA SYNDROMU

Kotalová R., Neřoldová M., Budišová L., Jirsa M.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM Praha, IKEM Praha

Úvod: Autosomálně dominantně dědičný Alagilleův syndrom (ALGS) je klinicky definován přítomností 3 z 5 klinických kritérií zahrnujících: cholestázu, malformace srdce a velkých cév (zejm. stenózy periferních větví plicnice), motýlovité obratle, oční anomálie (embryotoxon posterior) a charakteristickou facies se širokým vyklenutým čelem, hluboko posazenýma očima a úzkou bradou. Zásadní pro diagnózu je histologický nález duktopenie („bile duct paucity“) a průkaz patogenní mutace v genu JAG1 (96%) nebo NOTCH2 (4%). Naším cílem bylo ověřit klinický fenotyp potvrzených přenašečů s ohledem na možnost jejich identifikace v populaci.

Pacienti a metody: V letech 2001-2020 jsme diagnostikovali ALGS u 19 dětských nemocných pocházejících ze 17 nepříbuzných rodin. Molekulární vyšetření u 15 probandů spočívalo v cílené Sangerově sekvenci kódujících oblastí genu JAG1 a k nim přilehlých intronických a nepřekládaných úseků. Ve dvou případech bylo provedeno sekvenování exomu. Vyšetření rodičů a 2 postižených sourozenců bylo provedeno cíleným vyšetřením na přítomnost mutací detekovaných u probandů.

Výsledky: U všech 19 nemocných byla klinická diagnóza potvrzena nálezem patogenních mutací v genu JAG1. Vyšetření rodičů ukázalo, že v 8 rodinách vznikly mutace u probandů de novo, v 8 rodinách se jednalo o maternální přenos a v jedné rodině byl jako přenašeč identifikován otec. U všech 9 přenašečů byla přítomna typická faciální stigmatizace, u 4 z nich se vyskytla srdeční vada a dva byli sledováni pro jaterní lézi. U 6 z 9 přenašečů byla tedy přítomna alespoň 2 malá kritéria ALGS. U žádného z přenašečů nebylo nikdy provedeno ani RTG páteře ani oční vyšetření.

Závěr: Typická facies v kombinaci s jaterní lézí a/nebo kardiovaskulární malformací i anamnesticky je důvodem k zahájení pátrání po přítomnosti dalších klinických kritérií ALGS a k verifikaci klinického podezření molekulárním vyšetřením. U nosičů patogenních mutací v genech JAG1 a NOTCH2 plánujících rodičovství je na místě genetické poradenství.

LINE-1 INSERCE V GENU PNPLA3 MŮŽE VÝRAZNĚ OVLIVNIT GENOTYPIZACI KLINICKY VÝZNAMNÉ VARIANTY I148M

Leníček M.¹, Šmíd V.², Pajer P.³, Nazarova A.¹, Brůha R.², Vítek L.^{1,2}

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha

² IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

³ Vojenský zdravotní ústav, Praha

Úvod: Varianta I148M v genu PNPLA3 patří k nejvýznamnějším genetickým predispozicím akumulace tuku v játrech, přispívá k manifestaci NAFLD a urychluje rozvoj cirhózy u alkoholového postižení jater. Při její genotypizaci jsme narazili na několik jedinců, u kterých selhávala amplifikace cílového úseku DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Cílem naší práce bylo identifikovat příčinu tohoto selhání a posoudit její případný klinický dopad.

Metody: Pomocí série PCR cílících na různé úseky PNPLA3 jsme lokalizovali relativně rozsáhlou inserci, kterou jsme následně osekvenovali s využitím Sangerova i nanoporového sekvenování. Frekvenci a vazbu této inserce k variantě I148M, stejně jako její potenciální asociaci s NAFLD jsme testovali na souboru 77 pacientů a 170 kontrol. Efekt této inserce jsme posuzovali též analýzou transkriptu izolovaného z 22 jaterních biopsií.

Výsledky: Nalezli jsme cca 1000 bp dlouhou inserci ve druhém intronu genu PNPLA3, jejíž sekvence odpovídá 3' konci mobilního elementu LINE-1. Jde o překvapivě častou variantu s frekvencí cca 0,41, která je v plné vazbě s wild type (I) alelou varianty I148M. Na rozdíl od I148M varianty není tato inserce nezávisle asociována s vyšším či nižším rizikem NAFLD a zdá se být klinicky nevýznamnou. To podporují i analýzy RNA z jaterních biopsií, ve kterých jsme neprokázali tvorbu defektního transkriptu.

Závěr: Popsali jsme novou inserci v genu PNPLA3, která pravděpodobně nemá přímý klinický dopad. Je však lokalizována jen 122 bp před klinicky významnou variantou I148M a může tak snadno ovlivnit její genotypizaci. Zabrání-li inserce nasednutí diagnostického primeru, bude se selektivně amplifikovat alela bez inserce a dojde k významnému nadhodnocení frekvence „rizikové“ alely 148M (vzhledem k úplné vazbě inserce a alely 148I). Naše zjištění tak podtrhuje význam pečlivého návrhu a důsledné dokumentace metodiky, včetně uvedení sekvence primerů. U části publikovaných studií pak i potřebu kritické revize výsledků.

ZKUŠENOSTI SE SLEDOVÁNÍM PACIENTŮ S AKUTNÍ PORFYRICKOU NEMOCÍ VE VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICI V PRAZE

Nováková B.¹, Petrtýl J.¹, Záhoráková D.², Subhanová I.³, Vitek L.³, Martásek P.², Brůha R.¹

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

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

³Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

Úvod: Akutní porfyrie je vzácné, obvykle autozomálně dominantně dědičné metabolické onemocnění. Projevuje se akutními záchvaty, vyvolanými různými podněty, které vedou k život ohrožujícím komplikacím. Vzhledem k tomu, že se jedná o vzácné onemocnění, klinických studií hodnotících průběh onemocnění u pacientů s akutní porfyrií je velmi málo. Naším cílem je proto prezentovat informace o pacientech s akutními porfyriemi diagnostikovanou v letech 1957 až 2019 v našem centru, včetně typu porfyrie, klinických příznaků, rodinné anamnézy a genetiky.

Metody: Hodnocena byla data ze záznamů pacientů s porfyriemi dispenzarizovaných na 1. a posléze 4. interní klinice VFN v Praze, dostupné laboratorní výsledky i výsledky genetického testování.

Výsledky: V průběhu sledování jsme diagnostikovali 215 pacientů (probandů a jejich nemocných příbuzných; celkem 83 rodin) s akutní porfyrií (akutní intermitentní porfyrie (n=86), porphyria variegata (n=68), hereditární koproporfyrie (n=59), nejasný typ (n=2)). Minimálně 48 % pacientů s akutní porfyrií bylo symptomatických, tedy prodělali akutní ataku (n=104). Ze symptomatických pacientů mělo 93 % břišní příznaky, 35 % břišní a současně neurologické, 7 % břišní a psychické, 20 % mělo kombinaci všech 3 příznaků (břišní, neurologické a psychické) a 4 % měla pouze neurologické příznaky. Záchvat byl nejčastěji vyvolán léky (23 %), nebo jinými příčinami (stres 16 %, infekce 12 % a hormonální změny 9 %) a v 40 % zůstal spouštěč ataky neznámý. Celých 62 % symptomatických pacientů s akutní porfyrií (n = 64) prodělalo dva nebo více akutních záchvatů, včetně rekurentních záchvatů (n = 10, tj. 10 % symptomatických pacientů a 5 % všech pacientů, viz graf). Kožní příznaky se vyskytly nejméně u 75 % případů porphyria variegata a 17 % případů hereditární koproporfyrie. Hepatocelulární karcinom se vyskytl v 1 % případů akutní porfyrie (n=2, oba pacienti byli vzájemně příbuzní nemocní s AIP). Více než polovina pacientů (51 %) uvedla pozitivní rodinnou anamnézu akutní porfyrie (42 vícečlenných rodin, n = 174). Klinická penetrace akutní porfyrie u příbuzných pacientů, diagnostikovaných geneticky v rámci rodinného screeningu, byla 17 %.



ZEPATIER®

(elbasvirum/grazoprevirum)

ÚČINNÁ LÉČBA* chronické hepatitidy C u dospělých pacientů s genotypem 1a, 1b a 4¹

* 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

1 tableta
denně,
nezávisle
na jídle

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku ZEPATIER®.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

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 (CHC) 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 NSSA, 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. Dávkování 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 léčivé látky 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 hepatocytu přenášející polypeptid 1B (organic 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 efavirenz, fenytoin, 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 %), Asiátů (2 %) a subjektů 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 únava, slabost, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení, žloutenka nebo změny barvy stolice. Pokud se potvrdí zvýšení hladin ALT na více než 10násobek horní hranice normálu, je nutno zvážit vysazení přípravku ZEPATIER. Přípravek ZEPATIER je nutno vysadit, pokud je zvýšení hladiny ALT doprovázeno známami nebo příznaky hepatitidy nebo zvýšením konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Genotypové 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 léčeni nebo kteří již byli léčeni přípravkou ze stejných tříd, do kterých patří přípravek ZEPATIER (inhibitory NSSA nebo inhibitory NS3/4A kromě telapreviru, simepreviru, bocepreviru), nebyla prokázána. Současná infekce HCV/ HBV (virus hepatitidy B – U pacientů s koinfekcí HCV/HBV nebyla bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER hodnocena. Použití u pacientů s diabetem mellitem: U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatice hypoglykemie. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykemie, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich potenciální farmakoterapii. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. ***Pomocné látky:** přípravek ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek ZEPATIER obsahuje 69,85 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 3,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého. **Interakce:** Současné podávání přípravku ZEPATIER a inhibitorů OATP1B je kontraindikováno, protože může dojít k významnému zvýšení plasmatické koncentrace grazopreviru. Současné podávání přípravku ZEPATIER a induktorů 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. Slabá inhibice enzymů CYP3A grazoprevirem může zvýšit hladiny substrátů CYP3A. Kromě toho může být plasmatická koncentrace substrátů CYP3A snížena zlepšením funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícím s clearance HCV. Během léčby může být potřeba důkladné monitorování a případná úprava dávek substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. inhibitory kalcineurinu), protože může dojít ke změnám hladin léčiva. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost přípravku ZEPATIER byla hodnocena na základě 3 placebo kontrolovaných studií a 7 nekontrolovaných klinických hodnocení 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 %) únava a bolest hlavy. Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu mělo závažné nežádoucí účinky (bolesti břicha, tranzitorní ischemická ataka a anemie). Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu léčbu v důsledku nežádoucích účinků vysadilo trvale. Četnost závažných nežádoucích účinků u 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 nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby elbasvir/grazoprevir + ribavirin 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. *Doba použitelnosti 3 roky. **Balení:** Tablety jsou baleny do krabičky obsahující 2 kartonové karty, přičemž jedna kartonová karta obsahuje dva blistry po 7 tabletách uzavřených v kartonové kartě, celkem 28 tablet. **Držitel 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:** 25/11/2020. **RCN:** *000018689-CZ

*Všimněte si, prosím, změn v informaci o léčivém přípravku

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

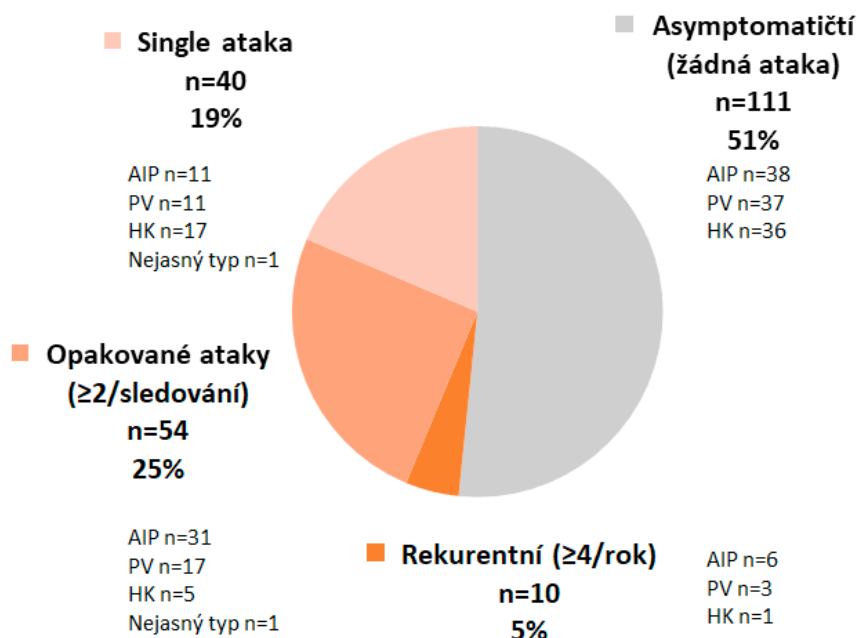
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2021. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpec_czechslovak@merck.com, www.msd.cz
CZ-ZEP-00108

Závěr: Na základě dlouhodobého sledování pacientů s akutní porfyrií jsme zjistili, že se u nejméně 62% symptomatických případů vyvinuly opakované záchvaty, projevující se většinou břišními příznaky. Klinická penetrance akutní porfyrie, jak jsme ji pozorovali u příbuzných diagnostikovaných rodinným screeningem, je nízká.

Četnost akutní ataky u pacientů s akutní porfyrií (N=215)



SULFATOVANÉ ŽLUČOVÉ ALKOHOLY SE HROMADÍ U PACIENTŮ S PSC

Leníček M.^{1,2}, Vreeken R.^{2,3}, Olde Damink S.^{2,4}, Schaap F.^{2,4}

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha

² Department of Surgery, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

³ Janssen Research & Development, Beerse, Belgium

⁴ Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Úvod: Při studiu jaterních explantátů pomocí zobrazovací hmotnostní spektrometrie bylo u pacienta s PSC pozorováno hromadění látky o m/z 531,3. Její přítomnost pak byla potvrzena i v sérech ostatních pacientů s PSC, nikoli však kontrol. Molekulová hmotnost odpovídá například cyprinolsulfátům, sulfatovaným žlučovým alkoholům, vyskytujícím se u některých ryb. Naším cílem bylo tuto látku identifikovat pro případné využití v diagnostice či prognostice PSC.

Metody: Žlučové alkoholy byly chromatograficky izolovány z kapří a jezeřeří žluče i ze žluče pacienta s PCS. Byly porovnány jejich LC-MS/MS chromatogramy v nativní i desulfatované formě. Elementární složení bylo potvrzeno pomocí hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením.

Výsledky: Podařilo se nám izolovat jak kapří 5α, tak i jezeřeří 5β cyprinolsulfát a mohli jsme je tak použít jako standardy při analýze vzorků od pacientů s PSC. Prokázali jsme, že ani jeden z testovaných cyprinolsulfátů se u pacientů nehromadí. Přistoupili jsme proto k izolaci neznámé látky přímo ze žluče pacienta. Vyizolovali jsme celkem 5 různých sulfatovaných žlučových alkoholů v submikrogramových množstvích, u kterých se pokusíme o identifikaci.

Závěr: Prokázali jsme, že se u pacientů s PSC vyskytuje několik sulfatovaných žlučových alkoholů, jejichž přesná struktura teprve čeká na vyřešení. Její poznání by nám v budoucnu mohlo pomoci pochopit patofyziologii PSC (a dalších cholestatických onemocnění) a uplatnit se v diagnostice.

TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL OXIDU UHELNATÉHO

Muchová L.¹, Leníček M.¹, Dvořák A.¹, Štacko P.², Russo M.², Slanina T.², Palao E.², Klán P.², Vítek L.¹

¹ Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu, Centrální výzkumné laboratoře, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

² Ústav chemie a RECETOX, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česká republika

Oxid uhelnatý (CO) je toxický plyn a polutant vznikající při nedokonalém spalování organických látek s 200x silnější vazbou na hemoglobin než kyslík. Nicméně CO je rovněž produkován endogenně při katabolismu hemu a v organismu hraje významnou roli v signalizaci.

V játrech se CO podílí na imunitní odpovědi, regulaci toku žluči a jaterní perfuze. V naší práci na modelu jaterního poškození vyvolaného lipopolysacharidem jsme prokázali, že inhalace CO působí hepatoprotektivně a protizánětlivě. CO může rovněž vykazovat protektivní účinky u různých typů cholestatických onemocnění prostřednictvím stimulace toku žluči, ovlivnění kontraktility žlučovýchodů a modulace exprese jaterních transportérů. Na modelu karcinomu pankreatu jsme studovali antiproliferační účinky CO. Jak inhalační, tak intra-peritoneální aplikace CO ve formě molekuly uvolňující oxid uhelnatý CORM-2, signifikantně inhibovaly růst pankreatických tumorů xenotransplantovaných athymickým myším.

Vzhledem k potenciální toxicitě inhalovaného CO, obtížnému dávkování a individuální variabilitě v manifestaci toxických účinků jsme se v další práci zaměřili na vývoj molekul uvolňujících CO (CORM), které by neobsahovaly přechodný kov, byly minimálně toxické a uvolňovaly CO kontinuálně a řízeně. Velmi slibných výsledků jsme dosáhli u molekul, které je možné aktivovat viditelným až infračerveným světlem, kdy uvolňování CO závisí na intenzitě záření. Mezi kandidátní sloučeniny s potenciálním terapeutickým využitím patří molekuly s centrálním atomem boru založené na BODIPY chromoforech, některé polyfenolické sloučeniny (tzv. flano-CORMs) a fluorescein.

Závěr: CO je signální molekula s významnými protizánětlivými, anticholestatickými i antiproliferačními účinky a nové molekuly uvolňující CO jsou slibným nástrojem pro potenciální terapeutické využití.

KVANTITATIVNÍ LC-MS/MS STANOVENÍ Z-LUMIRUBINU A BILIRUBINU V LIDSKÉM SÉRU

Capková N.¹, Jašprová J.¹, Dvořák A.¹, Pospíšilová K.¹, Vecka M.¹, Leníček M.¹, Lacina O.², Zapadlo M.³, Plavka R.³, Klán P.⁴, *Vítek L.^{1,5}

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze;

² HPST, s.r.o., Praha;

³ Gynekologicko-porodnická klinika, Fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze;

⁴ Ústav chemie a RECETOX, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno;

⁵ 4. interní klinika, Fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

U vysokého procenta novorozenců se během prvního týdne života vyvine hyperbilirubinémie. Standardní léčbou závažné novorozenecké žloutenky je již od 50. let 20. století fototerapie (PT), založená na expozici novorozenců modrozelenému světlu o vlnové délce 400-520 nm, kdy dochází k přeměně nepolárního bilirubinu

(BR) na polárnější fotoizomery (PI) a další oxidační produkty (mono-, di-, tri-pyrroly). Ty se snadno vylučují do moči a/nebo žluči. Ačkoliv je PT obecně považována za bezpečnou, nedávná data poukazují na zvýšená zdravotní rizika, zejména u novorozenců s extrémně nízkou porodní hmotností. Jedním z možných vysvětlení je biologická aktivita PI bilirubinu, avšak informace o *in vivo* působení fotoproduktů generovaných během léčby jsou neúplné nebo zcela chybí. Hlavním důvodem je absence spolehlivé analytické metody, která by byla použitelná jak pro základní a translační výzkum, tak pro použití v klinické praxi. Cílem naší práce tedy bylo navrhnout spolehlivou a citlivou metodu pro stanovení Z-lumirubinu (LR) a nekonjugovaného bilirubinu (UCB) v biologickém materiálu.

Zavedli jsme tedy metodu LC-MS/MS s využitím vnitřního standardu mezobilirubinu a antioxidačních látek (BHT 0,3 % a askorbát 0,1 %). Vzorky byly separovány gradientovou elucí ($\text{NH}_4\text{F}/\text{H}_2\text{O}$ -Methanol) na koloně Poroshell 120 EC-C18 ($3.0 \times 100 \text{ mm}$; $2.7 \mu\text{m}$, Agilent) na HPLC aparatuře Dionex Ultimate 3000; MS: TSQ Quantum Access Max se sondou HESI-II). Linearita byla potvrzena v rozmezí $0,01 - 100 \mu\text{mol/l}$ pro LR a $0,04 - 400 \mu\text{mol/l}$ pro UCB; mez detekce (100 pmol/l pro LR a 80 pmol/l pro UCB). Dále byla stanovena selektivita, robustnost, přesnost a pravdivost metody.

Metoda byla ověřena na sérech novorozenců léčených standardní PT; vzorky byly odebrány deseti novorozencům před a po zahájení fototerapie. Byly zjištěny relativně nízké koncentrace LR před ($2,1 \pm 1,2 \mu\text{mol/L}$) i po PT ($6,4 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$) v séru, a to i přes dramatický pokles koncentrace UCB (z $233 \pm 37 \mu\text{mol/L}$ na $176 \pm 56 \mu\text{mol/L}$). Tato studie byla doplněna *in vitro* experimenty provedenými v lidském séru, do kterého bylo metodou standardního přídavku pipetováno známé množství UCB. Při 6hodinové simulaci kontinuální PT došlo ke konverzi UCB na LR, jenž tvořil 24 % výtěžku UCB. Součet látkového množství LR a UCB po hodině ozařování představoval 43 % počáteční koncentrace UCB. Balance se dramaticky změnila po 6 hodinách ozařování, kdy koncentrace LR i UCB klesly na 1 %.

Tato data ukazují, že LR a UCB mohou být účinně degradovány na další dosud neznámé fotoprodukty. V důsledku absence komerčních standardů neexistují žádné kvantitativní údaje o koncentracích PI bilirubinu v organismu, jejich kinetice ani transportu přes hematoencefalickou bariéru. Zavedená metoda může přispět nejen k lepšímu pochopení kinetiky, transformace a degradace bilirubinu *in vivo*, ale má také klinický potenciál pro monitoring fototerapie novorozenecké žloutenky.

Práce byla podpořena grantem GAUK 178220.

SPEKTROSKOPIE KREVŇÍ PLAZMY – DIAGNOSTIKA KARCINOMŮ TRÁVICÍHO TRAKTU NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI

Habartová L., Hrubešová K., Fousková M., Vrtělka O., Michálková L., Setnička V.
Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

Úvod: Vysoká mortalita onkologických onemocnění trávicího traktu je mimo jiné zapříčiněna i nespolehlivou diagnózou, kdy v mnoha případech dochází k odhalení tumoru až v pozdních stádiích. Přestože jsou v získávání detailních poznatků o příčinách a mechanismech onkogeneze stále zaznamenávány pokroky, diagnostika časných stádií zůstává omezená, což negativně přispívá k nepříznivé prognóze.

Cíl: Nově vyvíjené diagnostické postupy kladou důraz nejen na vysokou spolehlivost a rychlost, ale i na minimalizaci invazivity. Je prokázáno, že patologické procesy, včetně onkogeneze, zapříčiňují změny nejen v hladinách tělních biomolekul, ale i v jejich struktuře. Tyto změny lze detekovat ještě v preklinickém stavu, a to zejména v krvi, jež je díky bezprostřednímu kontaktu s tkáněmi ideálním zdrojem informací o stavu lidského organismu a zároveň je vhodným základem pro screeningové vyšetření rizikové populace.

Metodika: Ke studiu krevních biomolekul a hledání nových onkologických markerů jsou v současnosti hojně využívány metody molekulové spektroskopie, jež jsou schopny identifikovat i velmi malé odlišnosti mezi normálním a patologickým stavem. Ačkoliv je konvenční vibrační spektroskopie do jisté míry využitelná také pro strukturní analýzu, v případě komplexních biologických vzorků jsou její možnosti značně omezené. Chiroptická spektroskopie je naproti tomu díky své vysoké citlivosti schopna podat detailní informaci i o nepatrných změnách struktury biomolekul v přirozeném prostředí biotekutin.

Výsledky: Unikátní kombinace vibrační a chiroptické spektroskopie byla již úspěšně využita pro podporu diagnostiky karcinomu pankreatu i tlustého střeva, kdy bylo statistickým vyhodnocením získaných spektrálních dat dosaženo odlišení onkologických pacientů a kontrolních jedinců se senzitivitou a specificitou ~90 %. Současná studie hepatocelulárního karcinomu poukazuje na významné změny především ve struktuře plazmatických proteinů či proměnlivé hladiny karotenoidů korelující se stádiem onemocnění. I přes malý počet vzorků v současné studii bylo možné vytvořit kombinovaný statistický model, který je schopen spolehlivě odlišit nejen pacienty s hepatocelulárním karcinomem od kontrolních jedinců, ale také rozeznat jednotlivé typy karcinomů trávicího traktu v různých stádiích.

Závěr: Je možné říci, že spektroskopická analýza krevní plazmy skýtá velký potenciál pro identifikaci markerů a podporu včasné diagnostiky hepatocelulárního karcinomu. Dosažené výsledky mimo jiné naznačují možnost využití tohoto inovativního přístupu i v diferenciální diagnostice gastrointestinálních tumorů.

Podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví ČR č. NV19-08-00525 a účelovou podporou na specifický vysokoškolský výzkum MŠMT č. 21-SVV/2021.

AKTUÁLNÁ SITUÁCIA VO VÝSKYTE HEPATITÍDY C V RESOCIALIZAČNÝCH ZARIADENIACH VÝCHODNÉHO SLOVENSKA

Belovičová M. ^{1,2,3}, Popovičová M. ¹, Nemčíková M. ¹

¹ VŠZaSP sv. Alžbety Bratislava

² Interná ambulancia so zameraním na diagnostiku a liečbu chorôb pečene, Remedium s.r.o. Bardejovské Kúpele

³ SSPO - Slovenská spoločnosť praktickej obezitológie

Úvod: Svetová zdravotnícka organizácia prijala globálnu stratégiu na elimináciu vírusovej hepatitídy B (HBV) a hepatitídy C (HCV) ako závažnej verejno-zdravotnej hrozby do roku 2030.

Súbor: Skrining hepatitídy C prebiehal v mesiacoch júl 2018 až august 2019. Doteraz sme otestovali celkovo 1255 klientov resocializačných, charitných zariadení, komunitných centier, osád v rámci východného Slovenska a 132 zamestnancov resocializačných zariadení. Navštívili sme 28 resocializačných zariadení. Priemerný vek klientov bol 41.07 roka.

Metódy: Na stanovenie protilátok proti hepatitíde C (antiHCV) sme použili test na rýchlu diagnostiku hepatitídy C (anti-HCV Test WB/S/P). Ide o chromatografický immunoassay test pre kvalitatívne zistenie protilátok vytvorených proti proteínom, ktoré sú kódované pomocou zachovanej sekvencie jadra, NS3, NS4, NS5 časťami HCV genómu v plnej ľudskej krvi/sére/plazme.

Výšetrenia realizovali pedagógovia a študenti VŠZaSP sv. Alžbety Bratislava, detašované pracovisko v Michalovciach. Skrining prebiehal na základe dobrovoľnosti. Zároveň sme klientom rozdali dotazník vlastnej konštrukcie s otázkami, ktoré boli zamerané na rizikové faktory vzniku/prenosu vírusových hepatitíd ako aj príčiny príchodu klientov do resocializačných zariadení.

Výsledky: Z celkového počtu 1387 vyšetrených bolo antiHCV negatívnych 1335, antiHCV pozitívnych bolo 52 (3.7%). V prípade positivity antiHCV protilátok sme odoslali klientov do centier pre liečbu chronickej he-

patitidy C za účelom ďalšej diagnostiky. Okrem intravenózneho užívania drog, spoločného užívania náradia pri aplikácii drogy, tetovania, klienti v dotazníku často uvádzali viaceré rizikové faktory, ktoré boli príčinou ich príchodu do resocializačného zariadenia. Medzi najčastejšie problémy patrila závislosť od alkoholu.

Záver: Na Slovensku bola zistená v rámci epidemiologickej štúdie prevalencia protilátok anti-HCV u dospelých osôb nad 15 rokov v 1.52%, pričom chronická infekcia sa potvrdila dôkazom replikácie vírusu v 0.67%. Intravenózni užívatelia drog - najrizikovejšia skupina s vysokou prevalenciou vírusovej hepatitídy C v celosvetovom meradle. Často trpia súčasne aj alkoholovou chorobou pečene. V našom súbore klientov resocializačných zariadení sa potvrdila oveľa vyššia prevalencia pozitivity antiHCV protilátok oproti celoštátnemu priemeru. Naš skríningový projekt je prospektívny (2018-2019-2020). Prínos projektu spočíva v: priebežnej edukácii klientov resocializačných zariadení, záchyť konkrétnych osôb s infekciou CHC a realizácii sekundárnej prevencie.

ČTYŘI PŘÍPADY KOMORBIDIT NON-HODGKINSKÉHO LYMFOMU A VIROVÉ HEPATITIDY C S POKROČILÝM JATERNÍM ONEMOCNĚNÍM A ČTYŘI RŮZNÉ OSUDY

Aster V., Kapla J., Fraňková S.

Klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a NNB, Klinika infekčních nemocí, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Karlova Univerzita, Hradec Králové, Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Cíl studie: Souvislost mezi non-Hodgkinským lymfomem (NHL) a infekcí virem hepatitidy C (HCV) byla dokumentována v mnoha studiích. NHL má vyšší prevalenci u HCV infikovaných osob a přibližně 15% pacientů s NHL je infikováno HCV. HCV infekce může u pacientů s NHL přispívat k pokročilosti onemocnění a zhoršenému přežívání. Úspěšná anti-HCV léčba může vést k regresi nepokročilých HCV-asociovaných NHL, lepším výsledkům onkologické terapie, delšímu přežívání a nižšímu riziku relapsu. Dokumentujeme čtyři rozdílné osudy pacientů s NHL a HCV infekcí.

Metody: Na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce (IKNNB) byli v letech 2009 až 2019 sledováni čtyři pacienti s chronickou HCV infekcí ve stádiu jaterní cirhózy a NHL. Jeden pacient byl koinfikován virem HIV. Všichni čtyři pacienti podstoupili anti-HCV léčbu a chemoterapii (CHT).

Výsledky: U 45leté ženy byl NHL diagnostikován tři měsíce (M) po neúspěšné léčbě pegylovaným interferonem a ribavirinem (P/R). Bylo dosaženo remise po CHT. Opakovaná léčba P/R byla kontraindikována a pacientka zemřela v důsledku jaterního selhání 72 M po AVT. U 65leté ženy byl NHL diagnostikován 25 M před AVT. Před zamýšlenou anti-HCV léčbou měla prognózu krátkého přežití vzhledem k pokročilosti NHL. Přesto byla zahájena AVT a bylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi (SVR). Následně podstoupila opakovanou CHT pro relapsy NHL a přežívá 44 měsíců po AVT. U 68letého muže byl NHL diagnostikován 72 M před zahájením AVT. Pacient byl v kompletní remisi po CHT. 6. týden AVT byl diagnostikován hepatocelulární karcinom. Po dosažení SVR podstoupil úspěšnou transplantaci jater a přežívá 27 M po AVT bez relapsu NHL. 48letý HIV infikovaný muž byl v minulosti 2x neúspěšně léčen pro HCV infekci P/R. Následně podstoupil úspěšnou AVT a po 6 M byl diagnostikován NHL. Podstoupil CHT a přežívá 47 M po AVT bez relapsu NHL.

Závěry: Dva ze čtyř HCV-infikovaných pacientů s jaterní cirhózou a NHL přežívají 27, resp. 47 M po ukončení anti-HCV léčby bez známek relapsu NHL do současnosti. Jedna pacientka přežívá 44 M po ukončení anti-HCV léčby, s opakovanými a léčbou úspěšně kontrolovanými relapsy NHL. Pacientka po neúspěšné anti-HCV léčbě zemřela na jaterní selhání. Naše pozorování potvrzuje skutečnost, že úspěšná anti-HCV léčba může přispívat k lepší prognóze pacientů s NHL a VHC, zejména k redukci NHL relapsů u pacientů s časnými stádii NHL.

VÝZNAM AKTIVNÍHO VYHLEDÁVÁNÍ PACIENTŮ S CHRONICKOU HEPATITIDOU C

Husa P. ml.^{1,2}, Husa P.^{1,2}¹ Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno² Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Úvod: Se vstupem přímo působících antivirotik (DAA) do klinické praxe vyhlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) plán celosvětové eliminace hepatitidy C do roku 2030. Přes existenci a relativní dostupnost velmi efektivní terapie naráží eliminační snahy na řadu obtíží, které vycházejí zejména ze specifík populace nakažených virem hepatitidy C (HCV).

Cíl: Retrospektivní studie pacientů s chronickou hepatitidou C (CHC) léčených pomocí DAA se zaměřením na parametry ovlivňující adherenci k terapii a zhodnocení efektu náborových aktivit implementovaných v posledních 2 letech.

Metodika: Analýzy záznamů pacientů léčených pomocí DAA na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno v letech 2018-2020 se zhodnocením meziročních změn.

Výsledky a diskuze: V roce 2018 bylo léčeno 101, v roce 111 2019 a v roce 2020 vlivem pandemie COVID19- pouze 79 pacientů. Meziročně dochází k postupnému snižování věku pacientů (43 let v roce 2018 a 38 let v roce 2020). Dochází k významným změnám v genotypovém složení populace léčených. Klesá zastoupení genotypu 1b (46,9 %; 52,5 % a 38 %) na úkor genotypu 3a (30,6 %; 23,8 % a 35,4 %). Zastoupení genotypu 1a se výrazně nemění (18,9 %; 21,8 % a 20,3 %). Navýšení podílu genotyp 3a je dáno se stoupajícím podílem pacientů nakažených skrze nitrožilní aplikaci drog (64,9 %; 46,5 % a 65,8 %), kteří vytlačují původně dominující skupinu nakažených před krevní transfúzí (12,6 %; 28,7 % a 6,3 %), u které se vyskytoval převážně genotyp 1b.

Uvedené změny jsou výsledkem rozličných aktivit směřujících k aktivnímu vyhledávání pacientů CHC a jejich vedení k léčbě. Od června 2018 byla zřízená terénní ambulance v poradenském centru pro narkomany. Pravidelně jsou pořádány přednášky se sociálními pracovníky z různých organizací pracujících s narkomany. I se zapojením komerčních subjektů z řad výrobců DAA se podařilo navázat užší spolupráci se uvedenými organizacemi a adiktologickými pracovišti. Výsledkem je vzestup podílu získaných z uvedených zdrojů: 6 pacientů (5,9 % ze všech) v roce 2018, 28 (25,9 %) za rok 2019 a 20 (25,3 %) i ve ztížených podmínkách roku 2020.

Pozitivním faktorem spjatým s aktivním vyhledáváním pacientů je snížení podílu pacientů s pokročilou fibrózou jater a cirhózou jater, F3-4 dle stupnice METAVIR, z 33,7 % v roce 2018 na 20,3 % v roce 2020. Stoupl i podíl pacientů, u kterých byla léčba CHC zahájena do 1 roku od stanovení diagnózy (47,5 %; 53,2 % na 62 %). Negativním dopadem je zahájení léčby u pacientů s menší motivací k léčbě, tím i jejich horší compliance, které je ve skupině uživatelů drog již tak velmi omezená. Vysoké procento (19,8 %; 23,4 % a 22,3 %) pacientů neabsolvovalo všechny kontroly, většinou v rámci sledování po léčbě. Nicméně jen s minimem pacientů byl ztracen kontakt ještě v průběhu samotné antivirové léčby (5-2,7-0 %).

Závěr: Spektrum pacientů s CHC se nezadržitelně mění, a pokud máme reálně uvažovat o naplnění ambiciózního eliminačního plánu WHO, je nutné změnit i naše přístupy k jejich vyhledávání, diagnostice a léčbě. Navázání spolupráce s organizacemi, které se věnují práci s narkomany, se ukazuje jako jedna z možných cest.

LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY C PŘÍMO PŮSOBÍCÍMI ANTIVIROTIKY: VÝZNAM SPOLUPRÁCE HEPATOLOGICKÝCH PRACOVÍŠŤ

Množil Střídová K., Fraňková S.

Interní klinika FNKV a Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, ČR

Úvod a cíle: Chronická hepatitida C (HCV) představuje významnou příčinu jaterní cirhózy a úmrtí na jaterní onemocnění. Zásadní je časná reference pacientů k léčbě, která předejde progresi jaterního onemocnění, u pacientů s pokročilou fibrózou a cirhózou pak doživotní surveillance hepatocelulárního karcinomu (HCC). V ČR je léčba HCV přímo působícími antiviroty (direct-acting antivirals, DAA) vedena v centrech. Cílem práce je analýza spolupráce dvou hepatologických pracovišť v léčbě HCV, reference pacientů k léčbě a jejich další sledování po dokončení terapie.

Charakteristika pacientů a metody: Práce analyzuje data 52 pacientů s HCV infekcí, kteří byli referováni z hepatologické ambulance I. interní kliniky FNKV v Praze v průběhu let 2016 až 2019 k léčbě HCV DAA do centra léčby HCV v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM). Vybraná data byla získávána retrospektivně z lékařské dokumentace obou pracovišť.

Soubor zahrnoval 52 pacientů, 32 mužů a 20 žen, medián věku byl 54 let (25–88 let). Patnáct pacientů (29 %) absolvovalo dříve léčbu pegylovaným interferonem alfa a ribavirinem. V souboru bylo 12 (23 %) uživatelů drog, medián HCV RNA před léčbou byl 1 055 000 IU/ml, nejčastěji byli pacienti infikováni genotypem 1b (65,4 %), zastoupení dalších genotypů bylo následující: 1a: 10, 3a: 5, 4: 1 pacient, 2x neurčeno. Stupeň fibrózy byl hodnocen pomocí transienční elastografie přístrojem Fibroscan (F0 7, F1 15, F2 10, F3 4 a F4 16 pacientů), 2 pacienti měli před léčbou dekompenzovanou cirhózu jater (funkční klasifikace Child Pugh B).

Výsledky: Padesát dva pacientů zahájilo léčbu DAA, výběr léku byl dán genotypem, pokročilostí jaterního onemocnění a dostupností léků v dané době, léčba trvala celkem 8 nebo 12 týdnů, 5 pacientů užívalo i ribavirin. Všichni nemocní léčbu ukončili dle plánu. Čtyřicet osm pacientů se dostavilo k návštěvě 12 týdnů (a 24 týdnů) po léčbě a dosáhlo setrvalé virologické odpovědi (100 %), u 4 pacientů nebylo možno dosažení SVR hodnotit (ztráta ze sledování). Extrahepatální projevy HCV byly identifikovány u 4 pacientů (2x non-hodgkin-ský lymfom, 1x hypertyreóza, 1x glomerulonefritida).

Sedmnáct pacientů (33 %) bylo po léčbě vyřazeno z dispenzarizace dle doporučení, 13 pacientů (25 %) bylo odesláno zpět do FNKV, ostatní zůstali dosud v další péči IKEM. Oba pacienti s dekompenzovanou jaterní cirhózou normalizovali jaterní funkce. Jednomu pacientovi v programu surveillance HCC byl diagnostikován hepatocelulární karcinom, který je již po transplantaci jater.

Závěr: Fungující spolupráce hepatologických pracovišť je zásadní pro časné poskytnutí léčby DAA pacientů s HCV. Jejich dispenzarizace je významná v programu surveillance HCC u pacientů úspěšně vyléčených.

Klíčová slova: hepatitida C, léčba, přímo působící antiviroty, centra léčby HCV infekce

LÉČBA PACIENTŮ S CHRONICKOU HEPATITIDOU C PŘÍMO PŮSOBÍCÍMI ANTIVIROTIKY V OSTRAVĚ

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

Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, Česká republika

Centrum klinických laboratoří, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Česká republika

Cíl práce: Na ostravském pracovišti byla v letech 2015 až 2020 zahájena protivirová léčba bez interferonu u 299 pacientů s chronickou hepatitidou C.

Metodika: Soubor zahrnoval 130 žen a 169 mužů ve věkovém intervalu 16–82 let. Dominantní genotypy zahrnovaly genotyp 1b u 180 pacientů, genotyp 1a u 30 pacientů a genotyp 3a u 79 pacientů. Cirhóza jaterní byla prokázána u 114 pacientů (12 pacientů ve stadiu Child B), 40 pacientů mělo fibrózu F3, zbývající pacienti méně pokročilé onemocnění. Sofosbuvir a ledipasvir obdrželo 43 pacientů, dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir/ritonavir (tzv. 3D kombinaci) 32 pacientů, elbasvir a grazoprevir 93 pacientů, glekaprevir a pibrentasvir 82 pacientů, sofosbuvir a velpatasvir 47 pacientů, a sofosbuvir, ledipasvir a velpatasvir 2 pacienti.

Výsledky: Setrvalá virologická odpověď za 12 týdnů po ukončení protivirové léčby (SVR-12) byla dosud hodnocena u 266 pacientů, SVR-12 byla zaznamenána u 258 pacientů (97 %). Pouze u 8 pacientů nebyla léčba úspěšná, u 3 pacientů došlo k relapsu virémie po ukončení léčby (po 3D kombinaci, po sofosbuviru s ledipasvirem, po glekapreviru s pibrentasvirem), rezistence na léčbu byla pozorována u jedné nemocné (při 3D kombinaci), u zbývajících 4 pacientů byla léčba předčasně ukončena z jiných zdravotních důvodů. Další protivirovou léčbu absolvovala pacientka s relapsem po 3D kombinaci a pacient s relapsem po glekapreviru s pibrentasvirem, po podání sofosbuviru s ledipasvirem a velpatasvirem oba pacienti dosáhli SVR-12. Výsledek léčby nebylo možné zhodnotit u 10 pacientů, kteří se za 12 týdnů po ukončení léčby nedostavili k plánovanému vyšetření. Nadále přetrvávají na našem pracovišti rozdíly v dostupnosti protivirové léčby, v současné době nejdéle na léčbu čekají pacienti s nižším stupněm jaterní fibrózy ze zdravotní pojišťovny 213.

Závěr: Protivirová léčba hepatitidy C pomocí přímých antivirotiky značně rozšířila spektrum léčených pacientů, většina pacientů v našem souboru po léčbě trvale vyloučila virus. Přetrvávajícím problémem v našem regionu jsou rozdíly v dostupnosti protivirové léčby u jednotlivých zdravotních pojišťoven.

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA HCV INFEKCE JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU OBEZITY A METABOLICKÉHO SYNDROMU

Pítová V., Fraňková S., Šperl J.

Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika hepatogastroenterologie, Praha, ČR

Úvod: Vyléčení chronické hepatitidy C (dosažení setrvalé virologické odpovědi, SVR) má pro pacienty řadu přínosů spojených se zastavením zánětlivě-nekrotického procesu v játrech a zastavení progresu fibrózy jater. U pacientů s cirhózou je pak vyléčení spojeno se snížením rizika dekompenzace cirhózy, úmrtí a vzniku hepatocelulárního karcinomu. Jediným v současnosti diskutovaným nepříznivým důsledkem vyléčení chronické hepatitidy C je vzestup tělesné hmotnosti. Cílem studie bylo zjistit vývoj tělesné hmotnosti u pacientů léčených přímo působícími antivirotiky (DAA).

Metody: Sledovaný soubor tvořilo 101 pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli léčeni na našem pracovišti kombinací DAA a dosáhli SVR. Jednalo se o 58 mužů a 43 žen, průměrný věk byl 56,9 roků. Kompenzovanou jaterní cirhózu před léčbou mělo 73 ze 101 pacientů. Všichni byli infikováni genotypem HCV 1b. Tělesná hmotnost pacientů byla zaznamenána před léčbou a 3 roky po dosažení SVR, ve stejných časových bodech jim bylo provedeno laboratorní vyšetření a měření tuhosti jater transienční elastografií (Fibroscan®). Byla hodnocena změna váhy, regrese fibrózy, výskyt hypertenze, hypercholesterolémie a diabetu mellitu 3 roky po léčbě.

Výsledky: Průměrná tělesná hmotnost pacientů před léčbou byla $78,4 \pm 12,9$ kg. Tři roky po dosažení SVR došlo k vzestupu průměrné tělesné hmotnosti na $81,2 \pm 13,9$ kg. Nárůst hmotnosti po léčbě byl při hodnocení

párovým t-testem signifikantní ($p < 0,01$). Hypertenzi před léčbou mělo 57 ze 101 pacientů a hypercholesterolémii 23 ze 101 pacientů, což se nezměnilo ani 3 roky po léčbě. Diabetes mellitus typ 2 se nově objevil jen u jednoho pacienta v našem souboru. U všech pacientů byla prokázána regrese fibrózy jater.

Závěr: U vyšetřeného souboru pacientů jsme sice prokázali signifikantní vzestup tělesné hmotnosti po léčbě, nelze ho ale zatím jednoznačně označit za následek léčby chronické hepatitidy C s dosažením SVR. Soubor pacientů nebyl plně reprezentativní díky vysokému podílu pacientů s jaterní cirhózou. Sledováním vývoje tělesné hmotnosti u pacientů po dosažení SVR je nutno se dále zabývat, identifikovat pacienty ohrožené rozvojem obezity a navrhnout příslušnou intervenci.

TRANSPLANTACE ORGÁNŮ OD HCV POZITIVNÍHO DÁRCE

Fraňková S., Šperl J., Slatinská J., Viklický O.
Transplantcentrum IKEM Praha

Úvod: Hepatitida C (HCV) představovala do nedávna kontraindikaci dárcovství orgánů. Zavedení přímo působících antivirotik (DAA) proti HCV do klinické praxe umožňuje použití štěpů od HCV RNA pozitivních dárců HCV negativním příjemcům.

Metody: Dárkyní byla 43letá žena s intrakraniálním krvácením. Při vyšetření byla zjištěna anti-HCV pozitivita a potvrzena HCV RNA pozitivita (70100 IU/ml). K transplantaci byla alokována játra a ledviny. K prevenci přenosu HCV byla všem příjemcům podávána kombinace glekapreviru a pibrentasviru (100/40 mg, Maviret® tbl) po dobu 12 týdnů, podávání DAA bylo zahájeno bezprostředně před transplantací.

Výsledky: Příjemcem jater byl 46letý muž s fulminantním selháním jater, příjemci ledvin byli 57letá žena s polycystickou chorobou a 55letý muž s chronickou glomerulonefritidou, oba peritoneálně dialyzovaní, zařazení v čekací listině 46, resp. 24 měsíců. Všichni příjemci byli anti-HCV negativní. Potransplantační průběh byl u všech pacientů nekomplikovaný, tolerance DAA byla dobrá, nikdo nezaznamenal nežádoucí účinky s DAA spojené, nebylo nutno řešit lékové interakce. HCV RNA byla vyšetřována v prvním měsíci v týdenních, následně v měsíčních intervalech, u nikoho z příjemců orgánů nebyla nezaznamenána HCV RNA pozitivita (naposledy 4 týdny po ukončení profylaxe).

Závěr: HCV pozitivní jedinci jsou dnes akceptováni jako dárci orgánů díky možnosti prevence přenosu HCV transplantovaným orgánem. Prevence přenosu je účinná, bezpečná a dobře tolerovaná.

LAMIVUDIN V PROFYLAXI REAKTIVACE A PŘENOSU HBV INFEKCE U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Chmelová K., Fraňková S., Viklický O., Slatinská J., Rábeková Z., Šperl J.
IKEM, Praha

Úvod: Reaktivace hepatitidy B je závažnou, až život ohrožující komplikací u pacientů po transplantaci ledviny. K reaktivaci chronické HBV infekce může dojít u HBsAg pozitivních i anti-HBc pozitivních příjemců ledviny po podání imunosupresiv. Profylaxe reaktivace HBV infekce není u anti-HBc pozitivních příjemců jednoznačně doporučena, o jejím podávání je nutno rozhodnout dle indukční i udržovací imunosuprese a antirejekční léčby. Transplantace ledviny od anti-HBc pozitivního dárce je spojena s nízkým rizikem přenosu HBV infekce na příjemce, případný přenos představuje ale závažnou komplikaci. Cílem naší práce bylo zhodnotit účinnost profylaktického podávání lamivudinu u pacientů po transplantaci ledviny.



Na odpovědi záleží

První linie léčby pokročilého
nebo neresekovatelného
hepatocelulárního karcinomu¹



Prokazatelný účinek léčby na OS potvrzením statistické noninferiority

(13,6 měsíce Lenvima vs 12,3 měsíce sorafenib)



Statisticky významné prodloužení PFS

(7,4 měsíce Lenvima vs 3,7 měsíce sorafenib $P < 0,0001$)



Statisticky významné prodloužení TTP

(8,9 měsíce Lenvima vs 3,7 měsíce sorafenib $P < 0,0001$)



Statisticky významné zvýšení ORR

(24,1 % Lenvima vs 9,2 % sorafenib)

Viz: 1. LENVIMA® SmPC. 2. Kudo M et al. Lancet 2018; 391: 1163-1173.

Podmínky úhrady u HCC:

Lenvatinib je hrazen jako monoterapie u dospělých pacientů: 1) s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace. Jedná se o pacienty v dobrém celkovém stavu (ECOG 0-1). Terapie je hrazena do progresu onemocnění.

Metody: Retrospektivně jsme zhodnotili 133 pacientů, kteří mezi v letech 2015–2019 podstoupili v našem centru transplantaci ledviny a byli před transplantací anti-HBc pozitivní a/nebo byli příjemci štěpu od anti-HBc pozitivního dárce. Lamivudin byl podáván v dávce 100 mg denně, anti-HBc pozitivní příjemci dostávali lamivudin trvale po dobu podávání imunosupresiv, příjemci štěpů od anti-HBc pozitivních dárců měli podávání lamivudinu naplánováno na 6 měsíců. Jako indukční imunosuprese byl používán antithymocytární globulin, udržovací imunosupresivní režim byl založen na kombinaci takrolimu, mykofenolátu a kortikoidů.

Výsledky: Transplantace ledviny byla provedena u 63/133 HBsAg negativních a anti-HBc pozitivních pacientů (40 mužů a 23 žen), 6/63 dostalo anti-HBc pozitivní štěp a 57/63 anti-HBc negativní štěp. Všichni anti-HBc pozitivní příjemci dostávali profylaxi lamivudinem po celou dobu podávané imunosuprese, nikdo léčbu neukončil ani nepřerušil pro nežádoucí účinky. Dalších 70/133 anti-HBc negativních příjemců (47 mužů a 23 žen) dostalo štěp od anti-HBc pozitivního dárce. U těchto pacientů byl profylakticky podáván lamivudin po dobu 6 měsíců od transplantace. Indukční imunosupresivní léčba antithymocytárním globulinem byla podána 93/133 (70 %) příjemců. Ve skupině anti-HBc pozitivních příjemců dostalo 7/63 (11,1 %) pacientů rituximab a ve skupině příjemců anti-HBc pozitivních štěpů 2/70 (2,9 %). Při trvalé profylaxi lamivudinem nebyla u žádného z pacientů prokázána reaktivace HBV infekce (HBsAg reverze), krátkodobá profylaxe zabránila ve všech případech i přenosu HBV infekce štěpem ledviny.

Závěr: Podávání lamivudinu je vysoce účinnou, bezpečnou a málo nákladnou volbou profylaxe reaktivace hepatitidy B u pacientů po transplantaci ledviny, podávání lamivudinu rovněž umožnilo bezpečné využití štěpů od anti-HBc pozitivních dárců.

TRANSPLANTACE JATER U HEMOFILIKA – KAZUISTIKA

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

Hemofilie je gonosomálně recesivně dědičná porucha srážlivosti krve způsobená nedostatkem koagulačního faktoru FVIII (hemofilie A), nebo FIX (hemofilie B), nebo snížením jejich funkční aktivity. Představuje jedno z nejlépe prozkoumaných vrozených poruch hemostázy. V dnešní době již je nemoc léčitelná cílenou substitucí deficitního koagulačního faktoru. Plazmatické koncentráty faktoru VIII a IX se používají od konce 70. let, rekombinantní preparáty až od přelomu tisíciletí. Před objevením viru hepatitidy B, C či HIV, nebyly krevní deriváty a transfuzní přípravky protivirově ošetřovány, proto došlo k iatrogenní infekci hemofiliků. Pacienti infikovaní virem hepatitidy B nebo C mají zvýšené riziko rozvoje jaterní cirhózy a chronického jaterního selhání. Proto u nemocných s hemofilií a pokročilým jaterním onemocněním je transplantace jater metodou volby, neboť zdravá játra jsou schopna produkovat chybějící koagulační faktor. Při důsledném vedení a monitoraci substituční léčby je transplantace jater u hemofilika relativně bezpečná metoda. Prezentujeme případ 2 pacientů s hemofilií A a B, léčených a transplantovaných na našem pracovišti CKTCH v Brně.

VÝSKYT A VÝZNAM SARKOPENIE A MYOSTEATÓZY U KANDIDÁTŮ TRANSPLANTACE JATER.

*Erhartová D.¹, Míková I.¹, Kautznerová D.², Tupý M.², Dezortová M.², Šedivý P.², Kysela M.³, Lánská V.⁴,
Froněk J.³, Hájek M.², Trunečka P.¹*

¹ *Klinika hepatogastroenterologie*

² *Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie*

³ *Klinika Transplantační chirurgie*

⁴ *Oddělení datových analýz, statistik a umělé inteligence Ol, vše Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

Prometheus®

Účinná detoxifikace krve při jaterním selhání



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(S1), 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

Úvod: Sarkopenie u pacientů s jaterní cirhózou je považována za významný ukazatel poruchy výživy a jako součást syndromu „křehkosti“ je spojována s rizikovostí kandidátů transplantace jater (LTx), nezávisle na pokročilosti jaterního selhání stanovené běžnými skórovacími systémy (Child-Pugh, MELD skóre). Přítomnost sarkopenie a myosteatózy hodnocené při CT vyšetření je tak dalším nástrojem ke zpřesnění prognózy a rizika časných potransplantačních komplikací.

Cíl: Cílem studie bylo zhodnotit výskyt sarkopenie a myosteatózy kosterních svalů u pacientů zařazených na čekací listinu programu transplantace jater v IKEM v období od května 2015 do prosince 2017, porovnat jej s metabolickým stavem svalu vyšetřeným pomocí ^{31}P MR spektroskopie a posoudit význam použitých metod pro predikci výsledku transplantace.

Metodika: Celkem bylo prospektivně vyšetřeno 134 kandidátů LTx, z nich 108 (47 žen, 61 mužů) s mediánem věku 60 let (50-66 IQR) bylo zařazeno na čekací listinu. Medián Child-Pughova skóre činil 9 (7-10 IQR); medián MELD 14 (6-17 IQR), medián BMI byl 26,6 kg/m² (23,5-29,4 IQR). Ze snímků CT byl z řezů na úrovni L3 vypočítán SMI (skeletal muscle index) a průměrná denzita m. iliopasoas (myosteatóza). Dále všichni pacienti podstoupili ^{31}P MR spektroskopii jejíž metodika je popsána v literatuře [2].

Výsledky: Sarkopenie SMI <50 cm²/m byla přítomna u 31 (51,6 %) mužů a SMI <31 cm²/m u 18 (40,0 %) žen, myosteatóza byla nalezena u 64 % kandidátů s BMI <25 a 41,6 % s BMI ≥ 25. Sarkopenie byla přítomna u 46,8 % pacientů, kteří přežili první rok po transplantaci jater a u 40,0 % těch, kteří buď zemřeli na čekací listině (N=3), zemřeli do 1 roku po transplantaci (N=9) nebo podstoupili retransplantaci v průběhu prvního roku (N=3). Při vyšetření ^{31}P MR spektroskopie lýtkového svalu byla zjištěna významná korelace mezi SMI a průřezem m. gastrocnemius (p <0,0092), sarkopenií a mitochondriální kapacitou lýtkového svalu (p <0,049), resp. obsahem ATP v lýtkovém svalu (p <0,046), mezi myosteatózou dle CT a silou flexe lýtkového svalu (p <0,0095) a myosteatózou a celkovým obsahem energetických fosfátů v lýtkovém svalu (p <0,046).

Závěr: Přítomnost sarkopenie a myosteatózy u kandidátů transplantace jater korelovala s metabolickým stavem lýtkového svalu měřeném ^{31}P MR spektroskopií. Jejich přítomnost se ale v našem souboru 108 pacientů zařazených na čekací listinu nelišila mezi pacienty s příznivým a krajně nepříznivým 1ročním průběhem transplantační léčby. Výše SMI a přítomnost myosteatózy v neselektované populaci kandidátů transplantace jater má dle našich výsledků pro posuzování prognózy omezený význam.

Reference:

1. Czigan Z, et al. Am J Transplant. 2020; 20(2):493-503.
2. Hajek M, et al. Chem listy. 2017; 111:516-523.

Podpořeno grantovým projektem AZV MZ ČR 15-26906A.

MEZI KANDIDÁTY TRANSPLANTACE JATER S CIRHÓZOU RŮZNÉ ETIOLOGIE JE VÝZNAMNĚ VÍCE NOSIČŮ GENOTYPU MZ GENU SERPINA1 NEŽ V BĚŽNÉ POPULACI

Rábeková Z., Fraňková S., Jirsa M., Neřoldová M., Budišová L., Chmelová K., Šperl J.
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Homozygotní nosičství mutované alely Z v lokusu rs28929474 v genu SERPINA1 (serpinpeptidázový inhibitor A1) pro alfa-1-antitrypsin je prokazatelně asociováno s rozvojem jaterní cirhózy. Relevance mutace v heterozygotní konstituci (MZ) jako rizikového faktoru rozvoje cirhózy jater zůstává nejasná. V posledních letech publikované studie naznačují, že výskyt genotypu MZ je častější u jedinců s jaterní cirhózou, zejména

s cirhózou etylickou a cirhózou při NASH. Cílem naší studie bylo porovnat frekvenci výskytu nosičů genotypu MZ u kandidátů transplantace jater s jaterní cirhózou různé etiologie s výskytem v evropské populaci.

Soubor pacientů: Genotypizace byla provedena u 605 pacientů s jaterní cirhózou (365 mužů a 240 žen, průměrný věk v době transplantace 57 let), kteří byli zařazeni na čekací listinu k transplantaci jater v letech 1995–2019 a byla od nich získána genomová DNA. Etiologie jaterní cirhózy ve studovaném souboru byla následující: alkoholická choroba jater 208 nemocných, virová etiologie (HBV a HCV) 126 nemocných, cholestatické a autoimunní choroby jater (PBC, PSC, AIH a překryvné syndromy) 154, NASH a kryptogenní cirhóza 15, metabolické choroby jater 12 nemocných. Do studie nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou při deficitu alfa-1-antitrypsinu s dříve známým homozygotním genotypem ZZ. Zjištěná frekvence genotypu MZ byla porovnána se známou frekvencí nosičů alely Z v evropské kohortě databáze ExAC (0,0183 u 72838 jedinců).

Metodika: DNA byla izolována z periferní krve pacientů pomocí Qiagen QIAamp kitu (Qiagen, Hilden, Germany). Lokus rs28929474 v genu SERPINA1 byl genotypován TaqMan SNP testem č. C_34508510_10 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Genotypizace byla provedena podle protokolu dodaného výrobcem metodou real-time PCR.

Výsledky: Ve skupině 605 vyšetřených pacientů bylo identifikováno 31 (5,1 %) nosičů genotypu MZ. Výskyt nosičů genotypu MZ v podskupinách pacientů podle etiologie cirhózy byl následující: alkoholická choroba jater 14/208 (6,7 %), NASH a kryptogenní cirhóza 11/105 (10,5 %), cirhóza virové etiologie 4/126 (3,2 %), cholestatické a autoimunní choroby 0/154 (0 %) a metabolické choroby 2/12 (16,7 %). V porovnání s evropskou populací byl signifikantně vyšší výskyt genotypu MZ ve skupinách alkoholické choroby jater ($p < 0,0001$), ve skupině cirhóz při NASH a kryptogenních ($p < 0,0001$), a u metabolických cirhóz ($p = 0,02$). Ve skupinách cirhóz virové etiologie a cholestatických a autoimunních cirhóz nebyl rozdíl signifikantní.

Závěr: Nosičství genotypu MZ genu SERPINA1 může představovat rizikový faktor rozvoje jaterní cirhózy etylické etiologie a cirhózy při NASH. Nosičství zmíněného genotypu zřejmě neovlivňuje riziko vzniku cirhózy jater u chronické HBV a HCV infekce a u autoimunních a cholestatických chorob jater.

KOMBINOVANÁ LÉČBA SPIRONOLAKTONEM A FUROSEMIDEM A PORUCHY ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY U JEDINCŮ S ASCITICKOU CIRHÓZOU JATER.

Gottfriedová H.¹, Lánská V.², Špičák J.¹, Schück O.³

¹Klinika hepatogastroenterologie Transplantcentrum IKEM

²Oddělení statistiky IKEM

³Interní klinika 2. lékařské fakulty a FN Motol

Úvod: Ascitická cirhóza jater (ACJ) je často spojena se změnami vodního a elektrolytového metabolismu a s poruchami acidobazické rovnováhy (ABR). Respirační alkalóza (RA) a diluční hyperchloremická acidóza (DHA) patří mezi nejčastější poruchy ABR u těchto jedinců.

Cíl práce: Cílem práce bylo zjistit, zda se RA rozvíjí v závislosti na DHA a zda spironolakton v kombinaci s nízkými dávkami furosemidu příznivě ovlivňuje RA u těchto jedinců.

Charakteristika souboru a metodika: Stav ABB byl sledován u 59 cirhotiků, kteří byli rozděleni do 2 skupin. Skupina D sestávala z pacientů ($U_{Na^+} > 20$ mmol/l, $n=47$, 25 M, 22 Ž, prům. věku 55 ± 12 let), kteří reagovali na kombinovanou diuretickou terapii spironolaktonem a nízkými dávkami furosemidu. Skupina non-D sestávala z jedinců ($U_{Na^+} \leq 20$ mmol/l, $n=12$, 8M, 4Ž, prům. věku 61 ± 6 let), kteří na kombinovanou diuretickou terapii

nereagovali nebo ji nedostávali. V obou skupinách byly vyšetřeny sérové a močové koncentrace elektrolytů a parametry ABR včetně hodnot $S_{Na^+} - S_{Cl^-}$ a S_{Na^+} / S_{Cl^-} . Při statistickém zhodnocení byly užity medián s příslušnými kvartily sledovaných veličin, Mann-Whitney test, Spearmanův korelační koeficient, multivariabilní lineární regrese.

Výsledky: Ve skupině D byl zjištěn statisticky významný vztah mezi pCO_2 a $S_{HCO_3^-}$: $r=0.756$ ($p < 0.001$) a mezi pCO_2 a $S_{Na^+} - S_{Cl^-}$: $r=0.522$ ($p=0.001$). S_{alb} a korigovaný anion gap neměly vliv na hodnoty $S_{HCO_3^-}$ a pCO_2 . Abnormální hodnoty pCO_2 byly zjištěny u třetiny jedinců, přestože $S_{HCO_3^-}$ byla v mezích normy. $S_{HCO_3^-}$ byla na základě multivariantní analýzy vyhodnocena jako statisticky významný faktor ovlivňující hodnoty pCO_2 .

Závěr: DHA přispívá k rozvoji RA u jedinců s jaterní cirhózou. Snížení DHA kombinací spironolaktonu s nízkými dávkami furosemidu je spojeno se zvýšením $S_{HCO_3^-}$ a pCO_2 a zlepšením RA. Při hodnocení stupně jaterní dysfunkce a změn ABR u pacientů s ACJ by měla být vždy brána do úvahy užitá diuretická terapie a její účinnost.

SARKOPENIE OVLIVŇUJE PŘEŽÍVÁNÍ NEMOCNÝCH PO TRANSJUGULÁRNÍ INTRAHEPATICKÉ PORTOSYSTÉMOVÉ SPOJCE ZAVEDENÉ PRO AKUTNÍ KRVÁCENÍ

Šembera Š., Hůlek P., Chovanec V., Fejfar T., Jirkovský V., Čabelkova P., Krajina A., Raupach J., Renc O., Lojík M.
II. interní gastroenterologická klinika a Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ČR

Úvod: Sarkopenie označuje výrazný pokles objemu svalové hmoty, u nemocných s jaterní cirhózou je sarkopenie důležitý prognostický znak. Vliv sarkopenie na přežívání nemocných po zavedení TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémová spojka) není známý. Cílem práce je stanovit vliv sarkopenie na přežívání nemocných po TIPS.

Metodika: Retrospektivní hodnocení přežívání nemocných po TIPS. Velikost svalové hmoty byla určena dle objemu vybrané části musculus psoas, který byl měřen na obrazech z CT (výpočetní tomografie) vyšetření před zavedením TIPS. Velikost svalu byla korelována s výškou, hmotností a tělesným povrchem.

Výsledky: Bylo hodnoceno 207 nemocných s TIPS, 139 (67,1 %) mužů, 68 (32,9 %) žen, průměrný věk 58 let. TIPS byl indikován k léčbě refrakterního ascitu ve 53,1 %, k prevenci recidivy variceálního krvácení ve 22,2 %, a k léčbě akutního jinými prostředky nestavitelného krvácení v 18,8 %. Průměrná hodnota MELD skóre všech nemocných byla 15,2. Celkový průměrný objem musculus psoas ve stanovovaném rozsahu byl 91 cm^3 , 69 cm^3 u žen a 102 cm^3 u mužů. Korelace mezi objemem svalů a výškou měla korelační koeficient 0,34. Korelace mezi objemem svalů a hmotností nemocného byla 0,5. Korelace mezi objemem svalů a tělesným povrchem byla 0,52. Velikost svalové hmoty vztažená na tělesný povrch je dle Coxovy multivariantní regresní analýzy faktor ovlivňující přežívání po TIPS. Nemocní 12 měsíců po TIPS přežívají dle log-rank testu rozdílně při rozdělení na skupiny s a bez sarkopenie určené dle 25. percentilu objemu svalové hmoty, a to lépe ve prospěch nemocných bez sarkopenie. Při rozdělení nemocných na skupiny dle indikace k TIPS je přežívání po výkonu závislé na přítomnosti sarkopenie (dle 25. percentilu) pouze u pacientů indikovaných k akutnímu TIPS pro variceální krvácení.

Závěry: Přežívání po TIPS je ovlivněno objemem svalové hmoty. Tento fenomén je nejlépe patrný u nemocných indikovaných k TIPS akutně pro krvácení. Vztažení objemu svalové hmoty na tělesný povrch je přesnější než vztažení na tělesnou výšku.

Akutní porfyrie

Onemocnění mnoha příznaků



**Prof. MUDr.
Radan Brůha,
CSc.**

4. interní klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

Akutní porfyrie patří mezi vzácné metabolické nemoci způsobené vrozenou poruchou některého z mezistupňů syntézy krevního barviva hemu. Porucha vede ke zvýšené tvorbě a hromadění látek, kterým říkáme porfyriny (z řeckého slova „porphuros“ – „purpurový“, vystihující barvu krystalů porfyrinu). V případě akutních porfyrií tyto látky nevedou k poškození jater, ale způsobují akutní záchvaty bolestí břicha, kardiovaskulární, nervové a psychiatrické problémy či poruchy vědomí. Porucha syntézy hemu je vždy částečná, kom-

pletní přerušení tvorby hemu není slučitelné se životem. Proto se příznaky choroby objevují jen za určitých podmínek, většinou v důsledku různých vyvolávajících faktorů. V mezidobí mohou být pacienti zcela bez obtíží.

Největším problémem v diagnostice akutních porfyrií je malé povědomí o této chorobě, široké spektrum klinických příznaků a nepravidelnost projevů. Akutní záchvat porfyrie může na první pohled vypadat jako jakékoli jiné akutní břišní onemocnění. Přitom laboratorní testy jsou velmi jednoduché a provádějí se ve většině laboratoří. Definitivní diagnóza včetně genetického vyšetření se pak stanoví ve specializovaném centru, kde se pacient následně i léčí. V současnosti je léčba akutních záchvatů velmi účinná a většině pacientů umožní prožít plnohodnotný život.

Ročně se v České republice některá z akutních porfyrií nově diagnostikuje maximálně u několika málo pacientů. Důvodem k vyšetření na akutní porfyrii by měly být především nevysvětlitelné a opakující se bolesti břicha. ■

- **Léky** (nejčastěji antibiotika, kontraceptiva, analgetika)
- **Hladovění** (cílené hubnutí, změna dietních návyků, vynucené hladovění při GIT onemocnění)
- **Hormonální změny** (nejčastěji v souvislosti s menstruačním cyklem)
- **Stres**
- **Infekce**
- **Operační zákrok**
- **Alkohol**

AKUTNÍ PORFYRIE SE MŮŽE PROJEVIT TĚMITO SYMPTOMY



ÚZKOST



NESPAVOST



ZVRACENÍ



SILNÁ BOLEST BŘICHA
NEBO ZÁCPA



BOLEST RUKOU,
NOHOU NEBO ZAD



HALUCINACE
A ZÁCHVATY



POTÍŽE S DÝCHÁNÍM



VYSOKÝ KREVŇÍ
TLAK



NEPRAVIDELNÝ TEP



ČERVENOHNĚDÉ
ZBARVENÍ MOČI

PREVALENCE ONEMOCNĚNÍ
1:50 000

ONEMOCNĚNÍM TRPÍ VÍCE ŽENY

LÉČBA PORTOPULMONÁLNÍ HYPERTENZE U PACIENTA S KONGENITÁLNÍ JATERNÍ FIBRÓZOU

Varyš D., Al-Hiti H., Kozák T., Taimr P., Šperl J., Fraňková S.

Úvod: Portopulmonální hypertenze je závažnou komplikací jaterní cirhózy a portální hypertenze, která významně zvyšuje mortalitu pacientů před i po transplantaci jater (LTx). Prevalence portopulmonální hypertenze je 2–16 % u pacientů s portální hypertenzí a stoupá s pokročilostí jaterního onemocnění. Těžká plicní hypertenze (se středním tlakem v plicnici (mAPP) nad 45 mmHg) může představovat kontraindikaci LTx.

Popis případu: Prezентujeme případ 20letého pacienta s kongenitální jaterní fibrózou. V dubnu 2019, při předání pacienta do ambulance pro dospělé, bylo při echokardiografickém vyšetření poprvé vysloveno podezření na plicní hypertenzi (odhad mPAP 40 mmHg). V listopadu 2019 bylo echokardiografické vyšetření opakováno, a to s progresí mPAP nad 60 mmHg, pacient však odmítl pravostrannou srdeční katetrizaci. V srpnu 2020 byl přijat na Klinikou kardiologie IKEM pro dušnost a známky pravostranného srdečního selhání. Odhadovaný mPAP při echokardiografii byl 100 mmHg, CT angiografií byla vyloučena plicní embolie. Pravostranná srdeční katetrizace potvrdila mPAP 82 mmHg. Byla zahájena léčba srdečního selhání.

Vzhledem k pokročilosti onemocnění jater (MELD skóre 15 bodů) byl pacient zvažován jako kandidát LTx, těžká plicní hypertenze však představovala kontraindikaci výkonu. Vzhledem k významné trombocytopenii při jaterním onemocnění (17/ml) nebylo možno zahájit léčbu plicní hypertenze prostanoidy pro jejich antiagregační účinek. Na konci srpna 2020 jsme proto zahájili léčbu trombocytopenie romiplostimem s cílem umožnit léčbu plicní hypertenze. Po měsíci podávání jsme dosáhli vzestupu trombocytů z původních 17 na 122/ml. Díky rychlému účinku romiplostimu mohla být podána léčba prostanoidy (treprostinil), při které jsme docílili mPAP 40 mmHg v průběhu následujících 4 měsíců. Díky poklesu mPAP mohl být pacient zařazen do čekací listiny k LTx a následně postoupil 10. 3. 2021 úspěšnou transplantaci jater.

Závěr: Léčba romiplostimem umožnila léčbu plicní hypertenze prostanoidy, díky níž mohl pacient postoupit LTx s významně nižším rizikem úmrtí. Léčba portopulmonální hypertenze byla možná díky úzké spolupráci hepatologa, kardiologa a hematologa.

SÉROVÉ KONCENTRACE ŽLUČOVÝCH KYSELIN JAKO MARKER PORTÁLNÍ HYPERTENZE

Žížalová K., Vecka M., Nováková B., Šmíd V., Petrtýl J., Brůha R., Vítek L., Leníček M.
Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu, Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky, 1.LF UK v Praze

Stanovení portohepatálního gradientu je u pacientů s portální hypertenzí důležitým diagnostickým a prognostickým nástrojem k posouzení míry jaterní dekompenzace a stanovení rizika krvácení z jícnových varixů či úmrtí. Invazivní měření portosystémového gradientu při katetrizaci jaterních žil (HVPG) je stále zlatým standardem v hodnocení portální hypertenze, proto se v posledních letech intenzivně hledají metody méně invazivní. Cílem práce bylo zjistit, zdali portální hypertenze, díky předpokládanému sníženému vychytávání žlučových kyselin játry, nevede ke zvýšení koncentrací některých žlučových kyselin v periferní krvi. Porovnáním koncentrací jednotlivých žlučových kyselin v portální a periferní krvi pacientů s portální hypertenzí jsme chtěli vybrat případné markery a jejich výpovědní hodnotu pak ověřit na validační kohortě pacientů.

Explorativní kohorta sestávala z 21 pacientů s portální hypertenzí způsobenou v naprosté většině případů cirhózou jater ethylické etiologie (87,5 % muži, medián 51 let). U těchto pacientů jsme měli k dispozici vzorky krve získané jak z *vena portae*, tak *vena cava*. Validací kohorta čítala 234 pacientů, u kterých bylo k dispozici

sérum pouze z *vena cava*. U obou kohort byla známa hodnota portosystémového gradientu v době odběru měřená pomocí katetrizace jaterních žil. Celkem 24 žlučových kyselin bylo kvantifikováno pomocí LC-MS/MS. Kromě lidských majoritních byly měřeny i některé minoritní žlučové kyseliny (jak volné, tak i glyko či taurokonjugáty). K vyhodnocení dat byl použit Spearmanův korelační test a ROC analýzy s pomocí programu GraphPad Prism.

V našem explorativním souboru pacientů jsme pozorovali velmi slabé vychytávání žlučových kyselin játry – ve srovnání s portální krví poklesla koncentrace prakticky všech studovaných žlučových kyselin v systémové krvi zhruba jen o 10 %. Vzhledem k tomu, že se u našich pacientů při průchodu játry vstřebává jen malá část žlučových kyselin, nepodařilo se nám vytipovat vhodný diagnostický marker. Proto jsme hledali korelaci mezi portálním tlakem a koncentrací všech studovaných žlučových kyselin v periferní krvi. U dvou testovaných žlučových kyselin byla korelace statisticky významná, jednalo se o kyseliny glykochenodeoxycholovou (GCDCA, $r = 0,6609$, $p = 0,0011$) a taurochenodeoxycholovou (TCDCA, $r = 0,6451$, $p = 0,0016$). U těchto dvou žlučových kyselin byla provedena ROC analýza pro odlišení klinicky významné portální hypertenze (>10 mm Hg). Dle této analýzy by obě žlučové kyseliny mohly být spolehlivým prediktivním faktorem, což jsme ověřovali na validační kohortě.

Vyhodnocení validační kohorty pak potvrdilo vysokou rozlišovací schopnost TCDCA pro 10 mm Hg (AUROC $0,9460 \pm 0,0162$, $p < 0,0001$) a velmi podobně i u GCDCA (AUROC $0,9294 \pm 0,0220$, $p < 0,0001$). Z výsledků tak vyplývá, že by se sérové koncentrace kyseliny glykochenodeoxycholové a taurochenodeoxycholové mohly stát (ať už samy nebo v kombinaci s jinými parametry) užitečným, minimálně invazivním markerem k posouzení klinicky významné portální hypertenze.

Práce byla podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze projekt č. 58217.

SBORNÍK ABSTRAKT - POSTERY

VLIV DIETY NA ENERGETICKÝ METABOLISMUS JATER MYŠÍ

Staňková P.¹, Kučera O.¹, Peterová E.², Močáryová B.¹, Maseko T.¹, Červinková Z.¹

¹Ústav fyziologie

²Ústav lékařské biochemie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, ČR

Úvod a cíle: Změny mitochondriálního metabolismu hrají v patogenezi a progresi nealkoholového ztukování jater (NAFLD) významnou roli. V předchozí studii jsme indukovali NAFLD u myší krmených po dobu 24 týdnů dietou západního stylu (WD), což v játrech vedlo ke snížení mitochondriální respirace aktivované sukcinátem, ke snížení aktivity sukcinátdehydrogenázy a ke zvýšení kapacity jater pro ketogenezi. Tyto změny pravděpodobně představují adaptaci na zvýšený přísun energetických substrátů a zabráňují přetížení citrátového cyklu (TCA), oxidační fosforylace a masivní produkci reaktivních forem kyslíku (ROS). V současné studii jsme prodloužili interval krmení myší WD na 30 a 38 týdnů. Cílem bylo sledovat a porovnat změny v energetickém metabolismu jater myší v závislosti na době krmení a také možnost ovlivnění těchto změn návratem ke standardní stravě.

Metody: Myší samci kmene C57Bl/6J byli po dobu 30 týdnů krmeni *ad libitum* kontrolní dietou (CD, Pico-Lab RD 20, LabDiet), nebo WD (AIN-76A WD, TestDiet, s přidavkem glukózy a fruktózy do pitné vody). Část myší z obou skupin byla usmrcena (CD30; WD30), část pokračovala v dietním režimu dalších 8 týdnů (CD38; WD38), další skupině myší krmených 30 týdnů WD byla dieta na 8 týdnů změněna na CD (WD30CD8), respektive skupině myší krmeným CD byla dieta změněna na WD (CD30WD8). Na konci pokusu jsme hodnotili

antropometrické parametry, v játrech byla hodnocena steatóza (TAG, cholesterol), prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF- α ; ELISA), produkce ROS (CM-H₂DCFDA, Tecan Infinite M200) a koncentrace meziproductů TCA (GC/MS). Mitochondriální respirace byla měřena pomocí vysokoúčinné respirometrie (OROBOROS Oxygraph-2k) s využitím referenčních protokolů.

Výsledky a závěry: Respirace aktivovaná sukcinátem byla u všech myší krmených WD signifikantně nižší (72 % - WD30; 69 % – WD38; 82 % – CD30WD8) v porovnání s příslušnou kontrolní skupinou (100 % - CD30; CD38) s výjimkou myší, kterým byla dieta ve 30 týdnů změněna na CD (92 % - WD30CD8). U WD30CD8 byla respirace aktivovaná sukcinátem signifikantně vyšší také v porovnání s WD38 ($p < 0,001$). V předchozí studii byla respirace aktivovaná sukcinátem po 24 týdnech krmení WD snižena na 82 % kontrolních hodnot. Ani v jedné studii nebyla ovlivněna respirace aktivovaná NADH-dependentními substráty. U myší krmených WD jsme v játrech nezaznamenali zvýšenou produkci ROS. Snižovaná utilizace sukcinátu vedla u WD30 myší k významnému ($p < 0,05$) přibližně dvojnásobnému zvýšení koncentrace sukcinátu v játrech v porovnání s CD30. U WD30 jsme z meziproductů TCA zaznamenali rovněž zvýšenou koncentraci malátu ($p < 0,05$). V kontrastu s předchozí studií se kapacita pro ketogenezi mezi CD30 a WD30 nelišila a u WD38 byla signifikantně ($p < 0,05$) nižší v porovnání s CD38 skupinou. Návrat ke kontrolní stravě navodil u WD30CD8 signifikantní zvýšení kapacity pro ketogenezi v porovnání s WD38 ($p < 0,001$). Závěrem lze říci, že krmení myší WD vede ke snížení respirace aktivované sukcinátem. Prokázali jsme však, že tato adaptace na zvýšený příjem energetických substrátů má za následek akumulaci sukcinátu, signální molekuly významné pro indukci zánětu, fibrózy a maligní transformace. To může spolu s postupně se snižující kapacitou pro ketogenezi přispívat k progresi NAFLD. Změna diety však vedla v relativně krátké době k normalizaci energetických parametrů.

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

3B-ISOOBETICHOLIC ACID EFFICIENTLY ACTIVATES THE FARNESOID X RECEPTOR (FXR) DUE TO ITS EPIMERIZATION TO 3A-EPIMER BY HEPATIC METABOLISM

Štefela A.¹, Kašpar M.^{2,3}, Drastík M.⁴, Hroch M.⁵, Mičuda S.⁶, Kudová E.², Pávek P.¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Charles University

²Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the Czech Academy of Sciences

³Department of Organic Chemistry, Faculty of Sciences, Charles University

⁴Department of Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University

⁵Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University

⁶Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University

Aims: Bile acids (BAs) are important signaling molecules acting via the farnesoid X nuclear receptor (FXR). Besides deconjugation of BAs, the oxidoreductive enzymes of colonic bacteria and hepatocytes enable the conversion of BAs into their epimers or dehydrogenated forms. Obeticholic acid (OCA) is the first-in-class BA-derived FXR agonist approved for the treatment of primary biliary cholangitis.

Methods: Herein, a library of OCA derivatives was synthesized and investigated in terms of interactions with FXR in transaction assays and evaluated for FXR target genes expression in human hepatocytes and C57BL/6 mice. The derivatives were further subjected to cell-free analysis employing *in silico* molecular docking and a TR-FRET assay. The conversion of the 3 β -hydroxy epimer and its pharmacokinetics in mice were studied using LC-MS.

ENTECAVIR XANTIS

K léčbě chronické infekce
virem hepatitidy B (HBV)
u dospělých pacientů

**Inhibuje v lidských buňkách HepG2 infikovaných
divokým typem HBV syntézu HBV DNA***

Nukleosidový analog (NA) guanosinu s aktivitou
proti HBV polymeráze

Vysoká genetická bariéra pro vznik rezistence



* SPC Entecavir Xantis

xantis
pharma

ZKRÁCENÁ INFORMACE Entecavir Xantis 0,5 mg potahované tablety, Entecavir Xantis 1 mg potahované tablety

Stožení: Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum 0,5 mg (ve formě entecavirum monohydricum). Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum 1 mg (ve formě entecavirum monohydricum). **Indikace:** Entecavir Xantis je indikován k léčbě chronické infekce virem hepatitidy B (HBV) u dospělých pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním a prokázanými známkami aktivní virové replikace, přetrvávajícími zvýšenými hodnotami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou a s dekompenzovaným jaterním onemocněním. Entecavir Xantis je také indikován k léčbě chronické infekce HBV u pediatrických pacientů dosud neléčených nukleosidy ve věku od 2 do 18 let s kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanými známkami aktivní virové replikace a s trvale zvýšenými hodnotami ALT v séru, nebo s histologicky prokázaným středně těžkým až těžkým zánětem a/nebo fibrózou. **Další informace – viz úplná informace o přípravku.** **Dávkování:** Kompenzované jaterní onemocnění: *Pacienti dosud neléčení nukleosidy:* doporučená dávka u dospělých je 0,5 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla. *Pacienti refrakterní na lamivudin* (tj. s průkazem viremie při užívání lamivudinu nebo s přítomností mutací rezistence na lamivudin [LVDr]) a *dospělí pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním:* doporučená dávka u dospělých je 1 mg jednou denně, která se musí užívat nalačno (více než 2 hodiny před jídlem a více než 2 hodiny po jídle). *Pediatrická populace:* Pro odpovídající dávkování u pediatrické populace je dostupný Entecavir Xantis 0,5 mg potahované tablety a pro dávky nižší než 0,5 mg entekavir ve formě perorálního roztoku. **Další informace – viz úplná informace o přípravku.** **Způsob podání:** Perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění/opatření pro použití:** *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky. *Exacerbace hepatitidy:* Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním nebo s cirhózou mohou mít zvýšené riziko jaterní dekompenzace po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být v průběhu terapie pečlivě sledováni. *Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním:* U těchto pacientů mají být pečlivě monitorovány klinické a laboratorní parametry. *Pediatrická populace:* Byla pozorována nižší míra virologické odpovědi (HBV DNA <50 IU/ml) u pediatrických pacientů s výchozí hodnotou HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (viz bod 5.1). Entecavir má být podáván těmto pacientům pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převyšuje potenciální riziko pro dítě (např. rezistence). Protože někteří pediatrickí pacienti mohou vyžadovat dlouhodobou nebo dokonce celoživotní léčbu chronické aktivní hepatitidy B, má být věnována pozornost vlivu entekaviru na budoucí možnosti léčby. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Další informace – viz úplná informace o přípravku.** **Interakce:** Protože se entekavir vylučuje převážně ledvinami souběžně podávání jiných léků, snižujících renální funkci nebo s ním kompetujících o aktivní tubulární sekreci, může zvyšovat koncentrace těchto léků v séru. *Pediatrická populace:* Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Další informace – viz úplná informace o přípravku.** **Nežádoucí účinky** V klinických studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky různého stupně závažnosti s alespoň možnou souvislostí s entekavirem bolest hlavy (9 %), únava (6 %), závratě (4 %) a nauzea (3 %). Během léčby entekavirem a po jejím přerušení byla také hlášena exacerbace hepatitidy. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** 42/016/18-C, 42/017/18-C **Datum první registrace:** 9. 1. 2019 **Datum poslední revize textu SPC:** 11. 12. 2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Xantis Pharma Limited, Lemesou, 5 Eurosure Tower, 1st floor, Flat/Office 101, 2112, Nicosia, Kypr. **Výdej léčivého přípravku:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. **Léčivý přípravek je plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Případné nežádoucí účinky prosím hlase na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, www.sukl.cz/nezadouci-ucinek.

XNT-RX-04_2021_ENTE_inz

Results: We found that only the 3 β -hydroxy epimer of OCA (3 β -isoOCA) possesses significant activity to FXR in hepatic cells and mice. However, in a cell-free assay, 3 β -isoOCA had about 9-times lower affinity to FXR than did OCA. We observed that 3 β -isoOCA readily epimerizes to OCA in hepatocytes and murine liver. This conversion was significantly inhibited by the hydroxy- Δ^5 -steroid dehydrogenase inhibitor trilostane.

Conclusion: We conclude that 3 β -isoOCA significantly activates FXR due to its epimerization to the more active OCA by hepatic metabolism. Other modifications as well as epimerization on the C3/C7 positions and the introduction of 6-ethylidene in the CDCA scaffold abrogate FXR agonism.

The study was supported by GACR 17-06841S, GAUK 170/50/85006 and SVV 260 549.

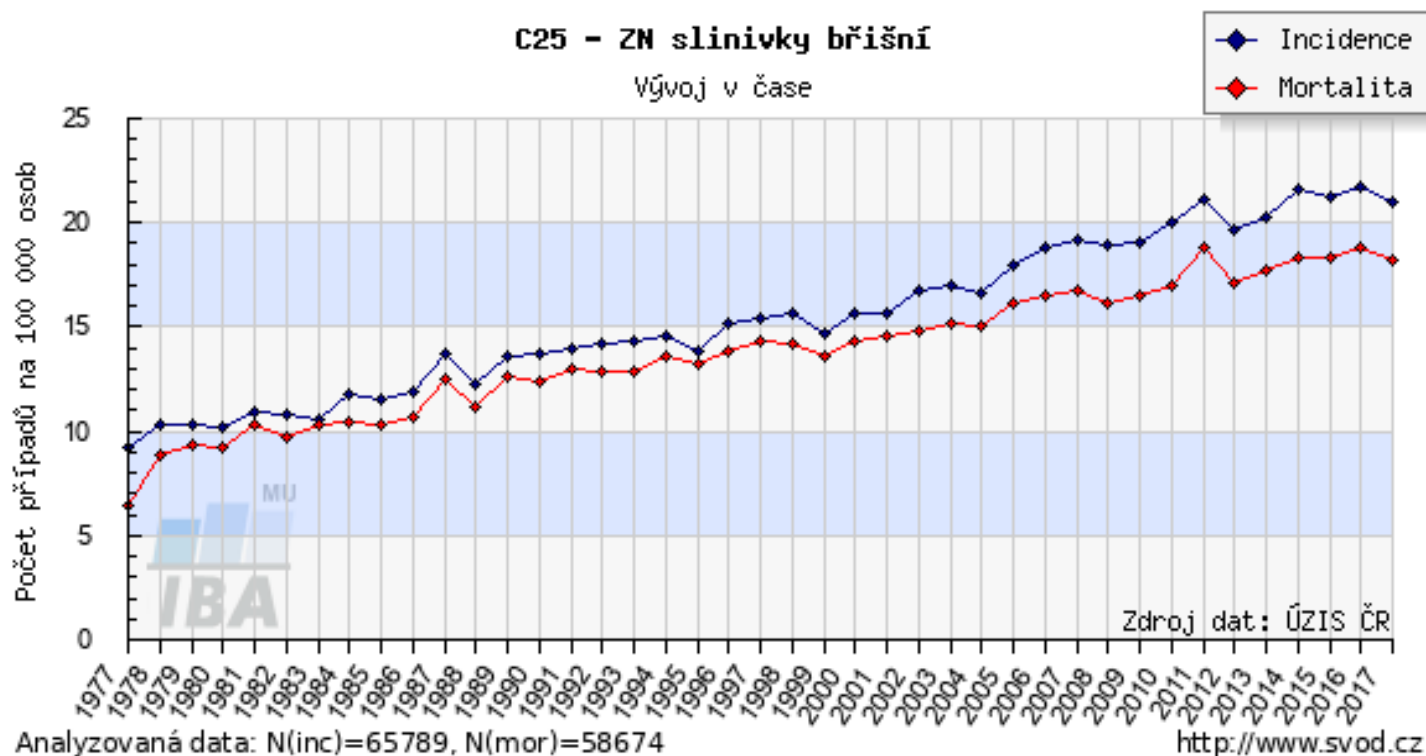
SBORNÍK ABSTRAKT - ZPNP

NÁVRH PROGRAMU VČASNÉ DIAGNOSTIKY KARCINOMU PANKREATU

Absolonová P., Novotný I., Příkrylová M.

Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Cíl: Snížení incidence karcinomu pankreatu preventivním vyšetřováním rizikových skupin pacientů



Za posledních 20 let se roční počet diagnostikovaných případů CaP v ČR více než zdvojnásobil. Česká republika je mezi evropskými zeměmi na předním místě.

Ročně je v ČR diagnostikováno kolem 1700 nových případů CaP z toho většina ve stadiu IV. Situace se v posledních 20 letech, vzdor technologickému pokroku, nemění. 80-85% případů CaP je diagnostikováno v již radikálně neoperovatelném stadiu, přitom pouze radikální chirurgický výkon skýtá šanci na vyléčení. Pětileté přežití nemocných s CaP navzdory multioborové medicínské léčbě nepřesahuje 5%. Příčinou pozdního rozpoznávání je absence časných varovných příznaků. V období objevení se známých symptomů je nemoc již pokročilá a naděje na vyléčení je v současnosti malá. V tomto období použité zobrazovací metody sice zpřesní rozsah onemocnění, ale na prognózu pacientů nemají vliv.

CaP se vyskytuje ve třech formách. Asi 90 % všech CaP představuje sporadický CaP. Zbývajících 10 % tvoří onemocnění s familiární vazbou. Z těchto 10% asi třetina je skupina hereditárních CaP jako samostatné onemocnění, zbylých 7% jsou CaP jako součást genetických nádorových syndromů (Peutzův-Jeghersův syndrom, familiární adenomatosní polypóza-FAP, karcinom prsu a ovaria, Lynchův syndrom, familiární syndrom atypického névu a mnohočetného melanomu, syndrom karcinomové rodiny a hereditární pankreatitida).

CaP vzniká z prekursorových stadií, tzv. prekanceróz, jichž v současnosti poznáme několik s různým potenciálem malignizace a různým histologickým nálezem. Jsou to: intraduktální tubulopapilární neoplazie (ITPN), intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN), pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN), mucinózní cystická neoplazie (MCN), solidní pseudopapilární neoplazie (SPN) serózní mikrocystický adenom (SMCA). Vývoj prekursoru do invazivní formy CaP trvá dle modelů asi 11 let, vývoj metastatické skupiny buněk v primárním nádoru trvá asi 6 let. Z toho vyplývá dostatečný časový interval pro časnou diagnostiku. Je známých několik rizikových faktorů, jejichž nositelé jsou zatíženi vyšším rizikem vzniku CaP v porovnání s běžnou populací.

Jsou to:

- Kouření (balíček cigaret denně, 20 let)
- Obezita (BMI nad 30)
- Výskyt CaP v rodině u přímých příbuzných
- Letitý průběh chronické pankreatitidy, trvající přes 12 let.
- Věk nad 55 let
- Konzumace alkoholu (aspoň 60ml etanolu/den) u mužů

V současnosti nemáme k dispozici žádné testy umožňující časnou detekci karcinomu.

U CaP s familiární vazbou máme k dispozici parametry identifikující ohrožené pacienty, u nichž možno uplatnit preventivní opatření, preventivní odborné vyšetření (USG, EUS a další). Podobně je tomu u známých nebo suspektních prekursorových lezí, z kterých některé, díky nižšímu malignímu potenciálu, možno včas identifikovat a dispenzarizovat (IPMN, MCN, SPN, SMCA) a v případě nepříznivého vývoje včas léčit.

Komplikovanější je situace u sporadického CaP. Není reálné uplatnit masový preventivní program jako např. v případě karcinomu tlustého střeva a konečníku zahrnující od určitého věku života celou populaci. Nezbyvá, než pomocí rizikových faktorů a časných symptomů a jejich kombinace identifikovat teoreticky nejohroženější část populace a tuto předat diagnostickým centřům k dalšímu preventivnímu vyšetření a sledování.

Z rizikových faktorů vzhledem k diabetu:

- dlouhodobý DM provázený obezitou, hyperinzulinémií a inzulinovou rezistencí.
- nově vzniklý DM (trvající méně než 2 roky) u mužů a žen nad 50 let věku s poklesem tělesné hmotnosti
- neobvyklá reakce na nově zavedenou antidiabetickou léčbu
- selhávání antidiabetické léčby nemocných s dlouhodobým DM dosud nevyžadujících inzulinoterapii
- nově vzniklý labilní inzulindependentní DM s nechutenstvím.

Tito pacienti by měli být odesláni do diagnostického centra pro suspekci na sporadický CaP.

U symptomatických pacientů s varovnými příznaky (dyspepsie, bolesti vyzařující do zad, hubnutí) by úvaha o možném onemocnění pankreatu s následným urychleným vyloučením/potvrzením nemoci měla být samozřejmostí. Právě zde se často ztrácí čas, jenž rozhoduje o prognóze pacientů.

Zdroje:

1. M. M. Hassan, M. L. Bondy, R. A. Wolff et al.: Risk Factors for Pancreatic Cancer: Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2007, 102, 12, s. 2696-2707
2. P. Frič, A. Šedo, J. Škrha et al.: Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu. *Časopis lékařů českých*, 155, 2016, s. 47-44.
3. Tisková zpráva Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Karcinom slinivky břišní je stále opomíjená hrozba mezi solidními nádory. 13. 11. 2014. Dostupný z <https://www.onconet.cz/index.php?pg=aktuality&aid=993>

abbvie



AKADEMIE ČHS ČLS JEP 2021

- B1 | 4. – 5. června 2021 | Praha
B2 | 18. – 19. června 2021 | Hradec Králové
B3 | 10. – 11. září 2021 | Brno
B4 | 22. – 23. října 2021 | Praha
B5 | 5. – 6. listopadu 2021 | Praha

Registrace:

On-line registrace je možná na všechny či jen dílčí bloky Akademie ČHS ČLS JEP na:
<https://www.congressprague.cz/kongresy/akademie2021.html>



Pořadatel:
ČHS ČLS JEP

Organizátor:
Congress Prague

www.ces-hep.cz

www.congressprague.cz/akademie2021