

50. májové hepatologické dny 2023

10. – 12. května 2023

Programový sborník s abstrakty

NH Collection Olomouc Congress
Olomouc, Legionářská 1311/21

Pořadatel:

Česká hepatologická
společnost ČLS JEP

Ve spolupráci s:

Českou lékařskou
společností Jana
Evangelisty Purkyně
a Českou asociací sester

Partner Programového
sborníku s abstrakty

abbvie

Organizátor:

Congress Prague s.r.o.



PARTNEŘI A VYSTAVOVATELÉ

GENERÁLNÍ PARTNER:



HLAVNÍ PARTNER:



PARTNER:



MEDIÁLNÍ PARTNER:



PARTNER PROGRAMOVÉHO SBORNÍKU:



PARTNER REGISTRACE:



MEDIÁLNÍ PODPORA KONGRESU:



VYSTAVOVATELÉ:

AbbVie s.r.o.
ALFASIGMA CZECH s.r.o.
Alnylam Czech s.r.o.
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Eisai GesmbH, organizační složka
Electric Medical Service, s.r.o.
Gilead Sciences s.r.o.

Medinet s.r.o.
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
PRO.MED.CS Praha a.s.
PROMEDICA PRAHA GROUP, a.s.
Recordati Rare Diseases
sanofi-aventis, s.r.o.
Tillotts Pharma Czech s.r.o.

Vážené kolegyně a kolegové, milí přátelé české hepatologie,

jménem výboru České hepatologické společnosti ČLS JEP Vás co nejsrdečněji vítáme na jubilejních 50. májových hepatologických dnech.

Historie jarního kongresu České hepatologické společnosti pořádaného původně v Karlových Varech začala v roce 1971 a od roku 1973 se po 20 let Májové dny konaly střídavě v Čechách a na Slovensku. I z toho důvodu jsme zvolili slavnostní zahájení, které o týden později ve stejném složení proběhne na Slovenských Májových dnech. Jsme rádi, že jste přijali pozvání do Olomouce, 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 Májových dnů. Věříme, že si v průběhu programu najdete čas k návštěvě a prohlídce jejich expozic.

V programovém sborníku najdete všechny nezbytné informace k odbornému programu a organizaci kongresu a také soubor dodaných abstrakt přijatých aktivních sdělení a postgraduálního kurzu ČHS.

Vítejte na jubilejních 50. májových hepatologických dnech.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

předseda

České hepatologické
společnosti ČLS JEP

doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.

vědecky sekretář

České hepatologické
společnosti ČLS JEP

ZÁKLADNÍ INFORMACE

POŘADATEL:

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

KOORDINÁTOR ODBORNÉHO PROGRAMU KONGRESU:

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
bruha@cesnet.cz

ORGANIZÁTOR:

Congress Prague, s.r.o.
Na Celné 826/8
150 00 Praha 5
+420 241 445 759
www.congressprague.cz

Odpovědný zástupce za organizační zajištění kongresu:

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

Koordinátor pro partnery a vystavovatele:

(farmaceutické společnosti):
Bohumil Sedlák
Tel. +420 601 346 428
exhibitors@congressprague.cz

Koordinátor pro registrace a ubytování:

Nikola Houdková
Tel. +420 607 948 924
nikola.houdkova@congressprague.cz

CERTIFIKÁTY

Účast na akci je zařazena do systému celoživotního vzdělávání dle Stavovského předpisu číslo 16 České lékařské komory. Registrovaní účastníci konference, kteří absolvují odborný program, obdrží elektronický certifikát se **16 kredity**, s platností pro země EU, na svou elektronickou adresu do 14 dnů od skončení akce.

Účast zdravotnických pracovníků v nelékařských profesích je hodnocena jako součást osobního vzdělávání a probíhá ve spolupráci s Profesní a odborovou unií zdravotnických pracovníků (POUZP). Registrovaní účastníci obdrží certifikát o účasti na svou elektronickou adresu do 14 dnů od skončení akce.

DOPROVODNÝ PROGRAM

Večeře pořádaná ČHS ČLS JEP 11. května 2023

Cena: 950 Kč

Součástí programu společné večeře bude slavnostní předání cen ČHS ČLS JEP. Společná večeře není součástí programu a je nezbytné koupit si vstupenku (počet vstupenek je však limitován kapacitou prostorů v místě konání).

PRAVIDLA PRO ÚČAST

- Vstup na kongres a doprovodnou výstavu firem je možný výlučně na základě platné registrace.
- Registrační průkaz obdrží každý registrovaný účastník při vstupu na kongres.
- V pracovní době kongresu je účastníkům k dispozici šatna s obsluhou.
- V mimopracovní době jsou kongresové sály uzavřeny. Nenechávejte v prostorách kongresových sálů, doprovodné výstavy apod. osobní věci. Hotel NH Collection Olomouc, pořadatelé a organizátor kongresu nenesou odpovědnost za jejich poškození nebo ztrátu.
- Věci vnesené a používané v průběhu kongresu v prostorách hotelu NH Collection Olomouc Congress určených pro kongres nejsou předmětem pojištění.
- Účast na kongresu, činnost a pohyb ve vyhrazených kongresových prostorách nejsou předmětem pojištění osob.
- Ve všech prostorách vyhrazených pro kongres je přísný zákaz kouření. Prosíme, respektujte toto pravidlo.
- Bez výslovného souhlasu pořadatele nebo organizátora není v rámci prostor konání kongresu dovoleno pořizovat záznamy (zvukem, obrazem).

ORIENTAČNÍ PLÁNEK DOPROVODNÉ VÝSTAVY PARTNERŮ KONGRESU



LEGENDA

1. 18 m² Gilead Sciences s.r.o.
2. 16 m² PRO.MED.CS Praha a.s.
3. 12 m² AbbVie s.r.o.
4. 10 m² AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
5. 5 m² Merck Sharp & Dohme s.r.o.
6. 4 m² Eisai GesmbH, organizační složka
7. 4 m² Alnylam Czech s.r.o.
8. 3 m² Medinet s.r.o.
9. 3 m² Tillotts Pharma Czech s.r.o.
10. 6 m² PROMEDICA PRAHA GROUP, a.s.
11. 4 m² sanofi-aventis, s.r.o.
12. 4 m² ALFASIGMA CZECH s.r.o.
13. 4 m² Recordati Rare Diseases
14. 4 m² Electric Medical Service, s.r.o.
15. 2 m² GRADA

ODBORNÝ PROGRAM LÉKAŘSKÉ SEKCE

Úterý 9. května

18:00 – 22:00	Příprava a instalace doprovodné výstavy
18:00 – 20:00	Registrace
18:00 – 22:00	Instalace posterových prezentací

Středa 10. května

08:30 – 10:00	Příprava a instalace doprovodné výstavy	
08:30 – 19:00	Registrace	
08:30 – 12:00	Instalace posterových prezentací	
08:30 – 11:55	Kurz Jaterní Elastografie	
11:00 – 11:55	Občerstvení s kávou před zahájením programu	
11:55	Zahájení programu 50. májových hepatologických dnů	
12:00 – 13:45	SLAVNOSTNÍ ZAHÁJENÍ Předsedající: Brůha R., Šperl J., Urbánek P.	105 min.
	Historie hepatologie v České republice Ehrmann J.	
	Invazivní radiologie v diagnostice a léčbě portální hypertenze Krajina A.	
	Historie hepatologie na Slovensku Jarčuška P.	
	Současná témata hepatologie Skladaný L.	
13:45 – 14:00	Přestávka	

14:00 – 15:00

I. PROGRAMOVÝ BLOK

60 min.

Cirhóza, fibróza

Předsedající: Dvořák K., Volfová M.

Alkoholická jaterní cirhóza z deficitu alfa-1-antitrypsinu

Množil Střídová K., Fraňková S., Libicharová P.,
Trunečka P., Šperl J., Kieslichová E., Kučera M.

Vyšší riziko rozvoje jaterní cirhózy u nosičů genotypu Pi*MZ** SERPINA1 genu není způsobeno přítomností jiné precipitující mutace**

Fraňková S., Rábeková Z., Varyš D., Neřoldová M.,
Fabián O., Květoň M., Jirsa M., Šperl J.

Srovnání prognózy pacientů s alkoholovou a nealkoholovou tukovou chorobou jater indikovaných ke katetrizaci jaterních žil

Dostál Š., Nováková B., Šmíd V., Brůha R., Petrtyl J.

Jaterní léze u pacienta s maligní tropickou malárií

Stebel R., Freibergarová M., Pýchová M., Husa P.

Alveolární echinokokóza jater – nová hrozba

Husa P. ml.

15:00 – 15:15

Sponzorovaná přednáška společnosti Alnylam Czech s.r.o.

15 min.

Využití givosiranu v klinické praxi

Urbánek P.

15:15 – 15:30

Občerstvení s kávou

15:30 – 16:30

Satelitní sympozium pořádané společností Gilead Sciences s.r.o.

60 min.

Virová hepatitida C a D včera a dnes

Předsedající: Urbánek P.

**1.blok – Přístup k terapii virové hepatitidy C
Opravdu léčit HCV infekci i u aktivních uživatelů
návykových látek?**
Šperl J.

**Eliminace HCV lze dosáhnout pouze za předpokladu,
že budeme léčit všechny**
Fraňková S.

**2.blok – Virová hepatitida D jako koinfekce HBV
HDV infekce – opravdu na ni máme myslet i v ČR?**
Urbánek P.

Když vidíme B, měli bychom vyloučit D

Husa P.

16:30 – 18:00

POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (1. část)

90 min.

Nově vydané či aktualizované doporučené postupy EASL pro klinickou praxi

Předsedající: Fejfar T., Husová L., Šmíd V.

Primární sklerotizující cholangitida (PSC)- prezentace doporučeného postupu EASL

Fejfar T.

Primární biliární cholangitida (PBC) guidelines

Husová L.

NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease)

Šmíd V.

Čtvrtek 11. května

08:00 – 19:00

Registrace

08:45 – 10:00

POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (2. část)

75 min.

Nově vydané či aktualizované doporučené postupy EASL pro klinickou praxi

Předsedající: Šperl J., Fraňková S., Brůha R.

Léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou

Šperl J.

Prevence a léčba krvácivých a trombotických komplikací u pacientů s cirhózou

Fraňková S.

Jaterní encefalopatie

Brůha R.

10:00 – 10:30

Střevo a játra pohledem endoskopisty a gastroenterologa

30 min.

Pozvaný host za ČGS ČLS JEP

Tachecí I.

10:30 – 10:50

Občerstvení s kávou

10:50 – 11:50

Satelitní sympozium pořádané společností AbbVie s.r.o.

60 min.

11:50 – 13:00

Přestávka na oběd

13:00 – 13:45

BLOK SLOVENSKÉ HEPATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

45 min.

Předsedající: Dražilová S., Skladaný L., Brůha R.

Skóre neblahých zkušeností z dětstva (ACE)

koreluje s etiologiou cirhózy

Šulejová K. a kol HEGITO

Miera opakovanej hospitalizácie pacientov s cirhózou a jej rizikové faktory

Vrbová P., Lelkes J., Koller T.

Hepatocelulárny karcinóm v teréne alkoholovej choroby pečene – analýza slovenskej kohorty

Dražilová S., Šafčák D., Gazda J., Andrašina I.,
Adamcová-Selčanová S., Barila R., Mego M., Rác M.,
Skladaný L., Žigrai M., Janičko M., Jarčuška P.

Charakteristika echinokokových cýst pomocou CEUS a strain elastografie - pilotná štúdia a prvotné výsledky

Nosáková L., Rosolánka R., Uhrík P., Bánovčín P.

13:45 – 15:00

POSTGRADUÁLNI KURZ ČHS (3. časť)

75 min.

**Nově vydané či aktualizované doporučené
postupy EASL pro klinickou praxi**

Předsedající: Jirsa M., Trunečka P., Urbánek P.

Hereditární hemochromatóza: 2022 EASL Clinical Practice Guideline

Jirsa M.

Cystické jaterní léze

Trunečka P.

Hepatocelární karcinom

Urbánek P.

15:00 – 15:15

**Sponzorovaná přednáška společnosti
sanofi-aventis, s.r.o.**

15 min.

SIRIUS – screening jaterních onemocnění na Slovensku
Skladaný L.

15:15 – 15:45

Občerstvení s kávou

15:45 – 16:45

**Satelitní sympozium pořádané společností
PRO.MED.CS. Praha a.s.**

60 min.

**Jakou roli hrají žlučové kyseliny u nealkoholové
tukové choroby jater?**

Předsedající: Brůha R.

NAFLD – onemocnění mnoha tváří

Šmíd V.

Žlučové kyseliny a střevní mikrobiom

Vítek L.

16:45 – 18:00

II. PROGRAMOVÝ BLOK

75 min.

Virové hepatitidy

Předsedající: Husa P., Fraňková S.

Epidemiologické a klinické charakteristiky hepatitidy E v Evropě a v ČR

Mihalčín M.

Hepatitida C třikrát jinak

Holinka M., Pítová V., Šperl J., Honsová E., Zubatá I., Krátká K., Fraňková S.

Vzestup tělesné hmotnosti po vyléčení hepatitidy C a souvislost s genotypem PNPLA3

Pítová V., Fraňková S., Jirsa M., Šperl J.

Chronická hepatitida C a její léčba u dětí v Ostravě

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

Prediktory pokročilé fibrózy jater u nitrožilních uživatelů drog s chronickou hepatitidou C

Fraňková S., Uzlová N., Pítová V., Merta D., Holinka M., Šperl J.

Skríníng hepatitídy C vo vybraných marginalizovaných komunitách Slovenska

Belovičová M., Urbanová A., Kirschner P., Kristián P., Jankelová N., Moricová Š.

16:45 – 17:45

III. PROGRAMOVÝ BLOK – PARALELNÍ SÁL 60 min.

Metabolická onemocnění, různé

Předsedající: Kučera O., Vítek L.

LC-MS analýza fotoproduktů bilirubinu u novorozenců léčených fototerapií

Dvořák A., Křepelka D., Košťálová T., Lukšová M., Capková N., Leníček M., Vecka M., Paslerová R., Pospíšilová K., Muchová L., Šranková M., Žížalová K., Nguyenová T., Tomášová P., Kuzma M., Plavka R., Klán P., Švenda J., Vítek L.

Neinvazivní analýza sestřihových variant ATP7B z nosohltanového stěru u pacientů s Wilsonovou nemocí

Steiner Mrázová L., Jedličková I., Vrbacká A., Majer F.,

Stránecký V., Nosková L., Záhoráková D., Májovská J.,
Bítar I., Šaligová J., Majlíngová S., Giertlová M., Brůha R.,
Dušek P., Kmoch S.

**Efekt bariatrické intervence intragastrickými
balóny na průběh NAFLD, změny jaterní fibrózy
a steatózy a hladin adipokinů**

Vašura A., Machytka E., Urban O., Bužga M.,
Macháčková J., Pavliska L., Berka Z., Švagera Z.

**Biologické účinky flavonolů, molekul uvolňujících
oxid uhelnatý**

Šranková M., Russo M., Ramundo A., Klán P.,
Křen V., Vítek L., Muchová L.

Ďábelsky mocný Kratom

Melek J., Štanclová M., Kračmarová R., Pellantová V.,
Podhola M., Kučera O., Dědek P.

18:00 – 19:00

Shromáždění členů ČHS ČLS JEP
Paralelní sál

60 min.

20:00

Společná večeře pořádaná ČHS ČLS JEP
*Společná večeře není součástí programu
a je nezbytné koupit si vstupenku.*

Pátek 12. května

08:30 – 14:15

Registrace

09:00 – 09:30

Diskuse u posterů

09:30 – 09:45

Občerstvení s kávou

09:45 – 10:45

**Satelitní sympozium pořádané společností
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH**

60 min.

Příběh OCALIVY

Předsedající: Brůha R

Úvodní slovo

Příběh Ocalivy v ČR

Husová L., Fraňková S.

Klinická data a zkušenosti ze zahraničí

Šperl J.

Diskuze

Závěrečné slovo

Brůha R.

10:45 – 11:00	Sponzorovaná přednáška společnosti AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH	15 min.
	Klinický význam antimitochondriálních protilátek Vítek L.	
11:00 – 11:15	Občerstvení s kávou	
11:15 – 12:30	IV. PROGRAMOVÝ BLOK Nádory jater, transplantace Předsedající: Husová L., Trunečka P.	75 min.
	Pohled na hepatocelulární karcinom z hlediska etiologie primární léze Tomášek J., Kiss I.	
	Léčba nádorů žlučníku a žlučových cest Kiss I., Tomášek J.	
	Novinky v indikacích transplantace jater v IKEM Taimr P., Froněk J., kolektiv IKEM	
	Vliv stavu kosterního svalu na přežívání pacientů po transplantaci jater Kyselová D., Míková I., Dezortová M., Šedivý P., Hájek M., Kautznerová D., Tupý M., Mareš J., Kysela M., Froněk J. a Trunečka P.	
	Spektroskopie krevní plazmy jako metoda časné diagnostiky hepatocelulárního karcinomu u obézních jedinců Hříbek P., Vrtělka O., Habartová L., Králová K., Setnička V., Urbánek P.	
	Expres transkriptů asociovaných s operační tolerancí u pacientů s HBV po transplantaci ledviny Chmelová K., Fraňková S., Hrubá P., Girmanová E., Týcová I., Šperl J., Viklický O.	
12:30 – 12:45	Vyhlášení cen za nejlepší posterové prezentace	15 min.
12:45	Závěr kongresu	
12:45 – 14:00	Oběd	

POSTEROVÁ SEKCE

Diskuse u posterů, 12. května, 09:00 – 09:30 hod.

Moderátoři: Brůha R., Jirsa M., Kučera O.

Seznam posterů

1. Nukleární receptory jak cíl účinku telmisartanu?

Dušek J., Staňková P., Peterová E., Kamaraj R., Melek J., Pávek P., Červinková Z., Kučera O.

2. Pharmacologic blocking of the IL21 receptor improves hepatic inflammation and fibrosis in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis

Igreja Sa I.C., Bayer R.L., Bamidele A.O., Hirsova P.

3. Využití dynamické kontrastní ultrasonografie v diferenciální diagnostice jaterních lézí v běžné klinické praxi

Kundrátová E., Krátký J., Fojtík P.

4. Invazivní měření portosystémového tlakového gradientu před resekcí hepatocelulárního karcinomu

Hříbek P., Tůma T., Pudil J., Mačinga T., Kubala E., Urbánek P.

5. Kyselina 3-sulfo glykochenodeoxycholová v séru může odlišit nealkoholickou steatohepatitidu od steatózy

Nováková B., Žížalová K., Šmíd V., Dvořák K., Kuběna AA., Vítek L., Leníček M., Brůha R.

ODBORNÝ PROGRAM SESTERSKÉ SEKCE

Paralelní sál

Čtvrtek 11. května 2023

9:00 – 10:00

BLOK I

Předsedající: Brucknerová A., Šeflová L., Gabrielová M.

Autoimunitní hepatitida

Macáková L., Nováková E.

Jaterní selhání u pacientky s oboustrannou amputací dolních končetin

Šeflová L., Vrzalová D., Aiglová K.

Proč nejíst borůvky v lese – kazuistika

Fenclová Š.

Specifika výživy u osob s onemocněním jater

Gabajová K., Stanojkovič M.

10:00 – 10:30

Občerstvení s kávou

10:30 – 11:30

BLOK II

Předsedající: Gabrielová M., Šeflová L., Brucknerová A.

Somatická a psychická poškození spojená s užíváním návykových látek

Vavříková J.

Psychologický přístup k pacientovi

Petřeková M.

Závislost a poškození jater u pacienta s psychiatrickou diagnózou

Winklerová L.

Ascites u jaterní cirhózy

Brucknerová A.

INZERCE

abbvie

V JEDNODUCHOSTI JE SÍLA

EPCLUSA
sofosbuvir/velpatasvir



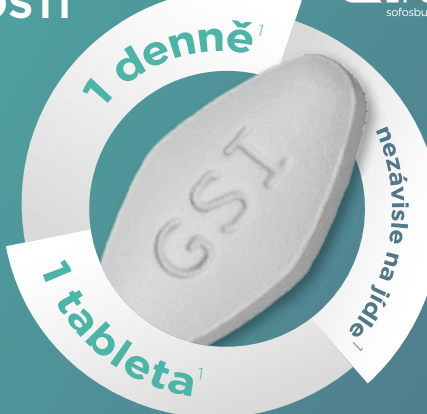
**PANGENOTYPOVÝ
A PANFIBROTICKÝ
REŽIM¹**



**LÉČBA BEZ
PROTEÁZOVÉHO
INHIBITORU¹**



**PŘÍZNIVÝ
BEZPEČNOSTNÍ
PROFIL¹**



1SPC Eplclusa

EPCLUSA[®] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Eplclusa 400 mg/100 mg potahované tablety, Eplclusa 200 mg/50 mg potahované tablety.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg nebo sofosbuvirum 200 mg a velpatasvirum 50 mg.

Indikace: Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u pacientů ve věku od 3 let.

Dávkování: Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka u dospělých je jedna tableta o obsahu 400 mg/100 mg užívána perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. Doporučená dávka u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (≥ 50 kg; jedna tableta o obsahu 400 mg/100 mg jednou denně nebo dvě tablety o obsahu 200 mg/50 mg jednou denně a od 17 kg do < 50 kg; jedna tableta o obsahu 200 mg/50 mg jednou denně). U pacientů s tělesnou hmotností < 17 kg se nedoporučuje podávat tablety. Doporučená doba trvání léčby u dospělých bez ohledu na genotyp HCV, Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou: Eplclusa po dobu 12 týdnů. U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou; lze zvážit přidání ribavirinu. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou: Eplclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A: Lze zvážit Eplclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. Starší pacienti: Nevyžaduje se žádná úprava dávkování. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Eplclusa u dětí ve věku méně než 3 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Pokyny pro dávkování ribavirinu: podávání se provádí v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC. A SPC přípravku obsahující ribavirin.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv 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 režimu zahrnujících sofosbuvir s amiodaronem by pozorování 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 infekce HCV. Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Eplclusa 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, reaktive 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 zvažena léčba přípravkem Eplclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti.

Použitá 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 Eplclusa 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/nebo středně silnými induktory CYP: Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory středního P-glykoproteinu (P-gp) a/nebo středně silnými induktory CYP mohou významně snížit koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku a jejich současně podávání se nedoporučuje. Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV: Bylo prokázáno, že přípravek Eplclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimální farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Eplclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/ tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibitorem proteázy 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 hypoglykémii.

Je tedy třeba pečlivě monitorovat glykemií, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit její antidiabetickou medicínu. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. Cirhóza třídy C dle CPT: Bezpečnost a účinnost přípravku Eplclusa nebyly u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanoveny. Pacienti po transplantaci jater: Bezpečnost a účinnost přípravku Eplclusa u léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyly hodnoceny. Léčba přípravkem Eplclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možné přínosi a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučením dávkování. Pomocné látky: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 (OATP1B1 a OATP1B3). Současně 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 snížit plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonyty vitamínu K se doporučuje pečlivě monitorovat hodnotu INR.

Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizovány játry, může být ovlivněna změnou funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícími s clearancí viru HCV. Další možné interakce viz plná verze SPC.

Fertilita, těhotenství a kojení: Podávání přípravku Eplclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Eplclusa má žádné nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Hlavní nežádoucí účinky: Velmi časté; zvracení. Časté; vyrážka. Méně časté; angioedém. Při užívání režimu zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými spouštějícími typovou 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 podporná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Uchování: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Držitel rozhodnutí o registraci: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko.

Registrační číslo: EU/1/16/116/001-002.

Datum revize textu: 05/2022.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (pouze Eplclusa 400 mg/100 mg potahované tablety u dospělých osob). Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku obsahující ribavirin.

URSOSAN® FORTE

500 mg potahované tablety
ursodeoxycholová kyselina



Vyšší síla 500 mg kyseliny ursodeoxycholové přináší zlepšení compliance pacientů.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety**. **Složení:** Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 500 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Disoluce cholesterolových žlučových kamenů při současně zachované funkci žlučníku. Žlučové kameny se na RTG nesmějí zobrazovat jako stíny a jejich průměr nemá přesahovat 15 mm. Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy za předpokladu nepřítomnosti dekompenzované cirhózy jater. Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí od 6 let do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. *Disoluce cholesterolových žlučových kamenů:* 10 mg/kg/den pravidelně večer před spaním, obvykle 6 až 24 měsíců. *Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy:* 14 ± 2 mg/kg/den. Během prvních třech měsíců se tablety užívají ve třech denních dávkách, po zlepšení hodnot jaterních testů se může denní dávka užívat jednou denně, večer, neomezeně dlouhou dobu. *Děti s cystickou fibrózou od 6 do méně než 18 let:* 20–30 mg/kg/den ve 2–3 dávkách. Tablety se polykají celé a nerozkousané. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na žlučové kyseliny a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce žlučových cest; kalcifikované žlučové kameny; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbříšku. **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 (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 1x za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení:** 10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 11. 1. 2019. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PROMED.CS Praha a. s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

01572122

PROMED.CS Praha a. s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz





VČASNÁ A ÚČINNÁ LÉČBA JAKO KLÍČOVÝ FAKTOR PROGRESU PBC^{5,6,7,8}

Unikátní mechanismus účinku

První FXR agonista v léčbě PBC

Klinicky prokázaná účinnost

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

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Ocaliva® 5mg potahované tablety, Ocaliva® 10mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta přípravku Ocaliva® 5mg obsahuje acidum obeticholicum 5mg, jedna tableta přípravku Ocaliva® 10mg obsahuje acidum obeticholicum 10mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Ocaliva® je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují jaterní cholestyramid. Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater dle stanovených kritérií. Počáteční dávka je její třetina u populace pacientů s PBC; zbytek na základě onemocnění dle Child-B-Pugha je třeba zvýšit, zoe pacient nemá dekompenzovanou cirhózu (třída B nebo C dle Child-Pugh) nebo u něj dříve nedošlo k dekompenzaci; protože kyselina obeticholová je u těchto pacientů kontraindikována. Počáteční dávka 5mg jednou denně, ode hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkové bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřené neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, zvyšuje až na maximální 10 mg jednou denně. Pacientům užívajícím kyselinu ursodeoxycholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. **Kontrola a úprava dávkování při léčivém průrtu:** přidání příslušic vřazících žlučové kyseliny nebo antihistaminik u pacientů s těžkou nesnášenlivostí u sledování pruritu je třeba zvažt; jeden z postupů: snížit dávku přípravku Ocaliva® 5mg odebem u pacientů, kteří netolerují 5mg jednou denně, popř. na 5mg 1x denně u pacientů netolerujících 10mg 1x denně. Popřípadě dočasné vysadit Ocaliva na dobu až 2 týdny s následným opětovným nasazením redukováné dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. Zvažt ukončení léčby Ocaliva u pacientů, v kterých nadále přetrvává nesnášenlivý pruritus. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající příslušice žlučové kyseliny mají užívat přípravek Ocaliva® alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. Pokud dojde k vřesňání dávky, pokračovat až další dávkou. Nezdvořápsobte následující dávku, abyste nahradil vřesňanou dávku. **Zvláštní opatření:** 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. **Pediatrická populace – použití přípravku Ocaliva® při léčbě PBC není relevantní.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Funcce ledvin:** dekompenzovanou cirhózu (třída B nebo C dle Child-Pugh) nebo s předchozí dekompenzací příhodou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nežádoucí hepatální příhody: Při léčbě kyselinou obeticholovou byli u pacientů s PBC, s kompenzovanou nebo dekompenzovanou cirhózou hlášen vřesky jaterního selhání, někdy i fatální, nebo vedoucí k transplantaci jater. Některé z těchto případů se vyskytly u pacientů s dekompenzovanou cirhózou; léčených dávkou vyšší než doporučenou pro tuto populaci; ncméně případy dekompence a selhání jater byly hlášený u pacientů užívajících doporučené dávky. U pacientů užívajících obeticholovou kyselinu bylo hlášen zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly též hlášený klinické známky a příznaky jaterní dekompence. K této příhodě docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí hepatální příhody byly u pacientů s PBC hlášený při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg jednou denně. U všech pacientů je třeba rutinně monitorovat možnou progresi PBC včetně nežádoucí účinnosti postihující játra a provádět laboratorní a klinický vřesky k posouzení, zda není třeba kyselinu obeticholovou vysadit. Pacienti se zvýšeným rizikem jaterní dekompence, včetně pacientů se zvýšenou bilirubinérií, známkami portální hypertenze (např. ascites, gastroezofageální varixy, souběžným jaterním omečením (např. autoimunitní hepatitida, alkoholické omečením jater) a/nebo závažným interkurentním omečením je třeba pravidelně kontrolovat, aby se zjistilo, zda nebude nutné kyselinu obeticholovou vysadit. U pacientů s laboratorními nebo klinickými známkami jaterní dekompence (např. ascites, žloutenka, krvácení z varnů, jaterní encefalopatie), včetně progresse do třídy B nebo C dle Child-Pugh je třeba podávání kyseliny obeticholové trvale ukončit. Léčba kyselinou obeticholovou se má provádět při vřesky závažného interkurentního omečením nebo klinicky významných nežádoucí účinnosti postihující játra a jaterní funkce pacienta se má monitorovat. Po vřesky potí a v nepřítomnosti jakýkoliv laboratorních nebo klinických známek jaterní dekompence je třeba zvažt možná rizika a přínosy opětovného zahájení léčby kyselinou obeticholovou. **Želky pruritus:** při hlášen u 25% pacientů léčených v rámci přípravku Ocaliva® 10mg, u 19% pacientů v rámci s postupovnou dávkou přípravku Ocaliva® a u 7% pacientů v rámci s léčby. Strategie kontroly zahrnují přidání příslušic vřazících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasné přerušování podávání. **Interakce:** Účinek linic léčivých přípravků na obeticholovou kyselinu. 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 měrem (např. teofylin a tiazemid). **Obeticholová kyselina na jiné léky a přípravky:** Příslušice vřazící žlučové kyseliny, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, souběžná a snížá absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Příslušice se doporučuje podávat v 4-hodinném 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 laktického mateřského mléka. Na základě posouzení přehlednosti kojící matce a dítěte a přehlednosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/ přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Nežádoucí účinky:** velmi časté - pruritus, únava, diskomfort při bolesti břicha. Časté - abnormalní funkce štítné žlázy, palpitace, závrat, bolest v orofaryngeální oblasti, zácpa, edém a vyrážka, artralgie, periferní edém, pyrexie. **Hlášené podělení na nežádoucí účinky:** Hlášené podělení na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. **Zásadní zdravotnické pracovníky, aby hlásili podělení na nežádoucí účinky na adresu:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sul.cz/hlasiariz-nezadouci-ucinky>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokrystalická celulóza (E460), sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A), magnesium-stearát, částečně hydrolyzovaný poly(vinylalkohol)(E1203), oxid železitý (E172), makrogol 3350 (E120), mastek (E553), žlutý oxid železitý (E172). Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Děložní rozvodní omezení:** ADVANZ PHARMA, Limited Suite 17, Northwood House, Northwood Avenue, Santry, Dublin 9, Irsko. **Registraci čísla:** EU/1/16/1139/002, EU/1/16/1139/003, EU/1/16/1139/004. **Daturn první registrace:** 12. prosince 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 12. ledna 2022. **Datum revize textu:** 16. prosince 2022. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předepíše, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhnu údajů o přípravku.**

*UDCA vysazeno u pacientů s intenzí na UDCA, ALP, alkalická fosfatáza; FXR lamesodný X receptor; PBC, primární biliární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, horní hranice normy.

Reference: 1. Souhnu údajů o přípravku Ocaliva®, datum revize textu 12/2022. 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 3:35-44. 3. Poupon B, 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; 36:513-519. 4. Nevers F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375:833-843. 5. Poupon RE, et al. Ursodeoxycholic acid for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330:147-154. 6. Kuznetsov SM, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136:1788-1793. 7. Lamchen WL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology* 2014; 147:1338-1349. 8. Trauner M, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; Jun 4(6):445-453.

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka

Pod Děvinem 28, 150 00 Praha, Česká republika, tel.: +420 251 512 947, fax: +420 251 512 946 e-mail: office.cz@aoporphan.com, www.aop-health.com/cz_cs

Date of release: 01/2023. Date of production: 01/2023



OBET_01_012023_CZ



ZEPATIER®

(elbasvirum/grazoprevirum)

INDIKACE: Indikováno k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 30 kg s genotypem 1a, 1b a 4.

1 tableta denně, nezávisle na jídle

Reference:
Souhrn údajů o přípravku ZEPATIER®.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZEPATIER® 50 mg/100 mg

Složení: každá bonolová tableta obsahuje elbasvirium 50 mg a grazoprevirum 100 mg. **Indikace:** léčba chronické hepatitidy C (CHC) genotypy 1 a genotypy 4 u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, kteří váží nejméně 30 kg. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně. Doporučené režimy a délky 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 zvažováno u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml a/nebo přítomnosti specifických polymorfismů NS5A, které způsobují nejméně 50% snížení aktivity elbasviru, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby. CHC genotyp 1b – Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirinem má být zvažováno u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby. Porahované 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 a/nebo poruchou funkce ledvin (včetně dialýzy 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:** U pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, kteří váží nejméně 30 kg, není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER.*

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C). Současné podávání s inhibitory transportu molekuly v bazilární membráně hepatocyty/plasmatické polyproteiny 1B (organický anion transportující polyproteiny: 1B-OATP1B), jako je rifampicin, atazanavir, darunavir, koprivavir, sachinavir, tipranavir, kobestinat nebo cyklosporin. Současné podávání s induktory cytochromu P450 3A (CYP3A) nebo P-glykoproteinu (P-gp), jako je efavirenz, fenofibrát, karbamazepin, bosentan, etaravir, modafinil nebo tezkáře lékováná (hypericum perforatum).

Zvláštní upozornění: Zvýšené hladiny ALT: míra pozdních zvýšení hladin ALT během léčby přímo souvisí s plasmatickou expozicí grazopreviru. Během klinických studií přípravku ZEPATIER u 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%), Asiatů (2%) a u subjektů ve věku ≥ 65 let (2%). K těmto pozdním zvýšením hladin ALT obvykle došlo ve 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 zvažít vysazení přípravku ZEPATIER. Přípravek ZEPATIER je nutno vysadit, pokud je zvýšení hladiny ALT doprovázeno zranění nebo příznaky hepatitidy nebo zvýšením konjunktivového bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinádorního normalizovaného poměru (INR). Genotypově specifická aktivita: Účinnost přípravku ZEPATIER nebyla prokázána u genotypů HCV 2, 3, 5 a 6. Přípravek ZEPATIER se u pacientů infikovaných těmito genotypy nedoporučuje. Opakovaná léčba: Účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů, kteří již byli léčení nebo kteří již byli léčení přípravky ze stejné třídy, do kterých patří přípravek ZEPATIER (inhibitory NS5A nebo inhibitory NS3/4A kromě telapreviru, simepreviru, bocopreviru), nebyla prokázána. Současné 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, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotiky, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit léčbu antidiabetickou medicínou. O zahájení léčby přímo působícími antivirotiky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. Použití přípravku ZEPATIER není indikováno u dětí mladších 12 let.*

Pomocné látky: přípravek ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzájemnými 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 současně 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 antivirotiky souvisejícím s clearance HCV. Během léčby může být potřeba důkladné monitorování a případná úprava dávky substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. inhibitory kalcineinu), protože může dojít ke změněm hladin léčiva. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost přípravku ZEPATIER byla hodnocena na základě 3 placebem kontrolovaných studií a 7 nekontrolovaných klinických hodnoceních fáze 2 a 3 u přibližně 2 000 subjektů s chronickou infekcí virem hepatitidy C s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez ní). V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (více než 10 %) únava a bolest hlavy. Méně než 1% subjektů léčených přípravkem ZEPATIER u ribavirinem nebo bez ribavirinu nebo závažné nežádoucí účinky (bolest břicha, tranzitní ischemická atak a artemie). Méně než 1% subjektů léčených přípravkem ZEPATIER u ribavirinem nebo bez ribavirinu léčených v důsledku nežádoucího účinku vysadilo malé. Četnost závažných nežádoucí účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucího účinku u subjektů s kompenzovanou cirhózou byla srovnatelná s četností pozorovanou u subjektů bez cirhózy. Při hodnocení elbasviru/grazopreviru v kombinaci s ribavirinem byly nejčastěji nežádoucí účinky kombinované účinky elbasviru/grazopreviru + ribavirinu konstatovány se známým bezpečnostním profilem ribavirinu. **Pediatrická populace:** Posouzení bezpečnosti přípravku ZEPATIER u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších je založeno na datech otevřené klinické studie fáze 2b, která zahrnovala 22 pacientů, kteří byli léčení přípravkem ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Zaznamenané nežádoucí účinky byly shodné s těmi, které byly zaznamenány v klinických studiích přípravku ZEPATIER u dospělých. **Uchovávaní:** nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávaní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme s.r.o., Bavorský dvůr 39, 2031 Bn Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/119/01. **Datum poslední revize textu:** 2.6.2022. **RCN:** 00002232-22.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a příbuzné společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentíně 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564, tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-ZEP-00108 (3.0), datum vydání: 04/2023

PODPORA A URYCHLENÍ PŘIROZENÉ REGENERACE JATER



- Léčivé přípravky Essentiale® jsou jediná hepatoprotektiva s obsahem esenciálních fosfolipidů (EPL) v ČR.¹
- EPL se zabudovávají do buněčných membrán a usnadňují léčbu poruchy jaterních funkcí.²

3 Mechanismy podpory funkce jater²

- Urychlení obnovy jaterních buněk
- Zlepšení jejich funkce
- Podpora jejich regenerace

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Essentiale 300 mg tvrdé tobolky, Essentiale forte 600 mg tvrdé tobolky

LEČIVÁ LÁTKA: Essentiale 300 mg: Phospholipida sojae preparata 300 mg v 1 tvrdé tobolce. Essentiale forte 600 mg: Phospholipida sojae desoleata 600 mg v 1 tobolce. **INDIKACE:** Pro zlepšení subjektivních obtíží, jako je ztráta chuti k jídlu, pocit tlaku v pravém epigastriu v důsledku toxicko-metabolického poškození jater a při hepatitidě. Přípravek je určen pro dospělé a mladistvé od 12 let (s těm, kteří váží méně než 45 kg a vyšší). Přípravek nemá užívat děti do 12 let. **DÁVKOVÁNÍ:** Essentiale 300 mg: Jednorázová dávka: 2 tvrdé tobolky. Celk. denní dávka: 3x denně 2 tvrdé tobolky. Essentiale forte 600 mg: Jednotlivá dávka: 1 tvrdá tobolka. Celk. denní dávka: 3x denně 1 tvrdá tobolka. Essentiale 300 mg a Essentiale forte 600 mg: Neexistují žádná omezení na trvání užívání, ale doporučí delší léčby by měla být nejméně 1–3 měs. Dětku léčby může být učit individuálně lékat. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju, arabyd nebo na kteroukoli pomoc. látku přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Léčba přípravkem nemůže zabránit poškození jater v důsledku užívání škodlivých látek (např. alkoholu). Pokud je při léčbě pozorováno zlepšení subj. známek stavu, je podpora léčba fosfolipidy ze sojových bobů opodstatněná. Pac. má být upozorněn, aby v případě zhoršení příznaků nebo výskytu jiných nejasných příznaků konzultoval lékaře. Sojový olej obsažený v přípravku může vyvolat závaž. alerg. reakci. Obsahuji malé množství alkoholu, méně než 100 mg v 1 dávce. **INTERAKCE:** Nelze vyloučit interakce s antikoagulanci, dle rutinosity upraví dávku antikoagulanci. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Užívání během těhotenství se nedoporučuje bez lékař. dohledu. Nedoporučuje se užívat v období kojení. **ÚČINKY NA ŠCOPNUTÍ ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Přípravek nemá žádný vliv. **NEŽÁDNÉ ÚČINKY:** Essentiale 300 mg: Neznámá frekvence: Alerg. reakce, jako je exantém nebo rash a kopřivka. Pruritus. Nausea, zvracení, průjem a výskyt měkče stolice. **Příznaky:** Závrť. Zvys. krev. tlak. Essentiale forte 600 mg: Neznámá frekvence: Alerg. reakce, jako je exantém nebo rash a kopřivka. Pruritus. Zaludeční obtíže, průjem a výskyt měkče stolice. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Užití vyšší než doporuč. dávky může vyvolat nežád. účinky s vyšší mírou intenzity. **VELIKOST BALENÍ:** Essentiale 300 mg: 50 nebo 100 tobolke. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Essentiale forte 600 mg: 30 tobolke. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 25 °C, ve vnitř. obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Onelia Healthcare, Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Essentiale 300 mg: 80/054/98-C. Essentiale forte 600 mg: 80/208/13-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 13. 3. 2023. Přípravky jsou volně prodávány a nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před výdejem či podáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

1. SÚKL [cit. 12-04-2023]; www.sukl.cz. 2. SPC přípravku Essentiale® forte [online]. SÚKL [cit. 12-04-2023]; www.sukl.cz. Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300390 - 1.0 - 04/2023



hhe

human health care

Rychlá identifikace potenciální progresse onemocnění pomocí testu ELF



siemens-healthineers.com/cz

AACE jednoznačně doporučuje test ELF v nových pokynech pro klinickou praxi u NAFLD

- Neinvasivní krevní test ELF (Enhanced Liver Fibrosis – pokročilá jaterní fibróza) byl zařazen do nových doporučení pro klinickou praxi AACE pro nealkoholovou tukovou chorobu jater (NAFLD).
- Jednoduchý krevní test slouží k posouzení rizika progresse NAFLD a příhod souvisejících s játry. Zařazení testu ELF do prognostického plánu je zásadním krokem vzhledem k milionům rizikových pacientů, kteří by mohli mít z testování prospěch.
- V souladu s americkým návodem k použití testu ELF lze po identifikaci pacientů s NASH s pokročilou fibrózou ($\geq F3$) podle FIB-4 $>2,67$ pomocí testu ELF určit riziko progresse do cirhózy. Skóre ELF $<9,8$ je spojeno s nižším rizikem progresse onemocnění. I když to v pokynech AACE není uvedeno, skóre ELF $\geq 11,3$ je spojeno s vyšším rizikem progresse do cirhózy a jaterních příhod.

ELF skóre	Riziko progresse	ELF skóre	Riziko progresse	ELF skóre	Riziko progresse
$<9,8$	Nižší	$\geq 9,8 - <11,3$	Střední	$\geq 11,3$	Vyšší

Test ELF hodnotí aktivní dynamickou fibrózu spíše než poškození, které způsobila.

Test ELF umožňuje dostupné a snadné prognostické hodnocení rizika u NAFLD/NASH a pomáhá podpořit transformaci zdravotní péče u rizikových pacientů.



ENTECAVIR XANTIS 0,5 mg; 1 mg

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

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

Složení: 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 nelézaných 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:** Kompenzovaným jaterním onemocněním: **Pacienti dosud nelézaní nukleosidy:** doporučená dávka u dospělých je 0,5 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla. **Pacienti reaktivní na lamivudin** (tj. s průkazem virémie při užívání lamivudinu nebo s přítomností mutační rezistence na lamivudin (LWD)) 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 entecavir 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:** **Poruška 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 vyšší 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 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 entecavir vylučuje převážně ledvinami souběžně podáváním jiných léků, snižujících renální funkci nebo s níž kompetují 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 entecavirem bolest hlavy (9 %), únava (6 %), závrať (4 %) a nauzea (3 %). Během léčby entecavirem a po jejím přerušení byla také hlášena exacerbace hepatitidy. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační čísla:** 42/016/18-C, 42/017/18-C **Datum první registrace:** 9. 1. 2019 **Datum poslední revize textu SPC:** 12. 2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Xantis Pharma Limited, Lemesou, 5 Eurosure Tower, 1st floor, Flat/Office 101, 2102, 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 hláste na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, www.sukl.cz/nezadouci-ucinek.**

XNT-RX-04_2022_ENTE_inz

ABSTRAKTA - SEKCE LÉKAŘŮ

I. PROGRAMOVÝ BLOK

ALKOHOLICKÁ JATERNÍ CIRHÓZA Z DEFICITU ALFA-1-ANTITRYPSINU

Množil Střídová K.¹, Fraňková S.², Libicherová P.¹, Trunečka P.², Šperl J.²,
Kieslichová E.², Kučera M.²

¹Interní klinika FNKV a 3.LF UK, Praha

²IKEM, Praha

Úvod: Homozygotní nosičství mutované alely Z v lokusu rs28929474 v genu SERPINA1 pro alfa-1-antitrypsin (A1AT) vede k rozvoji emfyzému plic a jaterní cirhózy. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění vzácné, jaterní onemocnění je často nediagnostikované, a v případě pokročilého onemocnění jater se pacientovi přičítají jiné choroby, nejčastěji alkoholická jaterní cirhóza. Tato diagnóza je velmi stigmatizující a ztěžuje pacientovi přístup k transplantaci z důvodu doložení šestiměsíční plné abstinence od alkoholu.

Popis případu: Prezentujeme případ dnes již 71letého nemocného s pokročilým jaterním onemocněním (primozáchyt jaterní cirhózy a trombózy portální žíly v r. 2018, v 66 letech), který byl v roce 2020 prezentován jako kandidát k transplantaci jater. Etiologie jaterní cirhózy byla uzavřena jako kombinovaná, etylická se spolupodílem nealkoholické steatohepatitidy při obezitě, poté, co byla vyloučena autoimunní a virová příčina onemocnění. Pacient podstoupil protokolární vyšetření před zařazením do čekací listiny k transplantaci jater. Teprve v rámci tohoto vyšetření mu byla vyšetřena koncentrace A1AT v séru se zjištěním jeho výrazného deficitu (sérová koncentrace A1AT byla menší než 0,35 g/l), stejně tak bylo sníženo zastoupení A1AT v elektroforéze bílkovin séra (alfa-1 frakce 0,8 %, 0,6 g/l). Následně byla potvrzena homozygotní mutace v lokusu rs28929474 v genu SERPINA1 pro A1AT odpovídající Pi*ZZ genotypu. Plicní postižení se u pacienta vyloučilo, HRCT hrudníku neprokázalo emfyzém, spirometricky byla popsána normální plicní funkce. Do čekací listiny k transplantaci jater byl pacient zařazen se základní diagnózou deficit A1AT dne 25.1.2021, funkční pokročilost onemocnění odpovídala v době zařazení třídě Child Pugh C (13 bodů), MELD-Na skóre bylo 22 bodů. Ortoptická jaterní transplantace byla provedena dne 25.5.2021. V explantátu cirhotických jater se potvrdily eosinofilními PAS-D pozitivní globule v typické lokalizaci cytoplazmy hepatocytů odpovídající agregátům A1AT.

Pacient je nyní 1,5 roku po transplantaci jater, funkce štěpu je dobrá, koncentrace A1AT v séru je normální.

Závěr: Vyšetření A1AT by mělo být jedním ze základních screeningových vyšetření u pacientů s onemocněním jater, zejména pak u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou, kdy etiologie onemocnění není jasná a pacient neguje pravidelný abusus alkoholu. Absence plicního onemocnění u Pi*ZZ homozygota ztěžila diagnostiku.

VVŠŠÍ RIZIKO ROZVOJE JATERNÍ CIRHÓZY U NOSIČŮ GENOTYPU PI*MM SERPINA1 GENU NENÍ ZPŮSOBENO PŘÍTOMNOSTÍ JINÉ PRECIPITUJÍCÍ MUTACE

Fraňková S.¹, Rábeková Z.¹, Varyš D.¹, Neřoldová M.², Fabián O.³, Květoň M.³, Jirsa M.², Šperl J.¹

¹Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

²Laboratoř experimentální hepatologie, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

³Pracoviště klinické a transplantační patologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

Úvod: Homozygotní nosičství mutované alely Z v lokusu rs28929474 v genu SERPINA1 pro alfa-1-antitrypsin (AAT) vede k rozvoji emfyzému plic a jaterní cirhózy. Recentně bylo prokázáno, že Pi*MM heterozygoti mají zvýšené riziko rozvoje cirhózy jater, pokud mají jaterní chorobu jiné etiologie. Mechanismus tohoto rizika dosud nebyl objasněn. Cílem naší studie bylo ověřit, zda u Pi*MM heterozygotů AAT rovněž precipituje v hepatocytech a zda k vyššímu riziku jaterní cirhózy nepřispívají další varianty v genu SERPINA1 lokalizované v pozici trans.

Soubor a metodika: Soubor pacientů byl složen z 1108 pacientů s pokročilou jaterní cirhózou, kteří byli indikováni k transplantaci jater v letech 1994 až 2020. Soubor tvořilo 1021 Pi*MM homozygotů, 55 heterozygotů pro Pi*MM a 32 nosičů genotypu Pi*MS genu SERPINA1. U všech pacientů byl k dispozici popis histologického vyšetření explantovaných jater provedeného bezprostředně po transplantaci. Imunohistochemické vyšetření polyklonální anti-AAT protilátkou bylo provedeno ve všech dostupných vzorcích jater; u 46 z 55 heterozygotů pro Pi*MM a dále u 10 z 18 homozygotů Pi*MM a u 1 z 29 nosičů genotypu Pi*MS, tj. u nemocných, u kterých byla při histologickém vyšetření explantovaných jater popsána v cytoplasmě hepatocytů PAS-D (Periodic Acid-Schiff Diastase) pozitivní granula. Sangerova sekvenace kódujících oblastí a k nim přilehlých částí nekódujících úseků genu SERPINA1 byla provedena u všech 55 Pi*MM heterozygotů, u 7 homozygotů pro Pi*MM a u jednoho nosiče genotypu Pi*MS s imunohistochemicky prokázanou přítomností AAT granul v hepatocytech.

Výsledky: Granula AAT v hepatocytech vykazovala u všech 46 Pi*MM heterozygotů typickou periseptální distribuci, zatímco u Pi*MM homozygotů byla periseptální distribuce granul nalezena ve 2 ze 7 vzorků jater. Sekvenováním genu SERPINA1 bylo ve studovaném souboru identifikováno 8 různých jednonukleotidových substitucí. Z těchto osmi variant bylo v databázi SNP NCBI již popsáno 7 variant. Jedna jednonukleotidová záměna c. 832 C>T nebyla v databázi zaznamenána a lze předpokládat, že se jedná o vzácnou, dosud nepopsanou variantu. Šest variant mělo předpokládaný missense efekt na sekvenci aminokyselin, tj. změna nukleotidu rezultovala v záměnu aminokyseliny v proteinu. Ve dvou případech - rs20546 a c. 832 C>T - nevedla záměna nukleotidu k záměně aminokyseliny. Missense varianta rs11850950 byla v databázi SNP NCBI popsána jako varianta bez jednoznačného klinického významu, zbývající missense varianty rs709932, rs20546, rs6647 a rs1303 - PiM3 jsou považovány za benigní.

Závěr: Mechanismus poškození jater u Pi*MM heterozygotů je stejný jako Pi*ZZ

homozygotů a spočívá v proteinopatickém efektu způsobeném precipitací variantního AAT v endoplasmatickém retikulu hepatocytů. Přítomnost dalších dosud neznámých variant genu SERPINA1 není příčinou precipitace AAT v hepatocytech a vyššího rizika rozvoje jaterní cirhózy.

SROVNÁNÍ PROGNÓZY PACIENTŮ S ALKOHOLOVOU A NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBOU JATER INDIKOVANÝCH KE KATETRIZACI JATERNÍCH ŽIL

Dostál Š., Nováková B., Šmíd V., Brůha R., Petrýl J.

4. interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Úvod: Alkoholová choroba jater (ALD) a nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) představují nejčastější jaterní onemocnění české populace. Obě jednotky mohou nabývat v závislosti na pokročilosti onemocnění celé spektrum klinických obrazů od prosté steatózy až po cirhózu jater se všemi s ní spojenými komplikacemi, zejména portální hypertenzí. Studií přímo porovávajících prognózu těchto dvou etiologií jaterních chorob není ve světové literatuře dostupných mnoho, nicméně se zdá, že prognóza pacientů s alkoholovou etiologií je horší.

Cíle: Naším cílem bylo porovnat přežívání pacientů s ALD a NAFLD v závislosti na tíži portální hypertenze.

Metodika: Mezi pacienty indikovanými mezi roky 2003 a 2021 na našem pracovišti ke katetrizaci jaterních žil, většinou s transjugulární jaterní biopsií, jsme identifikovali 206 pacientů s ALD různé tíže a 49 pacientů s NAFLD většinou ve stádiu nealkoholové steatohepatitidy nebo cirhózy. Byla provedena retrospektivní analýza přežití těchto pacientů v závislosti na tíži portální hypertenze a dalších proměnných.

Výsledky a závěr: Prognóza pacientů s NAFLD je v porovnání s pacienty s ALD signifikantně lepší. Pacienti s NAFLD byli katetrizováni ve vyšším věku a i přesto jsme u nich pozorovali delší přežití od katetrizace. Celkový věk dožití pacientů s NAFLD byl také vyšší. Doba přežití se zhoršuje s rostoucí tíží portální hypertenze, nicméně pacienti s cirhózou nealkoholové etiologie se závažnou portální hypertenzí s gradientem tlaku v portálním řečišti větším než 12mm rtuti mají srovnatelnou prognózu s pacienty s alkoholickou cirhózou s méně závažnou portální hypertenzí s gradientem menším než 12mmHg.

Podpořeno: AZV MZČR NU23-01-00288

JATERNÍ LÉZE U PACIENTA S MALIGNÍ TROPICKOU MALÁRIÍ

Stebel R., Freibergarová M., Pýchová M., Husa P.
Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Malárie patří globálně mezi nejrozšířenější infekční choroby. V malarických oblastech žije více než 40 % světové populace, přičemž ročně onemocní více než 300 milionů lidí a více než 2 miliony lidí na malárii umírá. V rámci ČR se setkáváme výhradně s importovanými případy malárie u cestovatelů a imigrantů, zejména ze zemí Subsaharské Afriky a Jihovýchodní Asie. V souvislosti s rozvolněním protiepidemických opatření v rámci pandemie COVID-19 aktuálně opět pozorujeme nárůst cestovatelů do exotických destinací. S importovanou nákazou se tak dnes ve své praxi může setkat nejen infektolog, ale i praktický lékař či ambulantní specialista jakékoliv odbornosti.

Etiologickým agens malárie jsou čtyři druhy lidských plasmodií, přičemž nejzávažnější průběh má tropická malárie vyvolaná prvokem *Plasmodium falciparum*. K přenosu nákazy dochází během sání krve samičkami komárů rodu *Anopheles*. Klinické příznaky malárie jsou poměrně nespecifické, ze začátku připomínají běžné chřipkové onemocnění s horečkou, bolestmi hlavy, svalů a kloubů. V rámci diagnostiky má klíčovou úlohu epidemiologická anamnéza - vyslovení podezření na možnost malárie. V laboratorních odběrech často vidíme leukopenii, trombocytopenii, v pozdějších stádiích dochází k rozvoji hemolytické anémie. Dále bývá elevace aminotransferáz a CRP, u těžších případů hyperbilirubinémie. Zlatým standardem pro potvrzení diagnózy malárie je mikroskopický průkaz plasmodií v krevních nátěrech (tlustá kapka, tenký nátěr). V současnosti jsou k dispozici rovněž imunochromatografické testy detekující antigeny plasmodií v krvi.

V předkládané kazuistice prezentujeme případ maligní malárie u dosud zdravého muže středního věku, jednalo se o infekci *P. falciparum*, k nákaze došlo během pobytu v Ugandě, první příznaky onemocnění se projevily až po návratu do ČR. Praktický lékař pacientovi předepsal (bez řádné diagnostiky) empiricky antibiotika pro infekci dýchacích cest, do nemocnice se pacient dostal až po šesti dnech trvání příznaků. Vstupní parazitémie (procento infikovaných erytrocytů) byla stanovena na extrémních 18,6 %. Onemocnění probíhalo pod obrazem multiorgánového selhání, pacient splňoval všechny klinická i laboratorní kritéria pro těžkou (maligní) malárii (dle WHO, 2015). Na začátku onemocnění dominovala nekonjugovaná hyperbilirubinémie v rámci hemolýzy, později došlo k vzestupu konjugovaného bilirubinu a elevaci cholestatických jaterních enzymů. Patogeneze maligní tropické malárie je komplexní, zahrnuje kombinaci řady dějů, při vysoké parazitémii dochází k vystupňované hemolýze, produkci parazitárních antigenů (indukujících systémovou zánětlivou odpověď) a také k sekvestraci infikovaných erytrocytů ve vnitřních orgánech. Ve výsledku se rozvíjí porucha mikrocirkulace, hypoperfúze orgánů, tkáňová hypoxie a šokový stav.

Na průběh onemocnění má vliv celá řada faktorů. Jedná se o věk a komorbiditu nemocného, typ malarického plasmodia, důležitá je také infekční dávka. V neposlední řadě pak včasnost zahájené terapie a profylaktické užívání antimalarik. Dnes všem cestovatelům důrazně doporučujeme navštívit před odjezdem do rizikové destinace pracoviště cestovní medicíny. Zde se mohou informovat o zdravotních rizicích

plánované cesty, absolvovat potřebná očkování, případně je jim po individuálním zvážení předepsána také chemoprofylaxe malárie.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

ALVEOLÁRNÍ ECHINOKOKÓZA JATER – NOVÁ HROZBA

Husa P. ml.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno

Echinokokóza je parazitární onemocnění, jehož původcem jsou drobné tasemnice ze stejnojmenného rodu *Echinococcus*. V minulosti se vyskytovalo zejména ve venkovských oblastech Číny. V posledních letech přicházejí hlášení o nových případech z celé Evropy včetně České republiky (ČR). Jde stále jen o jednotky maximálně desítky případů, ale trend má jasně stoupající tendenci. Na vině je zřejmě promořenost populace lišek obecných (*Vulpes vulpes*), která představuje hlavního definitivního hostitele. Člověk jako náhodný hostitel se nejčastěji nakazí požitím lesních plodů kontaminovaných liščí stolici obsahující vajíčka parazita.

Do rodu *Echinococcus* patří dva klinicky významní zástupci, kteří způsobují dvě odlišné formy echinokokózy. Společné je jim dominantní postižení jater. V jiných orgánech se echinokokové léze vyskytují jen vzácně. *Echinococcus granulosus* (měchožil zhoubný) vyvolává cystickou echinokokózu, pro kterou je charakteristická tvorba různých velikých pomalu rostoucích cyst, které často spontánně ztrácí viabilitu (odumírají). Mortalita je pouze 2-4 %. V ČR se vyskytuje většinou jako importovaná nákaza a mnohem častěji se setkáváme s alveolární echinokokózou vyvolanou *Echinococcus multilocularis* (měchožil bublinatý, tasemnice liščí), u které se tvoří solidní ložiska připomínající maligní nádory. Růst je sice pomalý (10-30 mm za rok), ale ložisko může infiltrovat žlučové cesty i cévy a mohou se vytvářet i sekundární ložiska v jiných orgánech (metastázy). Mortalita přesahuje 90 % v horizontu 10-15 let.

Obě formy choroby jsou vlivem pomalého růstu dlouho asymptomatické. Klinicky manifestní jsou až velká ložiska a typický je rozvoj ikteru vlivem útlakem žlučových cest. Mnohdy jde však o náhodný nález na zobrazovacích metodách. Případně se vyskytují jen nespecifické dyspeptické obtíže.

Základem diagnózy je nález suspektních solidních ložisek na CT či MR. Kontrastní vyšetření umožňuje odlišení alveokokózy od maligních nádorů, protože ložiska nejsou vaskularizovaná a nesytí se kontrastní látkou. Obdobně i pomocí pozitronové emisní tomografie detekujeme ložiska bez metabolické aktivit uprostřed léze s naopak zvýšeným vychytáváním značené glukózy na okrajích. Zobrazovací metody jsou důležité i k určení resekability ložisek a k detekci metastáz.

K potvrzení diagnózy je vhodné provedení sérologie s detekcí specifický protilátek a zejména pomocí přímého průkaz DNA polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) z bioprátku či resekátu léze. Obdobně poslouží i mikroskopický průkaz přítomnosti protoskolexů (hlaviček) tasemnic či acelulární membrány drobných cyst, které jsou přítomny na okrajích ložisek.

K volbě správné léčby je důležitá znalost velikosti, umístění ložisek a jejich potenciální infiltrace do cév a žlučových cest. Metodou volby je chirurgická resekce léze. Často je nutná i hemihepatektomie. Pokud je ložisko neresekabilní, nejčastěji při invazi do hilu jater, tak je ke zvážení provedení transplantace jater. Nesmí být ale přítomny metastázy v jiných orgánech. Obě metody doplňuje před výkonem a minimálně 2 roky po něm antiparazitární terapie albendazolem. Samotnou antiparazitární terapii volíme u pacientů, u kterých nejsou invazivnější metody možné. Antiparazitika zastavují růst ložisek, ale vzniklá ložiska neodstraní. Léčba je doživotní.

POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (1. ČÁST)

PRIMÁRNÍ SKLEROTIZUJÍCÍ CHOLANGITIDA (PSC)- PREZENTACE DOPORUČENÉHO POSTUPU EASL

Fejfar T.

II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové a Katedra interních oborů, LF UK Hradec Králové

V roce 2022 vydala Evropská asociace pro studium jater (EASL) čtyři nové doporučené postupy. Jedním z nich byla aktualizace doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (PSC). Prezentace má za účel upozornit na některé novinky v diagnostice, léčbě a sledování nemocných s PSC.

PSC patří do skupiny chronických progresivních imunitně podmíněných cholestatických onemocnění jater. Hlavním rysem choroby jsou zánětlivé, následně fibrózní a stenotické změny intra a extrahepatálních žlučodvodů. Typickým znakem je silná asociace onemocnění s idiopatickým střevním zánětem (IBD), zejména s ulcerózní kolitidou, kterou nalzáme u 60-80 % nemocných. Opačně, u 4-10 % nemocných s IBD je diagnostikována i PSC. V průběhu onemocnění jsou pacienti s PSC ohroženi rozvojem bakteriální cholangitidy. Významné je riziko vzniku cholangiogenního karcinomu i dalších malignit, zejména karcinomu žlučníku, pankreatu a u nemocných s asociovanou PSC-IBD kolitidou i karcinomu tračnicku a rekta. V delším horizontu je ve většině případů spojena s rozvojem jaterní cirhózy a portální hypertenze s rizikem všech jejich komplikací.

V Evropě je incidence a prevalence PSC udávána 0,5-1,3/100000/rok a 3-16,2/100000, se zřejmým severojižním gradientem s vyšším výskytem zejména ve Skandinávii. Častěji bývají postiženi muži (60-75 %) s věkovým maximem mezi 30-40 rokem.

Etiologie onemocnění není dosud zdaleka objasněna. Dle současných teorií významnou úlohu hraje geneticky daná predispozice (asociace s HLA komplexem, HLA-B8, DR2,3,6, DQ), vlivy zevního prostředí včetně stravy, socioekonomický statut. Ze známých nox je diskutován vliv arsenu. Významnou úlohu též pravděpodobně hrají změny střevního mikrobiomu (snížená bakteriální diverzita, změna složení), zvýšení střevní propustnosti s expozicí cholangiocytů bakteriálním lipopolysacharidům (PAMPs), aberantní exprese adhezních molekul v játrech a abnormální migrace střevních lymfocytů. V rámci

patofyziologických mechanismů dochází ke zvýšené aktivaci T, NK-T a NK buněk, řadě cytokinů (TGF β , IL2) a následně i hvězdicových buněk. Významnou roli hrají i žlučové kyseliny a změny regulace protektivních mechanismů cholangiocytu (cholangiocytární receptor pro žlučové kyseliny TGR5 (GPBAR1), glykokalix stabilizující enzym - fucosyltransferáza 2).

Diagnostika onemocnění je založena zejména na laboratorním průkazu cholestázy a zobrazení typických změn extra a intrahepatálních žlučových cest pomocí MR cholangiografie. Pomocným vyšetřením zůstává průkaz atypických pANCA protilátek (26-93 % nemocných) a v rámci diferenciální diagnostiky vyšetření hladin IgG4 a IgG1. Nezastupitelné místo i v diferenciální diagnostice stále zaujímá ultrazvukové vyšetření jater a žlučových cest. V některých případech indikujeme endosonografické vyšetření. ERCP vyšetření by v současné době mělo být indikováno pouze jako terapeutická metoda nebo metoda odběru cytologie/biopsie při podezření na cholangiogenní karcinom (významná stenóza). Biopsii jater k histologickému vyšetření provádíme jen v případě podezření na překryvný syndrom s autoimunitní hepatitidou nebo při trvajícím podezření na PSC s postižením malých žlučovodů při MR negativním nálezu.

Diferenciální diagnostika je ale poměrně široká a vždy je třeba pomýšlet na IgG4 cholangitidu, sekundární sklerotizující cholangitidu (choledocholitiáza, ischemické postižení, chemoterapie, kritické stavy) nebo sarkoidózu, GvHD, cystickou fibrózu, ale i řadu dalších příčin. V klinickém obraze je velmi často přítomen pruritus.

V době diagnózy je třeba nemocné vždy adekvátně správně stratifikovat. Krom základních laboratorních hodnot je vhodné použít některý ze skórovacích systémů (Mayo risk score, UK-PSC score, PREsTO, AOM).

Lepší prognózu mají zejména mladší nemocní, pacienti ženského pohlaví, nemocní s postižením izolovaným na malé žlučovody a nižší hodnotou ALP. Horší prognóza je jistě spojena s vyšší pokročilostí onemocnění v době diagnózy. Nezastupitelné místo ve stagingu onemocnění, jako i u jiných chronických jaterních chorob, má v současné době elastografie jater.

Dle současného pohledu na léčbu je stále nejvýznamnější endoskopická léčba s řešením významných, neboli dle nové definice relevantních stenóz pomocí balonové dilatace nebo krátkodobé stentáže. Výsledky obou přístupů jsou dle EASL/ESGE v obou případech spíše srovnatelná, i když některé práce ukazují na vyšší riziko rozvoje bakteriální cholangitidy v případě použití stentů. Stále se též vede diskuse o načasování výkonu. Dle některých studií (Rupp Ch. et al. GUT 2019) byl aktivní přístup s pravidelným vyhledáváním dominantních stenóz pomocí MRCP s následnou časnou endoskopickou léčbou spojen s delším dožitím bez potřeby transplantace v porovnání s méně aktivním přístupem, kdy byly ERCP dilatace prováděny až na základě klinických projevů významné, neboli relevantní stenózy (ikterus, cholestáza, pruritus). Zde je třeba zdůraznit, že ERCP u nemocných s PSC je třeba provádět vždy ve cloně ATB, s adekvátní profylaxí post ERCP pankreatitidy a vždy, v případě stenózy, s odběrem cytologického a histologického materiálu. Nové doporučení se dále objevuje v oblasti farmakoterapie, kdy v léčbě PSC současná data potvrzují indikaci UDCA v dávce 15-20 mg/kg/den (nízká míra evidence), s doporučením sledování ALP obdobně jako u pacientů s PBC. Další novinkou je zavedení bezafibrátu (PPAR α,γ,δ agonista), jako

první linie léčby pruritu. Efekt bezafibrátu v této indikaci byl dokumentován ve studii FITCH (Fibrates for Itch), která prokázala signifikantní redukci pruritu u nemocných s PSC u 45 % nemocných (vs. 11% ve skupině s placebem, de Vries E. Gastroenterology 2021). V dalších liniích pak zůstává indikace k léčbě rifampicinem, cholestyraminem, naltrexonem, případně sertralinem. Důraz, jako u dalších chronických cholestatických chorob, je kladen i na včasnou diagnostiku, prevenci a léčbu velmi často asociované kostní choroby (substituce vitamínu D, Ca, bisfosfonáty).

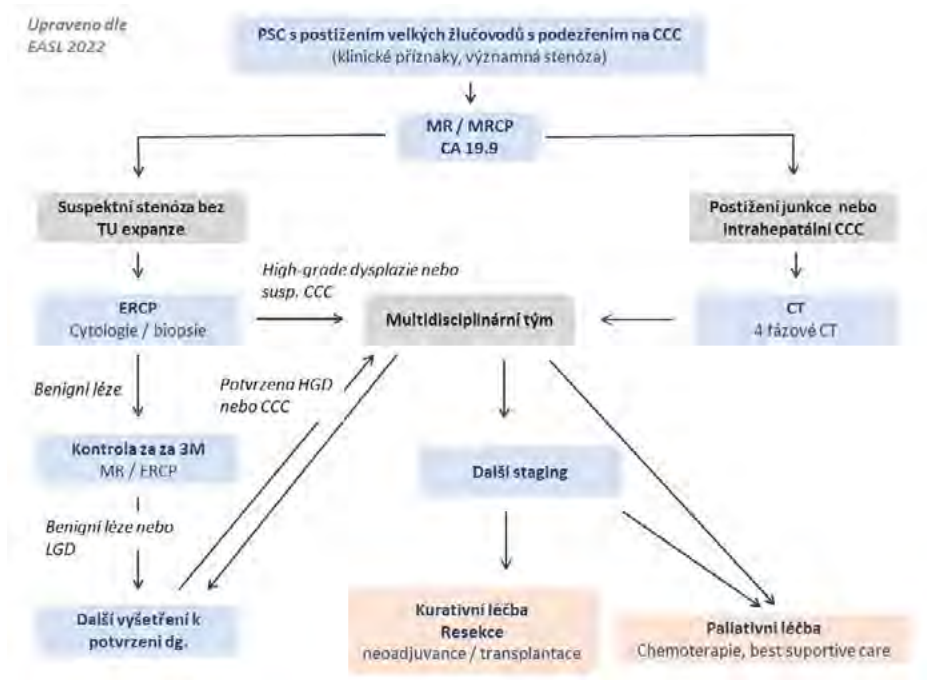
Jedinou kauzální léčbou primární sklerozující cholangitidy zůstává transplantace jater. K hodnocení pokročilosti užíváme spolu s modifikovaným Child-Pugh i MELD skóre. K transplantaci bychom měli zvažovat nemocné s MELD>14. Vedle pokročilé jaterní insuficience je indikací k transplantaci jater u nemocných s PSC i farmakologicky nevladatelný pruritus a závažné recidivující cholangitidy.

Prognóza nemocných je krom rizika progresu vlastního jaterního onemocnění významně ovlivněna i vysokým rizikem rozvoje bakteriální cholangitidy. Až v 6 % případů je bakteriální cholangitida i první manifestací onemocnění. Volba ATB léčby je poměrně široká, od aminopenicilínu s betalaktamov. Inhibitorem v lehčích případech, po podání Piperacilinu/Tazobactamu nebo cefalosporinu 3. generace, případně flurochinolonu v případech těžších. Je nutné myslet i na G+ původce a při ERCP žluč na kultivaci vždy odebrat. S ATB léčbou je vždy při suspekci na relevantní stenózu indikováno i ERCP.

Velmi významnou skutečností modifikující prognózu i sledování nemocných s PSC je výrazně vysoké riziko rozvoje malignit. Cholangiocelulární karcinom (CCC) je dle většiny retropektivních i prospektivních dat vůbec nejčastější příčinou úmrtí (roční incidence 0,6-1,5 %, kumulativní životní výskyt 10-20 %, OR 22/41: iCCC / eCCC). V prvním roce od diagnózy je přitom CCC zjištěn až u 30-50 % nemocných. Často jsou tedy projevy CCC prvními příznaky onemocnění. V diagnostice je třeba kombinovat MRCP, multifázické CT, stanovení CA 19.9 a k získání biologického materiálu ERCP případně cílenou biopsii (viz. obr. 1). Vysoké je též riziko karcinomu žlučníku (kumulativní životní výskyt 2 %), proto je u nemocných s nálezem polypů žlučníku větším než 7 mm indikována cholecystektomie. U nemocných s IBD je 3-5 x vyšší riziko rozvoje kolorektálního karcinomu (OR 3,24 (95% CI 2,14-4,90)). Koloskopie s odběrem biopsií je tedy indikována vždy v době diagnózy a v případech průkazu kolitidy pak v intervalech 1-2 let. Při negativním nálezu pak vždy po 5 letech.

Z výše uvedených důvodů je u všech nemocných s PSC nutná bedlivá dispenzarizace. Doporučení pro sledování nemocných s PSC shrnuje tabulka 2.

Obr 1. Schéma základního vyšetření při podezření na CCC (upraveno dle EASL 2022)



Tabulka 2. Doporučení pro sledování nemocných s PSC (upraveno dle EASL 2022)

Doporučení pro sledování nemocných s PSC

Sledování jaterních funkcí (6M/12M) (Bil, ALP, AST, Plt, PT), klinické vyšetření (QoL)

Elastografie jater á 12M / 24 M, a/nebo ELF test

Vyšetření osteopenie / osteoporózy DEXA á 2-4 roky, vit D

Při podezření na overlap sy. PSC/AIH - jaterní biopsie (fLT, IgG, AB)

Vyhledávání CCA: UZ jater á 6/12 měsíců + nebo MR/MRCP 1x ročně
CA 19.9 při podezření na CCC ze zobrazení

U nemocných s jaterní cirhózou: vyhledávání HCC (UZ jater á 6 měsíců – shodně
s CCC)
endoskopické kontroly jícnových a žaludečních varixů dle aktuálních doporučení
(CSPH - NSBB)

U nemocných s PSC-IBD koloskopie 1x ročně (dále úprava intervalu dle aktuálního
nálezu)

U nemocných bez PSC-IBD 1x za 5 let

Literatura:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 761–806.

European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol.* 2017 Jun; 66 (6) : 1265-1281

de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2021;160:734–743 e736.

Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:549–558

Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014;60:931–40.

PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CHOLANGITIDA (PBC) GUIDELINES

Husová L.

Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) Brno

Odborné pokyny pro diagnostiku a léčbu PBC obsažené v guidelines Evropské asociace pro studium jater (EASL) z roku 2017 byly přeneseny do českých národních doporučení vydaných v roce 2018 [1,2]. V letošním roce došlo k aktualizaci českých doporučených postupů o nejnovější poznatky [3]. V loňském roce byla aktualizována také americká doporučení [4].

Etiopatogeneze onemocnění : PBC je chronické progresivní, cholestatické, autoimunní onemocnění, které může vést až k selhání jater s následkem smrti či potřeby transplantace jater. Klíčový význam pro ovlivnění prognózy má včasná a účinná terapie. Při PBC imunitní systém napadá a poškozuje nitrojaterní žlučovody, dochází k jejich zánětu, cholestáze, fibróze s následkem rozvoje jaterní cirhózy s veškerými komplikacemi, které v konečném důsledku vedou k selhání jater. S rizikem potřeby transplantace či úmrtí korelují hladiny alkalické fosfatázy (ALP) a bilirubinu, které tedy mají prognostický význam.

Příznaky: PBC postihuje nejčastěji ženy nad 40 let. Onemocnění může mít asymptomatický průběh. Mezi charakteristické příznaky patří únava a pruritus. Možným příznakem onemocnění může být přítomnost xantelasmat, xantomů, hubnutí, průjem, sicca syndrom, hypercholesterolemie, kostní choroba a v konečné fázi příznaky dekompenzované jaterní cirhózy či hepatocelulární karcinom.

Diagnostika: Diagnóza PBC je založena na přítomnosti cholestázy (zvýšení ALP, GGT a/nebo bilirubinu trvajícím \geq 6měsíců) a současném průkazu specifických protilátek (AMA nebo ANA - anti-sp100 a anti-gp210) nebo typickém histologickém nálezů. Pro diagnostiku je nutné vyloučení polékového postižení (anamnesticky) a obstrukce žlučových cest (ultrazvukem).

Terapie: Základ terapie tvoří kyselina ursodeoxycholová – UDCA–v dávce 13–15 mg na 1 kg tělesné hmotnosti je doporučována jako léčba 1. linie [1,2]. Nicméně 25–50 % pacientů v 1. linii terapie nedosahuje adekvátní odpovědi a část jich UDCA netoleruje. V těchto případech je indikované používání kyseliny obeticholové (OCA), a to jako léčby vázané na centra (hrazena v režimu S). OCA je dosud jedinou schválenou možností 2. linie. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA se k ní OCA přidává do kombinace, při netoleranci UDCA se OCA podává v monoterapii. OCA má komplexní mechanismus účinku–selektivně a silně se váže na nukleární farnesoidní receptory X (FXR) v játrech. FXR je považován za klíčový regulátor dráhy žlučových kyselin, jeho aktivací dochází ke snížení syntézy žlučových kyselin de novo a ke zvýšení transportu žlučových kyselin z hepatocytů. Léčba OCA potlačuje zánět a fibrózu a zároveň omezuje velikost cirkulujícího poolu žlučových kyselin [5]. Nejedná se však o léčbu kauzální, nelze od ní tedy očekávat vyléčení pacientů. V doporučeních Americké asociace pro studium onemocnění jater (AASLD) vydaných v roce 2021 je již zohledněn fakt, že recentní údaje dokládají prospěch léčby u nemocných s kompenzovaným jaterním onemocněním, zatímco v případech projevů dekompenzace výrazně stoupají rizika plynoucí z léčby. Z tohoto důvodu i na základě hlášení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydala AASLD v roce 2021 nové doporučení, a sice nepodávat OCA nemocným s aktuálně nebo dříve přítomnou dekompenzovanou jaterní cirhózou (jaterní encefalopatie, koagulopatie, klinické projevy portální hypertenze) – zde tedy OCA není indikovaná [4]. Zohlednění uvedených poznatků je rovněž součástí již zmíněných aktualizovaných odborných pokynů České hepatologické společnosti ČLS JEP z roku 2022 [3]. Bezpečnost a účinnost OCA byla prokázána v randomizované dvojitě zaslepené studii POISE a jejím otevřeném prodloužení (POISE OLE) [6]. V září 2022 byla publikována analýza porovnávající výsledky 209 účastníků studie POISE užívajících OCA se srovnatelnými kohortami pacientů z reálné klinické praxe, kteří OCA nedostávali, konkrétně 1381 pacienti z databáze Global PBC Study Group (17 center v Evropě a Severní Americe) a 2135 nemocnými z britské databáze UK-PBC. Potvrdilo se, že pacienti užívající OCA mají významně delší dobu přežití bez nutnosti transplantace jater než externí kontroly bez této terapie (úmrtí nebo transplantace jater během 6letého sledování: poměr rizik [HR] 0,29–0,30) [7]. V léčbě PBC je třeba nezapomínat na léčbu komplikací PBC: symptomatická léčba pruritu, léčba kostní choroby, sicca syndromu, hyperlipidémie. PBC může i při léčbě zůstat progresivním onemocněním s rizikem rozvoje komplikací. U všech pacientů s PBC je proto vhodné zhodnotit riziko progresu a pokročilost jaterního onemocnění a včas referovat pacienta transplantáčnickému centru. Transplantace jater je efektivní metodou u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou. U PBC indikací k transplantaci jater však může být i nezvladatelný pruritus či hepatocelulární karcinom.

Zdroje:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145–172, doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
2. Fejfar T., Vaňásek T., Hůlek P. a kol. Primární biliární cholangitida – doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu. *Gastroenterologie a hepatologie* 2018; 72 (2): 109–118.
3. Brůha R., Fejfar T., Fraňková S. a kol. Primární biliární cholangitida (PBC) – aktualizace

- doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu (2022). *Gastroenterologie a hepatologie* 2022; 76 (2): 143–144.
4. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J. et al. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022; 75 (4): 1012–1013, doi: 10.1002/hep.32117.
5. SPC Ocaliva. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_cs.pdf
6. Trauner M., Nevens F., Shiffman M. L. et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4 (6): 445–453, doi: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9.
7. Murillo Perez C. F., Fisher H., Hiu S. et al. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls. *Gastroenterology* 2022 Sep 20: S0016-5085(22)01060-5, doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054.

NAFLD (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE)

Šmíd V.

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

Nealkoholová tuková choroba jater (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) je nejčastější chronické jaterní onemocnění současnosti a bývá označováno za jaterní manifestaci metabolického syndromu. NAFLD začíná jako prostá steatóza. Ta byla dlouhé roky považována za benigní stav, zatímco progresí do fibrózy a pokročilého onemocnění jater souvisí s rozvojem zánětlivého stavu jaterního parenchymu – nealkoholové steatohepatitidy (NASH). Její prevalence u pacientů s NAFLD bývá odhadována až na 30 %, přičemž může dále progredovat za vzniku jaterní fibrózy s následnou progresí do jaterní cirhózy se všemi jejími závažnými komplikacemi. Se vzrůstající incidencí obezity a metabolického syndromu nabývá na svém významu také NAFLD, což vzhledem k neexistenci kauzální terapie představuje významný zdravotnický problém. NAFLD se stává celosvětově jednou z nejčastějších příčin cirhózy a indikací k transplantaci jater. Tito pacienti mají navíc zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Je zásadní identifikovat ty pacienty s NAFLD, kteří jsou v riziku progresí onemocnění, aby bylo možné zahájit včasnou terapii. V posledních letech zaznamenáváme překotný vývoj ultrazvukových vyšetřovacích metod, který podporuje trend zavádění minimálně či zcela neinvazivních vyšetřovacích metod v diagnostice interních chorob. Vzhledem k počtu pacientů s NAFLD je kladen velký důraz na rozvoj těchto metod i v oblasti hepatologie, konkrétně v diagnostice jaterní steatózy a fibrózy umožňující screening tohoto onemocnění i pravidelné sledování a monitoraci vývoje onemocnění v čase. Nejvíce rozšířenou a velmi dobře validovanou metodou v této oblasti je měření tuhosti jaterní tkáně pomocí elastografie umožňující staging jaterní fibrózy. Metody založené na hodnocení dorzální atenuace akustického signálu umožňují neinvazivní kvantifikaci jaterní steatózy a v poslední době se také objevují neinvazivní metody detekce nekroinflamatorních změn. Všechny tyto metody vedou ke změně zavedených diagnostických postupů a ve svém důsledku významně snižují nutnost provedení

jaterní biopsie. Jaterní elastografie se může dále uplatňovat v diagnostice ložiskových jaterních lézí, kvantifikaci portální hypertenze či v rámci hodnocení léčebného efektu. Jediným zcela účinným postupem v prevenci vzniku NAFLD je předcházení rizikovým faktorům vzniku metabolického syndromu, resp. redukce tělesné hmotnosti při již rozvinutém onemocnění. Samotná léčba pacientů s NAFLD vyžaduje těsnou spolupráci mezi lékaři mnoha dalších odborností. V současné době totiž nemáme k dispozici kauzální farmakologickou terapii NAFLD a její nalezení je jedním z hlavních výzkumných úkolů hepatologie v 21. století.

Léčba NAFLD by měla vždy zahrnovat režimová opatření vedoucí k redukci tělesné hmotnosti, která jsou ve své podstatě velmi efektivní. V klinické praxi však s jejich pomocí stanovených cílů dosáhne pouze zlomek pacientů. V současnosti se terapie NAFLD opírá o screening a léčbu komponent metabolického syndromu, potřeba je rovněž minimalizovat příjem alkoholu. Komplexní a multifaktoriální patofyziologie NAFLD významně znesnadňuje vývoj účinné farmakoterapie. Aktuální doporučené postupy zdůrazňují nutnost mezioborové spolupráce a komplexního přístupu k pacientům s tímto onemocněním. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu je vhodná terapie preparáty vedoucími k redukci hmotnosti (zejména SGLT2 inhibitory a agonisty GLP-1). K nejslibnějším preparátům v právě probíhajících klinických studiích patří semaglutid (GLP-1 agonista) a lanifibranor (PPAR $\alpha+\delta+\gamma$ agonista), u nichž v brzké době očekáváme výsledky fáze 3 klinických testů.

Podpořeno: AZV MZČR: NU23-01-00288 a ČR-RVO-VFN64165

POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (2. ČÁST)

LÉČBA PACIENTŮ S DEKOMPENZOVANOU CIRHÓZOU

Šperl J.

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Přechod z kompenzované asymptomatické cirhózy k dekompenzované cirhóze se nastává asi u 5 až 7 % pacientů s kompenzovanou cirhózou ročně. Dekompenzace znamená přechod cirhózy v systémové onemocnění s vysokým rizikem rozvoje multiorgánové dysfunkce. V této fázi se pacienti stávají vysoce náchylnými k bakteriálním infekcím kvůli imunitní poruše spojené s cirhózou zahrnující jak vrozenou, tak získanou imunitu. Pacienti s bakteriálními infekcemi jsou na druhou stranu v riziku vysoké morbiditě a mortality díky riziku rozvoje ACLF. Díky těmto skutečnostem představuje dekompenzace prognostický zlom, medián přežití klesá z více než 12 let u kompenzované cirhózy na přibližně dva roky u cirhózy dekompenzované.

V ideálním případě by strategie léčby pacientů s dekompenzovanou cirhózou měla být založena hlavně na prevenci progresu cirhózy (tj. zabránění prohlubování dekompenzace), než na léčbě již vzniklých komplikací. Konečná léčba dekompenzované cirhózy by měla být zaměřena především na patologické změny v játrech s cílem obnovit integritu jaterní architektury potlačením zánětu, regresí fibrózy, obnovit normální regulaci portálního a arteriálního oběhu a obnovit normální počet a funkci jaterních buněk. Bohužel taková léčba v současnosti neexistuje. Několik antifibrotických nebo

protizánětlivých léků se ukázalo nadějnými v experimentálních modelech chronických jaterních onemocnění, ale žádná taková léčba dosud nebyla uvedena do klinické praxe. Současná léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou zahrnuje tři odlišné přístupy. Prvním je etiologická léčba potlačující nebo zcela odstraňující základní příčinu chronické jaterní choroby, která vedla k cirhóze a k její dekompenzaci. Druhým přístupem je ovlivnění klíčových patogenetických mechanismů dekompenzace cirhózy za účelem zastavení nebo alespoň zpomalení prohlubování dekompenzace. Třetím přístupem je pak léčba komplikací jaterní cirhózy, která je již uniformní pro všechny pacienty bez ohledu na etiologii onemocnění jater.

Odstranění etiologického faktoru (faktorů) způsobujících poškození jater je důležitým postupem v léčbě cirhózy. Tento přístup je jednoznačně účinný v prevenci dekompenzace a zlepšení funkce i tuhosti jater u pacientů s kompenzovanou cirhózou. Výsledky u pacientů s dekompenzovanou cirhózou jsou však méně uspokojivé a pravděpodobně závisí na pokročilosti jaterního onemocnění v době odstranění etiologického faktoru jaterní cirhózy. Ačkoli u některých pacientů s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou je zanechání konzumace alkoholu spojeno s progresivní „rekompencí“ cirhózy a vynikajícím dlouhodobým výsledkem, u jiných pacientů alkoholická cirhóza progreduje navzdory zastavení příjmu alkoholu. Podobně u pacientů s cirhózou způsobenou infekcí virem hepatitidy B je léčba antivirotyky spojena se zlepšením jen u některých pacientů. Podobně léčba pacientů s dekompenzovanou cirhózou způsobenou infekcí virem hepatitidy C přímými antivirotyky je spojena s příznivými účinky na jaterní funkci a portální hypertenzi jen u některých pacientů, zlepšení nelze očekávat u pacientů s MELD skóre nad 18 v době léčby. Příznivé účinky etiologické léčby základního jaterního onemocnění u dekompenzované cirhózy jsou u dalších chronických chorob jater (cholestatických a metabolických) nedostatečně zdokumentované, snad s výjimkou autoimunitní hepatitidy.

V rámci ovlivnění patogenetických mechanismů dekompenzace cirhózy bylo hodnoceno několik strategií k prevenci progresu dekompenzace. Jedná se o ovlivnění abnormálního střevního mikrobiomu a bakteriální translokace do ascitu, ke zlepšení osy střevo-játra (1), zlepšení cirkulační dysfunkce (2), potlačení systémového zánětu (3) a snížení portální hypertenze (4). V retrospektivních studiích a malých prospektivních studiích bylo prokázáno, že podávání rifaximinu snižuje kromě jaterní encefalopatie i riziko rozvoje dalších komplikací cirhózy. Data z prospektivních randomizovaných dvojitě zaslepených studií však chybí. U pacientů s dekompenzovanou cirhózou snižuje léčba norfloxacinem riziko spontánní bakteriální peritonitidy a hepatorenálního syndromu, ale jeho dlouhodobé podávání je spojeno s rizikem infekce rezistentními bakteriemi. Dlouhodobé podávání albuminu pacientům s dekompenzovanou cirhózou a jeho účinnost ve smyslu zlepšení cirkulační a renální dysfunkce bylo zkoumáno ve dvou recentních randomizovaných kontrolovaných studiích, obě byly publikovány a přinesly protichůdné nálezy. Rozporné nálezy mohou souviset s různými dávkami albuminu a/nebo heterogenitou studované populace, proto jsou nutné další studie o ověření účinnosti dlouhodobého podávání albuminu u dekompenzované cirhózy. Nadějnými léky jsou statiny díky jejich pleotropním účinkům, kdy snižují portální hypertenzi a zlepšují přežití u pacientů s pokročilou cirhózou. Tyto příznivé účinky též vyžadují ověření v dalších studiích. Další potenciální terapeutickou strategií v prevenci dekompenzace může být podávání antikoagulantů. V další malé randomizované

a kontrolované studii byla 12měsíční kúra enoxaparinem bezpečná a účinná v prevenci trombózy portální žíly u pacientů s cirhózou a Child-Pugh skóre 7–10. Navíc se zdá, že enoxaparin oddaluje výskyt jaterní dekompenzace a zlepšuje přežití, což naznačuje, že trombóza portální žíly i dekompenzace mohou souviset se zhoršením portální hypertenze a následným progresivním poškozením střevní slizniční bariéry. Ze stejné perspektivy je třeba zvážit dvě další strategie. V roce 2010 se v randomizované kontrolované studii u pacientů s pokročilou cirhózou ukázalo, že léčba pentoxifylinem významně snížila riziko jaterních komplikací ve srovnání s placebem. Prevence komplikací, které zahrnovaly bakteriální infekce, renální selhání a jaterní encefalopatii, pravděpodobně souvisela s tím, že pentoxifylin zabraňuje střevní bakteriální translokaci a následnému zhoršování systémového zánětu. Další studie prokázaly, že léčba propranololem je nejen účinná ve snižování portální hypertenze a následného rizika krvácení z varixů, ale také při snižování rizika dalších komplikací cirhózy souvisejících s portální hypertenzí, jako je ascites, hepatorenální syndrom, spontánní bakteriální peritonitida a jaterní encefalopatie. Příznivé účinky propranololu se vyskytly u pacientů, kteří reagovali na léčbu propranololem výrazným snížením portálního tlaku, což dokládá souvislost mezi portálním tlakem a komplikacemi cirhózy. Nicméně v těchto studiích měla většina pacientů kompenzovanou cirhózu. Ověření účinnosti propranololu v prevenci dalších komplikací cirhózy je proto nutné i na skupině pacientů s dekompenzovanou cirhózou.

Na rozdíl od dosud nevyhraněných doporučení pro léčbu dekompenzované cirhózy ve smyslu ovlivnění základní jaterní choroby (etiologie) a ovlivnění patogenetických mechanismů a prohlubování dekompenzace cirhózy, jsou doporučení pro léčbu komplikací cirhózy velmi precizně zpracovaná a formulovaná, jejich popis ale již přesahuje rozsah tohoto abstraktu. Současné léčba komplikací jaterní cirhózy výrazně snížila hospitalizační a krátkodobou mortalitu, toto je asi nejlépe patrné u variceálního krvácení. Na druhou stranu stále platí, že každý pacient s dekompenzovanou cirhózou se závažnými komplikacemi má být zvažován jako kandidát transplantace jater.

Literatura:

European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460.

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217–231.

Bernardi M, Moreau R, Angelí P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63:1272–1284.

Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253–12609.

PREVENCE A LÉČBA KRVÁČIVÝCH A TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S CIRHÓZOU

Fraňková S.
IKEM, Praha

Pacienti s jaterní cirhózou mohou mít závažnou poruchu koagulace díky faktu, že játra jsou místem tvorby většiny koagulačních proteinů. Změny hemostázy zahrnují trombocytopenii společně s alterací funkce destiček, nízké koncentrace koagulačních i antikoagulačních proteinů v plazmě, a nízké koncentrace proteinů fibrinolytických. Navíc jsou obvykle zvýšeny koncentrace proteinů, které jsou produkovány endothelem (von Willebrandův faktor, vWF). Vzhledem k tomu, že pro- i antikoagulační mechanismy jsou ovlivněny současně, celková koagulační rovnováha je změněna pouze minimálně a hovoříme o konceptu tzv. rebalancované hemostázy. Tato rovnováha je však méně stabilní než u osob se zdravými játry a hemostatický profil u pacientů s cirhózou vykazuje významné hypo- i hyperkoagulační znaky, které mohou predisponovat jak ke krvácení, tak k trombóze. U pacientů s cirhózou se tak setkáváme s krvácivými i trombotickými komplikacemi, ale ne všechny z nich jsou následkem cirhózy. Některé z nich jsou u pacientů s cirhózou a pokročilou portální hypertenzí časté, jako je například variceální krvácení nebo trombóza portální žíly. Embolie plicnice, hluboká žilní trombóza a krvácení spojené s invazivními výkony jsou méně časté, mají však významný klinický dopad.

Pozorování, že pacienti s cirhózou krvácejí, spontánně či v průběhu invazivních zákroků, vedla dogmatu, že pacienti s cirhózou mají „získanou koagulační poruchu“. V současné době je koncept rebalancované hemostázy široce akceptován, přesto je obtížné smířit se s některými závažnými krvácivými komplikacemi. Variceální krvácení není závislé na poruše koagulace a rovněž pacienti, kteří jsou v okamžiku krvácení antikoagulováni, nemají horší přežití. I použití prohemostatických léků při variceálním krvácení na zástavu krvácení nemá vliv. Krvácení rovněž může nastat při invazivních procedurách jako následek mechanického poškození cévy.

Naopak koagulační rovnováha u cirhotika má i znaky hyperkoagulace, vedoucí ke komplikacím trombotickým. Jedná se zejména o nerovnováhu vWF/ADAMTS13, potencovanou nadprodukcí trombinu a hypofibrinolýzou.

Doporučení EASL z roku 2022 se zabývají prevencí a léčbou krvácení a trombotických komplikací u pacientů s cirhózou. Riziko procedurálního krvácení u pacientů s cirhózou je uvedeno v Tabulce 1.

U pacientů s cirhózou a abnormálními běžně vyšetřovanými laboratorními koagulačními parametry (INR, aPTT, trombocyty) není doporučeno podávat krevní deriváty za účelem dosažení normalizace těchto testů jako prevence krvácení.

Tradiční koagulační vyšetření (INR, aPTT, trombocyty) nedokáží předpovědět riziko postprocedurálního krvácení u pacientů s cirhózou, ale mohou, v případě, že krvácení nastane, být vodítkem, jak závažná preexistující koagulační porucha je a jak ji správně léčit.

Tabulka 1: Riziko procedurálního krvácení u pacientů s cirhózou.

Výkon	Riziko krvácení (%)
Nízké riziko krvácení (< 1,5 %)	
Paracentéza	0–0,2
Thorakocentéza	0
Jícnové echokardiografie	0
Perkutánní biopsie jater	0,06–0,69
Vysoké riziko krvácení (> 1,5 %)	
ERCP s papilosfinkterotomií	3,5
ERCP s balónkovou dilatací	1,9
Endoskopická ligace varixů jícnu	7,9 bezprostředně 1,2 odloženě
Extrakce zubů	6,3 při výkonu 6,3 pooperačně

V případech, že pacient s cirhózou podstupuje invazivní výkon, při němž je riziko krvácení nízké (např. punkce ascitu), není třeba koagulační vyšetření rutinně provádět. U výkonu s rizikem krvácení vysokým může být vhodné vyšetření počtu trombocytů. U pacientů s cirhózou, kteří podstupují invazivní výkon a mají prodloužené INR, není indikováno podání čerstvě zmražené plazmy ani koncentrátů koagulačních faktorů za účelem snížení rizika krvácivých komplikací.

U pacientů s trombocytopenií při jaterní cirhóze nejsou v současné době k dispozici jasná data, zda infuze trombocytů nebo podání agonistů trombopoetického receptoru (TPO-R) dokáží snížit riziko krvácení při invazivním výkonu. Infuze trombocytů nebo podání agonistů TPO-R není doporučena při hodnotě trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ nebo v případě, že krvácení může být lokálně ošetřeno. U pacientů, kteří podstupují výkon s vysokým rizikem krvácivých komplikací a nemožností lokální hemostázy s hodnotou trombocytů $20–50 \times 10^9/l$, infuze destiček a TPO-R nemají být podávány rutinně, ale mohou být zváženy individuálně, na základě dalších okolností. Infuze destiček a podání TPO-R mají být zváženy u pacientů, jenž podstupují výkon s vysokým rizikem krvácení, bez možnosti lokální hemostázy, a hodnota trombocytů je nižší než $20 \times 10^9/l$.

Preventivní podání koncentráту fibrinogenu za účelem snížení rizika krvácení není u pacientů s cirhózou doporučeno. Podání antifibrinolytických léků, jako je například kyselina tranexamová, není doporučeno za účelem snížení rizika krvácivých komplikací.

U pacientů s cirhózou, u kterých je zjištěna anémie, má být anémie léčena dle etiologie, podáním železa, kyseliny listové a vitaminů B6 a B12, zejména v případě, že je v plánu invazivní výkon s rizikem krvácení. V případě, že u anemického pacienta již k invazivnímu výkonu dojde, transfuze erytrocytů nemá být podávána preventivně.

U pacientů s cirhózou jater, kteří postupují preventivní endoskopickou ligací varixů jícnu, nemají být podávány transfuze krevních derivátů nebo koncentráty koagulačních faktorů za účelem snížení rizika krvácení. Pokud pacient užívá antiagregační nebo antikoagulační léčbu, má být tato před invazivním výkonem přerušena podle stejných doporučení, jako pro ostatní pacienty bez cirhózy. Invazivní výkony, jako je jaterní biopsie nebo zavedení centrálního žilního katetru, má být prováděno pod sonografickou kontrolou. Pacient má být po provedení invazivního výkonu za účelem odhalení krvácivých komplikací sledován standardně, jako ostatní pacienti bez jaterní cirhózy.

U pacientů, kteří krvácejí z varixů jícnu nebo jiného zdroje při portální hypertenzi, je indikováno podání vazoaktivní medikace (terlipresin, somatostatin), zásadní je časná endoskopická léčba. Ovlivnění koagulačních abnormalit podáním čerstvě zmražené plazmy, koncentráty koagulačních faktorů, infuze trombocytů nebo kyseliny tranexamové není indikováno. V případě nevarikózního krvácení do trávícího traktu má být zdroj krvácení ošetřen lokálně endoskopicky nebo metodami intervenční radiologie, podání čerstvě zmražené plazmy, koncentráty koagulačních faktorů, infuze trombocytů nebo kyseliny tranexamové není doporučeno.

U pacientů s cirhózou je riziko plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy srovnatelné s obecnou populací. Skóre predikující riziko trombózy (např. Padua Prediction Score) mohou být použita i u pacientů s cirhózou, rutinní provádění viskoelastických testů není doporučeno. Profylaktické použití nízkomolekulárních heparinů je možné díky jejich příznivému bezpečnostnímu profilu, ale účinnost není jasná. U pacientů s cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh A a B je možné rovněž bezpečné profylaktické podání NOAC.

Použití antagonistů vitamínu K k léčbě hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie je otazné u pacientů s vyšším INR, neboť cílová terapeutická hodnota INR není známa. Lékem volby jsou proto u pacientů funkční klasifikace Child-Pugh B a C nízkomolekulární hepariny. Použití NOAC je bezpečné v léčbě plicní embolie a hluboké žilní trombózy u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou. U pacientů s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh B mají být NOAC podávána s opatrností, stejně tak u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min. Podání NOAC u nemocných s jaterní cirhózou funkční klasifikace Child-Pugh C není doporučeno.

Reference:

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2022 May;76(5):1151-1184.

Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2022 Jun;76(6):1291-1305.

JATERNÍ ENCEFALOPATIE

Brůha R.

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

Jaterní encefalopatie (JE) je definována jako dysfunkce centrálního nervového systému (CNS) způsobená jaterní insuficiencí a/nebo portosystémovými zkraty a manifestující se širokou škálou neurologických a psychiatrických abnormit od klinicky nerozpoznatelných změn až po hluboké bezvědomí. JE komplikuje buď pokročilou jaterní chorobu (cirhózu) nebo akutní jaterní selhání.

JE se klasifikuje dle závažnosti klinických projevů na klinicky zjevnou a skrytou, dle časového průběhu na epizodickou, rekurující či perzistující a dle etiologie na JE nesouvisející se zevními faktory, a naopak vyvolanou zevním faktorem. Takovým zevním faktorem může být krvácení do GIT, dehydratace, infekce, hyponatrémie, zácpa, užívání benzodiazepinů, TIPS, akutní jaterní selhání v terénu chronické choroby aj.

Z pohledu etiologie je v poslední době zdůrazňován synergický vliv hyperamonémie a systémového zánětu. Hyperamonémie není důsledkem jen zvýšené produkce amoniaku ve střevě, jaterní dysfunkce a portosystémových zkratů, ale přispívají k ní i omezené možnosti metabolizovat amoniak v kosterních svalech (JE se objevuje především u pacientů se sarkopénií). K systémovému zánětu u pacientů s pokročilou cirhózou přispívá významnou měrou střevní dysbióza.

Diagnóza jaterní encefalopatie je klinická a laboratorní. Zjevnou JE lze diagnostikovat při klinickém vyšetření a její hodnocení je dobře standardizováno. Mírné formy JE se projeví pouze abnormitami v psychometrických testech, které jsou zaměřeny na pozornost, krátkodobou paměť, psychomotorické tempo a vizuální orientaci v prostoru. Diagnóza skryté JE není nijak standardizována.

Mezi klinické projevy JE patří široké spektrum nespecifických neurologických a psychiatrických změn – od těžko rozeznatelných změn chování až po hluboké kóma. Mohou se objevit změny chování jako je apatie, vznětlivost, ztráta zábran, poruchy spánku spojené se spavostí přes den. Následně dezorientace časem i místem, nepřiměřené reakce na podněty, zmatenost spojená s agitací či naopak somnolencí, stupor a kóma. Typickým projevem klinicky zjevné encefalopatie je asterix – flapping tremor“, dalším příznakem může být „foetor hepaticus“. Nejčastěji používané klinické hodnocení stavu pacienta je založeno na klasifikaci rozlišující čtyři stadia jaterní encefalopatie a stadium 0 (tzv. West Haven kritéria). Nejjednodušším psychometrický testem je test spojování čísel (NCT). Vhodnou metodou pro diagnostiku skryté JE je vyšetření tzv. Critical flicker frequency

Přítomnost JE bez jasných vyvolávajících zevních faktorů je vždy známkou dekompenzace pokročilé jaterní cirhózy a měla vyvolat úvahu o možnosti řešení základního onemocnění transplantací jater. Jinak je léčba symptomatická a spočívá v eliminaci případných vyvolávajících faktorů, podávání nestravitelných disacharidů (laktulóza, laktitol) či nevstřebatelných antibiotik (rifaximin). Restrikce bílkovin není vhodným řešením.

V literatuře sice neexistuje kvalitní randomizovaná studie, která by efekt laktulózy/laktitolu prokázala, nicméně klinické zkušenosti, většina doporučení odborných společností i nízká cena preparátů s laktulózou vedou k jejich širokému využití jako léku první volby. Nedostatečný léčebný efekt laktulózy by měl vyústit v pátrání po nepoznaných vyvolávajících faktorech JE či jiné příčině poruchy vědomí. Podobného

účinku jako podáváním nestravitelných disacharidů lze dosáhnout ovlivněním střevní bakteriální mikroflóry antibiotiky. Lékem volby při výběru antibiotické léčby je nevstřebatelný rifaximin v dávce 1200 mg/den. Někteří autoři dávají v dnešní době dokonce přednost rifaximinu před laktulózou. Z posledních metaanalýz vyplývá, že v léčbě refrakterní encefalopatie je účinná kombinace nestravitelných disacharidů a rifaximinu. Bylo prokázáno, že rifaximin je účinný v prevenci rekurující JE a lze ho též využít v léčbě skryté JE.

Využití jiných léčebných postupů (větvené aminokyseliny -BCAA, L-ornithin-L-aspartát, Na-benzoát, flumazenil, probiotika, ovlivnění střevní mikrobioty) může být rezervováno pro individuální situace a klinické studie.

Přítomnost jaterní encefalopatie znamená vždy závažný prognostický faktor ve vývoji jaterní cirhózy. Při akutním jaterním selhání je tíže JE jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů, a tím i součástí indikačních schémat k transplantaci jater. U pacientů s cirhózou se roční přežití od první epizody zjevné JE pohybuje mezi 35 - 45 % a tříleté přežití nedosahuje ani 25 %.

Závěr:

- Jaterní encefalopatie provází jak chronické, tak akutní jaterní onemocnění (jaterní cirhóza, akutní jaterní selhání) a je významným prognostickým parametrem.
- Základní rozdělení je na klinicky zjevnou JE a skrytou JE. I skrytá encefalopatie je spjata se zhoršenou kvalitou života.
- Diagnóza je v běžné praxi založena na klinickém vyšetření a jednoduchých psychometrických testech využívající tužku a papír.
- Základním léčebným opatřením při jaterní encefalopatii je podávání nestravitelných disacharidů či rifaximinu. Vždy je třeba pátrat po případných vyvolávajících faktorech a pokusit se o jejich eliminaci.
- Omezování příjmu bílkovin v léčbě jaterní encefalopatie není vhodné.

Literatura

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol 2022;77(3): 807-824.

Podpořeno: AZV MZČR: NU23-01-00288

POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (3. ČÁST)

HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA: 2022 EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

*Jirsa M.
IKEM, Praha*

Hemochromatóza je charakterizována zvýšenou saturací transferinu (TSAT) a progresivním hromaděním železa v organismu, zejména v játrech. Časná diagnóza a léčba opakovanými flebotomiemi může zabránit rozvoji cirhózy, hepatocelulárního karcinomu, diabetu, arropatie a dalších komplikací. U homozygotů pro p.Cys282Tyr v genu HFE je k diagnóze postačující biochemický průkaz přetížení železem (TSAT >45% a feritin >200 µg/L u žen a TSAT >50% a feritin >300 µg/L u mužů a žen v menopauze). U nemocných s jinými genotypy HFE, zvýšenou TSAT a hladinou feritinu vyžaduje diagnóza průkaz zvýšeného množství železa v játrech buď pomocí magnetické rezonance nebo v biopsi. Stupeň jaterní fibrózy a poškození dalších orgánů je třeba důkladně zhodnotit, neboť závažnost orgánového poškození ovlivní postup léčby. Nemocní s pokročilou jaterní fibrózou musejí být zařazeni do programu skríníngu hepatocelulárního karcinomu. Cílovým ukazatelem flebotomické léčby je dosažení hladiny feritinu <50 µg/l v indukční fázi léčby a její udržování na hodnotách <100 µg/l v udržovací fázi léčby.

CYSTICKÉ JATERNÍ LÉZE

*Trunečka P.
IKEM, Praha*

Pomineme-li steatózu, jsou cystické jaterní leze nejběžnějším patologickým nálezem zjišťovaným při zobrazování jater. Mohou být solitární nebo vícečetné, je-li jejich počet vyšší než 10, mluvíme o polycystóze. Jedná se o útvary většinou okrouhlého tvaru vyplněné tekutinou. Většina z nich vzniká poruchou vývoje zárodečného duktálního plátu, ze kterého se vytvářejí žlučovody. Oddělené části plátu pak vedou ke vzniku patologických struktur cystických s biliární výstelkou, nebo solidních (biliární hamartomy). Klasicky se tyto leze řadily mezi fibrocystická dysplastická jaterní onemocnění, nověji se řadí mezi ciliopatie.

Nejčastější jsou prosté jaterní cysty, vyskytují se u 2-18% populace, jsou častější u žen a s věkem se zvětšují. Mají tenkou výstelku, hladké stěny, homogenní obsah. K diagnóze stačí ultrazvukové vyšetření, v pochybnostech MR jater vede k definitivní diagnóze. Jsou zcela benigní a většinou asymptomatické, mohou ale nabývat velkých rozměrů a působit tlakové obtíže, případně i utlačovat duté struktury jater. Velmi vzácně se mohou komplikovat krvácením do cysty, rupturou či infekcí. Asymptomatické cysty není třeba sledovat ani léčit.

Mnohočetné jaterní cysty (polycystická choroba jater, PLD) se vyskytují při ADPKD

(autozomálně dominantní polycystóze ledvin). Jedná se o monogenní onemocnění v 80% případů spojené s geny PKD1 nebo PKD2 (polycystin 1 a 2), genových aberací ale bylo popsáno více a jejich korelace se specifickým fenotypem není výrazná. Onemocnění může vést k selhání ledvin, současná polycystóza jater je pravidelnou extrarenální manifestací a může i klinickému obrazu dominovat, tj. vést k manifestaci onemocnění ještě před vznikem renální insuficience. K poruchám jaterních funkcí většinou nedochází. Ostatní polycystická onemocnění jater ať již v rámci autozomálně recesivní ARPKD (autozomálně recesivní polycystózy ledvin) či izolovaně při ADPLD (autozomálně dominantní polycystické chorobě jater) mají genetický podklad ještě komplikovanější. Autozomálně recesivní formy se manifestují často již v raném dětském věku a mívají těžší průběh.

Ke klinická manifestace dochází většinou okolo 40. roku věku, častěji u žen. Hlavním příznakem je vyklenování břicha, často asymetrické, abdominální dyskomfort, bolesti v dolní části hrudníku nebo zad, pocit plnosti po jídle, případně obstipace a omezení hybnosti (vážně předklon, někdy i sed). Obtíže mohou vést k poruchám příjmu potravy, ztrátě aktivní tělesné hmoty, sarkopenii a ztrátě výkonnosti. Objem jater se zvětšuje přibližně o 1,8% ročně, rychleji u žen ve fertilním věku (až o 4,8%). Růst je pozitivně ovlivněn estrogény, které by neměly být ženám s PCLD podávány. Cysty se mohou komplikovat krvácením, perforací, infekcí, vzácně portální hypertensí při útlaku cévních struktur cystami. Spontánní komplikace jsou celkem vzácné.

Léčba závisí na rozsahu postižení a lokalizaci cyst (resp. velikosti nepostiženého jaterního parenchymu). Provádí se pouze u symptomatických pacientů. V úvahu připadají intervence vedoucí ke zmenšení dominantních cyst (aspirace a skleroterapie, laparoskopická marsupializace cysty při jejím umístění blízko povrchu jater, případně resekce postižené části jater). Resekce je krajním řešením s významnou mortalitou. Hemoragie do cysty dává obraz komplikované cysty se specifickým nálezem při sonografickém i MR vyšetření, ustává většinou spontánně (pozor na antikoagulační, antiagregační léčbu). Infekce cyst může být problematická i diagnosticky. Je třeba ji léčit agresivně a dlouhodobě, často s využitím metod intervenční radiologie podobně jako u abscesů jater.

V medikamentosní léčbě PCLD se uplatňují analoga somatostatinu, která vedou ke zpomalení růstu jaterních cyst, jiná medikamentosní terapie není dle doporučení EASL indikována. Transplantace jater je vyhrazena pro případy recidivující infekce cyst a tzv. mechanický syndrom, kdy velikost jater výrazně interferuje s běžnými úkony každodenního života (lze objektivizovat dotazníkem kvality života specifickým pro PLD). Vlastní transplantace bývá často kombinovaná s transplantací ledviny, neboť se může jednat o pacienty v pokročilé fázi renálního selhání, případně již hemodialyzované. Vlastní transplantace je náročná technicky pro velikost jater, dlouhodobé přežívání po transplantaci je ale výborné.

Biliární hamartomy (Von Meyenburg komplex) jsou relativně častým nálezem s maximem výskytu v 6. a 7. deceniu, které se vyskytují samostatně nebo s jinými prvky fibrocystické nemoci. Několik milimetrů velká ložiska jsou tvořena fibrosním stromatem, často s drobnou centrální dutinou tvořenou dilatací drobných žlučových cest. Mohou být výrazným nálezem na zobrazovacích metodách, při sonografickém vyšetření mohou připomínat drobnoložiskový nádorový rozsev, při MR vyšetření ale

mají typický obraz. Jejich význam je pouze diferenciálně diagnostický.

Mucinosní cystické neoplázie jsou vzácnou lézí dříve popisovanou jako biliární cystadenom nebo b. cystadenokarcinom. Jedná se o cystickou lezi nekomunikující s biliárním stromem s mucin-produkující výstelkou a stromatem připomínajícím hypercelulární ovariální tkáň. Vyskytují se nejčastěji u žen středního věku, dosahují značných rozměrů a projevují se tlakovými symptomy. Vyskytují se častěji v levém laloku jater, cysty mohou být uni- i multilokulární, mohou být septované. Stěna cysty může obsahovat kalcifikace a může mít až nodulární charakter, což je považována za projev malignity. Nález je indikován k resekční terapii, která má být radikální.

Caroliho nemoc, Caroliho syndrom a kongenitální jaterní fibróza. Jedná se o vzácná jaterní onemocnění rovněž vycházející z poruch vývoje duktálního plátu. V případě Caroliho nemoci dochází k mnohočetnému postižení nitrojaterního žlučového stromu vakovitou dilatací, okolní parenchym může být intaktní. V případě Caroliho syndromu je přítomna i jaterní fibróza s možnými projevy portální hypertenze a bývá přítomno postižení ledvin. V obou případech může docházet k cholestáze, cholangitidám, tvorbě nitrojaterní cholelitiázy. Onemocnění může dlouho probíhat asymptomaticky, po manifestaci však většinou progreduje a ohrožuje pacienta biliární obstrukcí a septickými komplikacemi při recidivujících cholangitidách. Je spojováno s vyšším výskytem cholangiocelulárního karcinomu (7%) proti běžné populaci. Radikální léčba může spočívat v resekci postiženého laloku jater, jedná-li se o jednostranné postižení. Většinou ale připadá v úvahu jen hepatectomie a transplantace jater. Přítomnost cholangiocelulárního karcinomu (nad 2 cm) je považována za kontraindikaci transplantace. Konservativní léčba je zaměřena na léčbu cholestázy a příznaků portální hypertenze, jsou-li vyvinuty.

Obraz jaterních cyst mohou mít další jednotky, např. abscesy jater, peribiliární cysty, metastázy cystických nádorů, parazitární cysty a další. Tyto jednotky mají samostatnou problematiku a nejsou předmětem nově publikovaného klinického doporučení EASL.

Literatura:

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases.

J Hepatol. 2022 Oct;77(4):1083-1108.

Mirza H, Besse W, Somlo S, Weinreb J, Kenney B, Jain D. An update on ductal plate malformations and fibropolycystic diseases of the liver. Hum Pathol. 2023 Feb;132:102-113.

Olaizola P, Rodrigues PM, Caballero-Camino FJ, Izquierdo-Sanchez L, Aspichueta P, Bujanda L, Larusso NF, Drenth JPH, Perugorria MJ, Banales JM. Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;19(9):585-604

Chenin M, Paisant A, Lebigot J, Bazeries P, Debbi K, Ronot M, Laurent V, Aubé C. Cystic liver lesions: a pictorial review. Insights Imaging. 2022 Jul 15;13(1):116. doi: 10.1186/s13244-022-01242-3.

HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

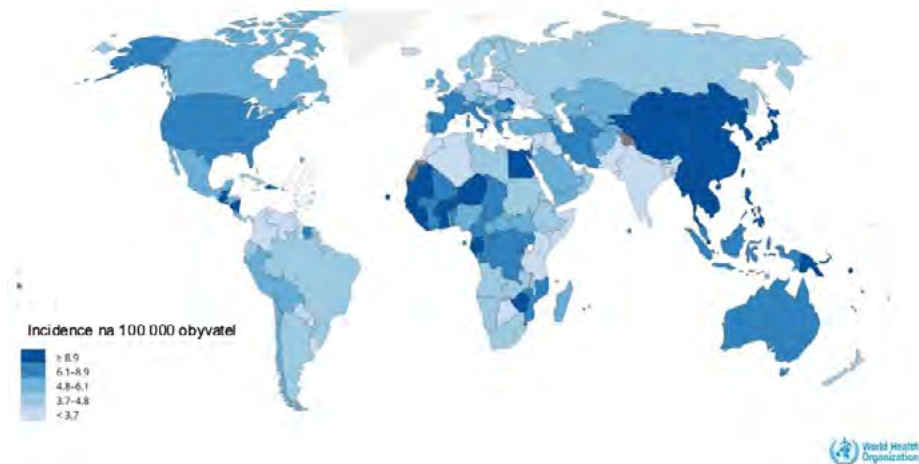
Urbánek P.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je i ve 3. desetiletí 21. století jedním z nejčastějších nádorových onemocnění. Podle údajů Globocan bylo v roce 2020 hlášeno 905 677 nově diagnostikovaných případů HCC, což představovalo necelých 5 % (6. místo) všech nádorových onemocnění v daném roce. Při hodnocení roční úmrtnosti zabírá HCC místo 3., byl příčinou úmrtí v 8,3 % ze všech úmrtí na nádorová onemocnění.

Epidemiologie a rizikové faktory vzniku HCC: Incidence HCC se významně liší v různých oblastech světa. Obrázek 1 ukazuje srovnání incidence HCC v různých státech světa. Nejvyšší incidence je v Mongolsku, Číně a zemích jihovýchodní Asie. Světovým rekordem je incidence v Mongolsku, kde dosahuje v posledních letech kolem 85 případů na 100 000 obyvatel. O špatné prognóze onemocnění svědčí tzv. mortalitní index, který se ve většině zemí blíží číslu 1,0. Odrazem této neradostné skutečnosti ve světě je i prakticky identické číslo incidence a roční počet úmrtí (906 tis vs. 830 tis). Všechny tyto skutečnosti platí i v ČR, viz Obrázek 2.

Obrázek 1. Incidence hepatocelulárního karcinomu.

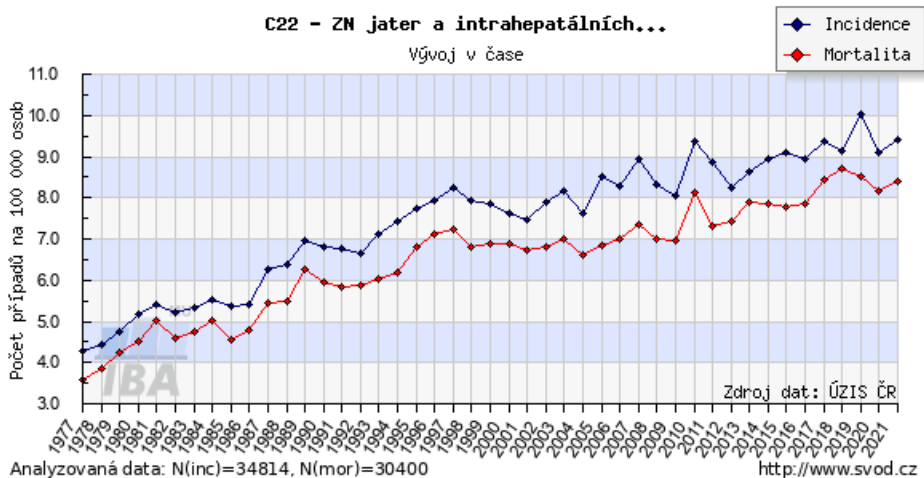


Maximum výskytu HCC je ve věkové skupině 60 – 70 let, postižení jsou významně častěji muži než ženy, přibližně 2:1. Jedinou výjimkou v tomto ohledu je alkoholová nemoc jater, kdy jsou ženy postiženy častěji než muži.

Vysvětlení velkých rozdílů v incidenci HCC je třeba hledat v prokazatelné expozici různých kauzálním faktorům vzniku HCC. Více než 90 % případů HCC je spojeno s chronickým jaterním onemocněním. Ve světovém měřítku se jedná samozřejmě

především o asociaci s infekcí virem hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV), abusem alkoholu, nealkoholovou tukovou nemocí jater (NAFLD), nealkoholovou steatohepatidou (NASH). Z dalších onemocnění je za rizikové faktory vzniku HCC považován např. diabetes mellitus 2. typu nebo obezita. Ze vzácných jaterních onemocnění je třeba zmínit především HFE hereditární hemochromatózu. Kumulace několika jmenovaných onemocnění pak riziko HCC významně navyšuje. V západním světě v důsledku univerzální vakcinace VHB a úspěšné léčby HCV významně klesá počet případů asociovaných s těmito onemocněními, naopak významně naůstává počet případů asociovaných s hlavním hepatologickým problémem současnosti, kterým je zcela nepochybně NAFLD/NASH. 20–30 % NAFLD/NASH asociovaných HCC vzniká u nemocných bez jaterní cirhózy. Bohužel, dosud neexistují prospektivní studie, které by umožnily definovat individuální riziko HCC u této velmi početné skupiny osob. Zdá se, že podobně jako u osob s abusem alkoholu by určitou rizikovou roli mohly hrát varianty v genech PNPLA3 (rs738409), TM6SF2 (rs58512926) a HSD17B13. Jediným zevním, který prokazatelně snižuje riziko vzniku HCC, je pití minimálně 2 šálků kávy denně.

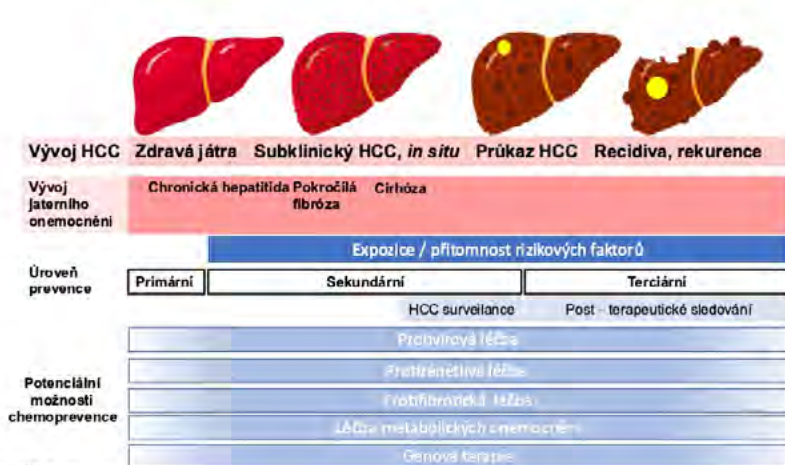
Obrázek 2. Incidence a mortalita HCC v České republice.



Screening a prevence HCC: HCC je v naprosté většině případů asociovan s chronickým jaterním onemocněním. Proto všechna opatření a postupy, které snižují riziko rozvoje jaterního onemocnění jsou metodami primární prevence HCC (Obrázek 3). V širším pohledu sem patří tedy všechna opatření, která vedou ke snížení dostupnosti alkoholu v západní kultuře, podobně lze chápat i všechny snahy o úpravu životního stylu populace za účelem snížení počtu osob obézních, osob s NAFLD/NASH atp. Nicméně jediným typickým „medicinským“ postupem, u kterého byl dosud kalkulován účinek na snížení incidence HCC, bylo zavedení vakcinace proti virové hepatitidě B na Taiwanu počátkem 80. let minulého století. Vakcinace vedla ve skupině osob do 30. roku věku k redukci incidence HCC na 1/3 proti okamžiku zahájení programu. Dosud nejsou jednoznačné důkazy pro jasné doporučení nějakého léčiva jako specifického chemopreventiva, které by snižovalo riziko vzniku HCC. V literatuře lze nalézt omezené důkazy pro

použití kyseliny acetylosalicylové, metforminu nebo statinů. Jako další metody sekundární prevence HCC však můžeme chápat veškerou kauzální léčbu příslušného jaterního onemocnění, např. protivirovou léčbu HBV, HCV nebo léčbu metabolických jaterních onemocnění. Klíčovým opatřením sekundární prevence se ale jeví screening, přesněji surveillance, uplatňovaná u příslušníků určité cílové populace. A právě ve vymezení cílové populace je největší problém. Mezinárodní doporučení v této otázce doporučují vyšetření osob s jaterní cirhózou a dominantní ultrasonografií v 6ti měsíčních intervalech. Některá z nich ještě doplňují k sonografii stanovení sérové koncentrace alfa-fetoproteinu. Obě tato doporučení se opírají o jedinou randomizovanou čínskou studii publikovanou v roce 2004.

Obrázek 3. Možnosti prevence rozvoje HCC podle EASL 2018.



Fujisawa N, et al. J Hepatol 2018;68:526-40
EASL CPG HCC. J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.025

Diagnóza: Diagnózu HCC v jaterní cirhóze lze stanovit použitím zobrazovacích technik nebo pomocí cílené jaterní biopsie. Použit lze CT i MRI, typickým rysem svědčícím pro HCC je syćení ložiska v časně arteriální fázi a naopak vymývání v pozdních fázích vyšetření. Ne všechna ložiska charakteru HCC se však za všech okolností chovají takto specificky, proto se do běžné praxe posledních letch zavádí několik systémů snažících se pomoci v obtížných či netypických případech. Tím nejužívanějším je pravděpodobně skóre LI-RADS. Jaterní biopsie byla ještě nedávno používána pouze v případech, kdy nebylo možné diagnózu uzavřít pomocí zobrazovacích technik nebo v případech HCC mimo jaterní cirhózu. V posledních letech nastává jakási renesance histologického hodnocení HCC, protože se významně rozšřřují možnosti chemoterapie a histologické hodnocení s analýzou nejrůznějších parametrů se pomalu stává nástrojem určujícím ideální terapii.

Terapie: Terapeutický algoritmus se podle platných mezinárodních doporučení stále řřřdí klasifikací BCLC (The Barcelona Clinic of Liver Cancer), která rozděluje HCC do 5 klinických stadií. I nadále také platí dogma, že jedinou variantou mající potenciálně

kurativní efekt jsou metody chirurgické a za určitých, velmi přesně definovaných podmínek i radiofrekvenční ablace. Všechny ostatní metody lokální destrukce nádoru a systémová chemoterapie jsou metody paliativní, život prodlužující, avšak nezachraňující.

Závěr: Epidemiologie HCC se v posledních letech významně mění, dominantní skupinou se stává HCC asociovaný především s NAFLD/NASH, obezitou a diabetem 2. typu. Počet osob trpících těmito „civilizačními“ chorobami je alarmující a nutí k dalšímu výzkumu vedoucímu k postupům snižujícím riziko HCC v této velmi rizikové skupině. Velkou nadějí do budoucna se v současné době jeví pokrok na poli cílené protinádorové léčby.

Literatura

Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2021; 71:209-249.

Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182–88.

Singal AG, El-Serag HB. Rational HCC screening approaches for patients with NAFLD. *J Hepatol* 2022; 76: 195–201.

Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, et al. Molecular predictors of revention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. *Gut* 2019; 68: 1065–75.

Labgaa I, Villacorta-Martin C, D'Avola D, et al. A pilot study of ultra-deep targeted sequencing of plasma DNA identifies driver mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2018; 37: 3740–52.

II. PROGRAMOVÝ BLOK

EPIDEMIOLOGICKÉ A KLINICKÉ CHARAKTERISTIKY HEPATITIDY E V EVROPĚ A V ČR

Mihalčín M.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

Úvod: Infekce virem hepatitidy E (HEV) jsou v posledních přibližně 15 letech popisovány stále častěji ve většině evropských zemí. V zemích EU není jednotný systém hlášení nových infekcí. Většina hlášených případů pochází z Francie, Německa a Velké Británie, ale také z ČR a Itálie. V zemích s absencí surveillance programů nejsou hlášeny žádné případy, lze ale předpokládat výskyt viru v celé Evropě.

Metodika: Ke srovnání epidemiologických a klinických charakteristik pacientů v EU a v ČR byla použita evropská data kolektivu autorů z roku 2015 (1) a největší soubor pacientů s hepatitidou E (HE) v ČR, sledovaných ve FN Brno v letech 2012-2022 (2).

Epidemiologie: Epidemiologické charakteristiky se v ČR významně neodchyľují od

EU. Nejčastěji diagnostikovanou skupinou jsou starší muži, bez recentní cestovatelské anamnézy, infikováni genotypem HEV-3. Byla pozorována vysoká podobnost mezi analyzovanými sekvencemi HEV od pacientů a od zvířat, což svědčí pro zoonotický přenos infekce. Interhumánní přenos ani přenos krevními deriváty nebyl v ČR pozorován.

Klinický průběh: Typický klinický ani laboratorní průběh manifestovaných případů HE se významně neliší od jiných virových hepatitid, ani od případů HE v jiných zemích EU. Téměř ve třetině případů vedly k určení diagnózy HE nespecifické gastrointestinální symptomy. Ikterus byl pozorován jen u 35,6 % pacientů se symptomatickou nákazou. Výskyt ikteru byl jediným symptomem s častějším výskytem u mužů (29 % vs. 6 %, $p < 0,001$). Nejvyšší dosažené sérové aktivity aminotransferáz a koncentrace bilirubinu vykazovaly s narůstajícím věkem vzestupný trend u mužů a sestupný trend u žen. Délka hospitalizace ale nebyla významně ovlivněná věkem u mužů ani u žen.

Ve srovnání s jinými virovými hepatitidami bývá u HE popisován častější výskyt extrahepatálních, zejména neurologických, projevů. V souboru FN Brno byl záchyt neurologických symptomů u 5,5 % pacientů. U imunokompromitovaných pacientů existuje navíc riziko chronické HE. U většiny z nich je po odeznění akutní fáze infekce bezpříznaková a může vést k rozvoji jaterní cirhózy i selhání jater.

Závěr: Možnost infekce virem HEV představuje riziko zejména pro velkou skupinu pacientů s alkoholickým postižením jater a chronicky imunosuprimované pacienty po orgánových transplantacích. Akutní HE ve většině případů nevyžaduje protivirovou léčbu. U pacientů s preexistujícím onemocněním jater lze uvažovat o medikamentózním ovlivnění průběhu nemoci ribavirinem ještě před rozvojem selhání funkce jater. O jeho nasazení lze uvažovat také u pacientů se závažným extrahepatálním projevem HE a u chronických hepatitid, nereagujících na snížení úrovně imunosuprese. (3,4)

1. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol.* 2016 Sep;82:9-16.
2. Mihalčín M, Husová L, Vašíčková P, et al. Hepatitis E - epidemiology and clinical course in the largest cohort in the Czech Republic. *Archives of Medical Science.* Poland: Termedia Publishing House, 2022, roč. 18, č. 5, s. 1395-1398.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* červen 2018;68(6):1256–71.
4. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, et al. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med.* 24. leden 2020;9(2)

HEPATITIDA C TŘIKRÁT JINAK

*Holínka M., Pítová V., Šperl J., Honsová E., Zubatá I., Krátká K., Fraňková S.
IKEM, FNKV, Aeskulab, Praha*

Úvod: Celosvětově je virem hepatitidy C (HCV) infikováno asi 71 milionů lidí. Chronická hepatitida C je významnou příčinou zejména jaterní morbidity a mortality, nicméně HCV je virem, který je ze všech virů nejčastěji zodpovědný za extrahepatální příznaky. Ty mají až dvě třetiny infikovaných osob, i když většina z nich nemá žádné klinické

obtíže. Kazuistika prezentuje případ nemocné s extrahepatální manifestací HCV, která zůstala dlouho nediodagnostikována.

Popis případu: První obtíže 48leté ženy, po interní stránce dosud zdravé, se projeví v roce 2018 výsevem vaskulitických eflorescencí na dolních končetinách. Následně se v roce 2019 přidaly občasné otoky dolních končetin a arteriální hypertenze. V roce 2020, pro špatně kontrolovanou arteriální hypertenzi, poprvé navštívila odborného lékaře, tehdy nefrologa. Následně z důvodu hematurie a progresí proteinurie až na 3,5 g/den podstoupila pacientka biopsii ledviny se závěrem, že se jedná o membranoproliferativní glomerulonefritidu. Z elektroforózy sérových bílkovin bylo vyjádřeno podezření na monoklonální gamapatií, proto byla pacientka referována na hematologii, kde byla stanovena diagnóza B-Non-Hodginského CD20+ lymfomu. Teprve v rámci hematologického vyšetření byly vyšetřeny anti-HCV protilátky a HCV RNA a stanovena diagnóza HCV infekce, zhruba 4 roky od počátku příznaků. Pacientka byla odeslána do IKEM k léčbě HCV jako kauzální léčby onemocnění, včetně extrahepatálních příznaků. Tuhost jater odpovídala střednímu stupni fibrózy (8,5 kPa), pacientka byla infikována genotypem HCV 1b. V lednu 2022 jsme u pacientky zahájili léčbu kombinací sofosbuviru a velpatasviru, která trvala 12 týdnů a nebyla provázena nežádoucími účinky. Pacientka dosáhla setrvalé virologické odpovědi, která byla konstatována v červenci 2022. Po léčbě došlo k vymizení proteinurie i vymizení výsevů vaskulitidy. Hematologický nález příznivý nebyl, proto pacientka zahájila léčbu lymfomu rituximabem a cyklofosfamidem.

Závěr: Časná léčba HCV infekce předejde nejen progresi jaterního onemocnění, ale je rovněž kauzální léčbou extrahepatálních manifestací. Screening anti-HCV protilátek je nezbytný u onemocnění, která extrahepatální manifestaci HCV mohou představovat.

VZESTUP TĚLESNÉ HMOTNOSTI PO VYLÉČENÍ HEPATITIDY C A SOUVISLOST S GENOTYPEM PNPLA3

*Pítová V., Fraňková S., Jirsa M., Šperl J.
IKEM, Praha*

Úvod: Vyléčení chronické hepatitidy C (dosažení setrvalé virologické odpovědi, SVR) má pro pacienty řadu přínosů spojených s potlačením zánětlivě-nekrotického procesu v játrech i progresí fibrózy jater. U pacientů s cirhózou je pak vyléčení spojeno se snížením rizika úmrtí, dekompenzace onemocnění a vzniku hepatocelulárního karcinomu. Jediným v současnosti diskutovaným nepříznivým důsledkem vyléčení chronické hepatitidy C je vzestup tělesné hmotnosti po léčbě. Cílem studie bylo zjistit vývoj tělesné hmotnosti, výskyt diabetu mellitu, hypercholesterolémie, onemocnění štítné žlázy, hypertenze, změny tuhosti jater a stupně jaterní steatózy u pacientů léčených přímo působícími antiviroty (DAA) po dosažení SVR. Dále jsme hodnotili možnou souvislost mezi genotypy PNPLA3, HSD17B13 a IL28B a vzestupem tělesné hmotnosti 3 roky po léčbě chronické hepatitidy C.

Metody: Sledovaný soubor tvořilo 230 pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli léčeni na našem pracovišti kombinací DAA a dosáhli SVR. Jednalo se o 127 mužů a 103 žen, průměrný věk byl 52 let. Šedesát osm pacientů (32 %) mělo kompenzovanou jaterní cirhózu před léčbou. 179 (78 %) pacientů bylo infikováno HCV genotypem 1, 45 (20 %)

genotypem 3 a 6 ostatními genotypy (2 %). U všech pacientů byla zaznamenána tělesná hmotnost před léčbou a 3 roky po dosažení SVR. Ve stejných časových bodech jim bylo provedeno laboratorní vyšetření a měření tuhosti jater a jaterní steatózy (CAP) přístrojem Fibroscan® (Echosens, Francie). Genotypy PNPLA3, HSD17B13 a IL28B byly vyšetřeny TaqMan genotypováním na přístroji ABI 7300 Real-Time PCR (Thermo Fischer Scientific).

Výsledky: Průměrná tělesná hmotnost pacientů před léčbou byla 79,9 kg (46–130 kg). Průměrný přírůstek tělesné hmotnosti za 3 roky po léčbě byl 3 kg ($p < 0,0001$). Třicet pět pacientů (15,2 %) přibralo více než 10 % své původní tělesné hmotnosti. Nebyl zjištěn rozdíl v přírůstku tělesné hmotnosti mezi muži a ženami a mezi pacienty infikovanými genotypy 1 a 3. Dále jsme prokázali regresi jaterní fibrózy z 12,1 kPa (3,3–73,5 kPa) na 8,1 kPa (1,9–75 kPa), $p < 0,0001$, k signifikantní změně obsahu tuků v játrech (CAP) však nedošlo (256 dB/m vs. 261 dB/m, $p = 0,74$). Tři roky po léčbě jsme zjistili signifikantní vzestup počtu pacientů s hypertenzí (68 vs. 93, $p < 0,03$) a hypercholesterolémií (21 vs. 48, $p < 0,0006$), ale ne s diabetem (24 vs. 31, $p = 0,39$). Pacienti s nově diagnostikovanou hypertenzí či hypercholesterolémií nepřibrali více než pacienti bez nich ($p = 0,14$ a $0,14$). Frekvence jednotlivých genotypů byly následující: PNPLA3 rs738409 CC 136 (59,1 %), CG 85 (37,0 %) a GG 9 (3,9 %), HSD17B13 rs72613567 TT 136 (59,1 %), T/TA 75 (32,6 %) a TA/TA 19 (8,3 %) a IL28B rs12979860 CC 54 (23,5 %), CT 132 (57,4 %) a TT 44 (19,1 %). Zjistili jsme asociaci mezi přírůstkem tělesné hmotnosti a nosičstvím alely G genu PNPLA3 v alelickém modelu (CC vs. CG+GG, + 3 kg vs. + 0 kg, $p = 0,0035$), kterou podpořil i pozorovaný aditivní efekt dávky alely G genu PNPLA3 (CC + 0 kg, CG + 3 kg, GG + 7 kg). Mezi genotypy HSD17B13 rs72613567 a IL28B rs12979860 a přírůstkem tělesné hmotnosti nebyla prokázána žádná souvislost.

Závěr: U vyšetřeného souboru pacientů jsme prokázali signifikantní vzestup tělesné hmotnosti po léčbě DAA. I přes vzestup tělesné hmotnosti jsme nezjistili zvýšení stupně jaterní steatózy. Nosičství alely G genu PNPLA3 se zdá být faktorem podporujícím vzestup tělesné hmotnosti po léčbě DAA.

CHRONICKÁ HEPATITIDA C A JEJÍ LÉČBA U DĚTÍ V OSTRAVĚ

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

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

Cíl studie: Uveden retrospektivní popis souboru dětí s chronickou virovou hepatitidou C (VHC) v Ostravě, způsob infikování dětí a přehled dosud podané protivirové léčby. Metody: Na infekční klinice v Ostravě byla od roku 1995 prokázána chronická VHC u 17 dětí. Vertikální přenos od matky s VHC byl prokázán u 13 dětí, při intravenózní aplikaci drog se infikovaly 3 děti ve věku 16 až 17 let, poslední chlapec se nakazil ve 13 letech po těžké autonehodě a následných operačních zákrocích s aplikací velkého množství krevních derivátů. Ve skupině 13 dětí s vertikálním přenosem viru došlo u 2 dětí ke spontánnímu vyloučení viru, u 3 dětí s virémií bylo sledování předčasně ukončeno z důvodu odstěhování nebo nespolupráce rodičů. Protivirová léčba byla aplikována u 10

děti s chronickou VHC, jednalo se o 6 dětí infikovaných vertikálně, všechny 3 starší děti s aplikací drog a chlapce infikovaného po autonehodě. Interferony bylo léčeno 6 dětí ve věku 5-17 let v letech 1995-2016, přímo působící antivirotika byla dosud podána 4 dětem v letech 2020-2022. U všech dětí byla hodnocena účinnost a tolerance protivirové léčby. Výsledky: Režimy s interferonem alfa byly použity u 6 dětí s chronickou VHC, 5 dětí bylo léčeno konvenčním interferonem alfa, z nichž 1 dítě obdrželo současně ribavirin, šesté dítě obdrželo pegylovaný interferonem alfa s ribavirinem. K trvalému vyloučení viru došlo u 5 z 6 dětí. Jediné neúspěšně léčené dítě, kterému byl aplikován konvenční interferon alfa, obdrželo následně pegylovaný interferon alfa s ribavirinem, znovu byla léčba neúspěšná, k vyloučení viru došlo až po podání elbasviru s grazoprevirem v 18 letech věku. Tolerance interferonové léčby byla poměrně uspokojivá, ale u jednoho chlapce ve věku 5 let se rozvinula hypotyreóza.

U 4 dětí byla podána přímo působící antivirotika. Chlapec ve věku 16 let s předchozí intravenózní aplikací drog užíval v roce 2020 po dobu 8 týdnů glekaprevir s pibrentasvirem v běžném dávkování jako u dospělých, po léčbě trvale vyloučil virus. Protivirová léčba byla rovněž úspěšná u 3 dětí s vertikálním přenosem viru, všechny byly léčeny v roce 2022 po dobu 12 týdnů sofosbuvirem s velpatasvirem. Desetileté dítě s hmotností 36 kg obdrželo tablety užívané při léčbě dospělých, dvě šestileté děti s hmotností 20 a 26 kg byly léčeny tabletami s polovičním obsahem účinných látek (sofosbuvir 200 mg, velpatasvir 50 mg). Podání přímo působících antivirotik bylo dobře tolerováno, pouze šestiletý chlapec udával hořkou chuť po rozkousání tablet, neboť je nebyl zpočátku schopen polknout celé.

Závěr: V našem souboru 17 dětí s chronickou VHC převažoval vertikální přenos infekce. Léčba chronické VHC pomocí přímo působících antivirotik, která byla použita u 4 dětí, vedla k trvalému vyloučení viru u všech léčených dětí.

PREDIKTORY POKROČILÉ FIBRÓZY JATER U NITROŽILNÍCH UŽIVATELŮ DROG S CHRONICKOU HEPATITIDOU C

Fraňková S.¹, Uzlová N.^{2,3}, Pítová V.^{1,4}, Merta D.^{4,5}, Holinka M.¹, Šperl J.^{1,4}

¹Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

²Interní klinika FNKV, Praha

³3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁴1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁵Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum, IKEM, Praha

Úvod: Infekce virem hepatitidy C představuje u nitrožilních uživatelů drog (people who inject drugs, PWID) významnou příčinu morbidit a mortality. PWID často zůstávají neléčení z důvodu předpokládané nízké adherence k léčbě a z důvodu vysokého rizika reinfekce. Cílem naší práce bylo určit zastoupení pacientů s pokročilou fibrózou jater u PWID indikovaných k léčbě HCV infekce a identifikovat faktory predikující přítomnost pokročilé fibrózy jater před zahájením léčby.

Metody: Do studie bylo zařazeno 200 pacientů s anamnézou nitrožilní aplikace drog zahajujících protivirovou léčbu HCV infekce přímo působícími antivirotiky. Podle

výsledku měření tuhosti jater (LSM) pomocí transeintní elastografie byli pacienti rozděleni do dvou skupin: skupina F0–F2 (N = 154), zahrnující pacienty s LSM méně než 10,0 kPa, a skupina F3–F4 (N = 46), s LSM 10,0 kPa a více, tedy s těžkou fibrózou nebo cirhózou.

Results: Ve skupině F3–F4 bylo signifikantně více mužů (80,4 % vs 63,0 %, $p = 0,032$), pacienti byli starší (45 vs 35 let, $p < 0,0001$) a měli vyšší BMI (30 vs 25, $p < 0,0001$) ve srovnání se skupinou F0–F2. Ve skupině F3–F4 bylo významně více pacientů, kteří již od drog dlouhodobě abstinovali (71,7 % vs 44,1 %, $p = 0,0017$), ale také vyšší procento pacientů, kteří udávají škodlivé pití alkoholu (39,1 % vs 16,9 %, $p = 0,0023$) ve srovnání se skupinou F0–F2. Obezita, (OR 4,77, 95% CI 2,1–11,1), dlouhodobá abstinence od užívání drog (OR 4,06, 95% CI 1,22–18,79), škodlivé pití alkoholu (OR 2,83, 95% CI 1,17–6,89) a vyšší věk (OR 1,17, 95% CI 1,05–1,17) predikovaly přítomnost významné fibrózy jater u PWID před zahájení protivirové léčby HCV infekce.

Závěr: V našem souboru byla přítomna pokročilá fibróza u 23 % PWID zahajujících protivirovou léčbu HCV infekce. Obezita, dlouhodobá abstinence od drog, škodlivé pití alkoholu a vyšší věk představovaly faktory predikující pokročilou fibrózou jater před zahájením protivirové léčby HCV infekce.

SKRÍNING HEPATITÍDY C VO VYBRANÝCH MARGINALIZOVANÝCH KOMUNITÁCH SLOVENSKA

Belovičová M.^{1,2,3}, Urbanová A.³, Kirschner P.⁴, Kristián P.⁵, Jankelová N.¹, Moricová Š.¹

¹Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

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

³Slovenská spoločnosť praktickej obezitológie (SSPO), Bar

Úvod: Na základe výsledkov epidemiologického prehľadu, ktorý sa realizoval na Slovensku v roku 2018, sa výskyt hepatitídy C (HCV) odhaduje na 0.2% dospeljej populácie v SR. Predpokladá sa, že na Slovensku žije 5000-10000 infikovaných osôb s chronickou hepatitídou C (CHC). Oveľa vyšší výskyt CHC je však v marginalizovaných komunitách, kde je častá súčasná koincidencia viacerých rizikových faktorov prenosu hepatitídy C (i.v. užívanie drog, tetovanie, promiskuita). WHO prijala globálnu stratégiu na elimináciu vírusovej hepatitídy B a C ako závažnej verejno-zdravotnej hrozby do roku 2030. Preto sa v roku 2019 začal inštitucionálny projekt VŠZaSP sv. Alžbety Bratislava a SSPO: „Skríning hepatitídy C v resocializačných zariadeniach východného Slovenska“, ktorý sa neskôr začal zameriavať aj na marginalizované komunity. Projekt prebieha od roku 2023 v spolupráci s FVZ SZU Bratislava a SSPO.

Metodika: Na stanovenie protilátok proti hepatitíde C (antiHCV) sme použili test na rýchlu diagnostiku hepatitídy C (anti-HCV rapid diagnostic test Türklab) z kvapky krvi. Pred odberom kapilárnej krvi, ktorý prebiehal na základe dobrovoľnosti a po podpísaní informovaného súhlasu, sme realizovali edukáciu obyvateľov marginalizovaných komunit ohľadne hepatitídy C a jej rizikách pri neliečenom priebehu.

Výsledky: Od roku 2019 do roku 2022 sme vyšetrili celkovo 2265 obyvateľov z 15 marginalizovaných komunít v rôznych častiach Slovenska. Anti HCV pozitivita sa zistila u 108 klientov, čo predstavuje prevalenciu 4.7%! 71/108 (65.7%) pozitívnych klientov pochádzalo z lokality Luník IX (mestská časť Košice II). Priemerný vek pozitívnych klientov bol 33.9 roka, v lokalite Luník IX bol priemerný vek nižší (27.3 roka). Po zistení positivity antiHCV sme klientov objednali na vyšetrenie do odbornej infektologickej/hepatologickej ambulancie podľa miesta ich bydliska za účelom stanovenia genotypu, kvantity HCV RNA, realizácie kompletných laboratórnych vyšetrení, USG abdomenu a tranzientnej elastografie a následne začatia liečby CHC. U pozitívnych klientov, ktorí prišli na vyšetrenie do odbornej ambulancie, sme zachytili genotypy 1a,1b, 3 a 4. Liečbu CHC doteraz absolvovalo 21/108 klientov (19.4%), v najbližšej dobe zahájili liečbu ďalších 6 klientov.

Záver: Problematika CHC v marginalizovaných komunitách predstavuje významný verejno-zdravotnícky problém na Slovensku. Náš projekt je prospektívny, považujeme ho za mimoriadne prínosný pre uvedené komunity, avšak musíme pri jeho realizácii čeliť viacerým problémom: nedostatočná spolupráca zo strany infikovaných kvôli slabému vnímaniu potreby liečby a strachu z nežiadúcich účinkov liečby, nižšia úroveň vzdelanosti, predčasné úmrtia, stigmatizácia HCV pozitívnych pacientov (hlavne z marginalizovaných komunít) zo strany poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Na Slovensku máme okrem prirodzených prekážok ešte jednu navyše zo strany štátu - nateraz stále platnú bariéru pre liečbu užívateľov i.v. drog. V súčasnosti máme dostupné priamo dostupné antivirotiká, ktoré umožňujú dosiahnuť vysokú miernu vyliečenia počas 8-12 týždňov. Avšak na dosiahnutie eliminácie sú stále potrebné zlepšenia v rámci kaskády starostlivosti o HCV pozitívnych pacientov.

III.PROGRAMOVÝ BLOK

LC-MS ANALÝZA FOTOPRODUKTŮ BILIRUBINU U NOVOROZENCŮ LÉČENÝCH FOTOTERAPIÍ

Dvořák A.¹, Křepelka D.¹, Košťálová T.¹, Lukšová M.², Capková N.¹, Leníček M.¹,
Vecka M.¹, Paslerová R.², Pospíšilová K.¹, Muchová L.¹, Šranková M.¹, Žížalová K.¹,
Nguyenová T.³, Tomášová P.¹, Kuzma M.³, Plavka R.², Klán P.⁵, Švenda J.⁵, Vitek L.⁴

¹Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

²Oddělení neonatologie Gynekologicko-porodnické kliniky, Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³Laboratoř charakterizace molekulární struktury, Mikrobiologický ústav AV ČR v.v.i.,
Praha

⁴. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta
Univerzity Karlovy, Praha

⁵Oddělení chemie a RECETOX, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Úvod: Novorozenecká žloutenka se v prvním týdnu života objevuje u téměř 60 %
donošených a 80 % nedonošených dětí. Koncentrace bilirubinu (BR) nad 100 μmol/l

není u novorozenců neobvyklá a považuje se za fyziologickou a protektivní (zabraňuje sepsi a zvyšuje endogenní antioxidační kapacitu). U zhruba každého desátého novorozence se objevují vysoké koncentrace BR ($c \geq 300 \mu\text{mol/l}$), které mohou poškodit mozek nebo mít i fatální důsledky. V závislosti na dynamice změn sérové koncentrace BR se indikuje fototerapie (FT) modrozeleným světlem (420-510 nm), která přeměňuje nepolární bilirubin na jeho fotoprodukty (FP), jež se snadněji vylučují žlučí a/nebo močí (na Oddělení neonatologie Gynekologicko-porodnické kliniky VFN v Praze se FT léčí téměř 8 % ze všech narozených dětí). Řada studií však ukazuje, že děti léčené FT mají v pozdějším věku vyšší incidenci alergií, astmatu, diabetu 1. typu, a dokonce některých nádorových nemocí. Jednou z příčin těchto klinických obtíží může být nezanedbatelná biologická aktivita FP, a proto je velmi důležité znát jejich farmakokinetiku. Cílem naší práce bylo identifikovat a kvantifikovat produkty fotooxidace bilirubinu po FT novorozenců s novorozeneckou žloutenkou.

Metodika: Na souboru 35 novorozenců s průměrnou porodní vahou 3,4 kg léčených pro novorozeneckou žloutenku FT (lampa s neměnnou intenzitou $50 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$; 460 nm; průměrná doba svícení byla 20 hodin) jsme analyzovali v krevním séru, moči a stolici pomocí LC-MS/MS zastoupení BR, lumirubin (LR), neznámého fotoprodukt (NFP), biopyrinu A, propendyopentu (vinylnexantobilirubinová kyselina) a BOXů A a B, mezobilirubin ($0,01 \text{ mg/ml}$) byl použit jako vnitřní standard. Paralelně s tím byly ve všech matricích měřeny necílené metabolomické změny (LC-MS microTOF Q III), jako vnitřní standard byl použit 4-chlorophenylalanine ($0,1 \text{ mg/ml}$). Pro všechny MS analýzy bylo použito $10 \mu\text{l}$ séra, $50 \mu\text{l}$ moči a 2-5 mg stolice.

Výsledky: Průměrná koncentrace BR před FT byla $260 \mu\text{mol/l}$, po FT $190 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Koncentrace LR v séru byla po FT $5,6 \mu\text{mol/l}$ (vs. $2 \mu\text{mol/l}$ před FT; $p < 0,05$). Průměrná koncentrace LR v moči byla po FT $83 \mu\text{mol/l}$ (vs. $10 \mu\text{mol/l}$ před FT; $p < 0,05$) a látkové množství LR ve stolici bylo 10 nmol/mg sušiny (vs. $2,4 \text{ nmol/mg}$ před FT; $p < 0,05$). Pomocí LC-MS/MS byl detekován NFP (dle molekulové hmotnosti a SRM přechodu též tetrapyrrol) s majoritním zastoupením ve stolici. Další FP se klasickou LC-MS/MS metodou nepodařilo detekovat. Necílená metabolomika byla zpracována statistickou metodou PLS-DA, která ukázala nesignifikantní rozdíly ve složení všech matric před a po FT. Data jednotlivých metabolitů BR jsou ve shodě s LC-MS/MS výsledky a zároveň potvrzují přítomnost BOXů a biopyrinu ve všech matricích po FT, ovšem ve velmi nízké koncentraci.

Závěr: Naše data potvrzují význam LR jako dominantního FP s převažujícím vylučováním močí, zatímco vznik jednodušších pyrrolů se ukazuje jako marginální. Na druhou stranu se podařilo identifikovat tvorbu NFP při FT s převažujícím vylučováním žlučí. Dle dostupných informací se jedná o neznámý tetrapyrrol. Nesignifikantní rozdíly PLS-DA ve složení všech matric potvrzují význam FT jako léčebné metody, kde sice dochází ke změnám koncentrací specifických FP, ale k nevýznamným změnám v celkovém složení.

NEINVAZIVNÍ ANALÝZA SESTŘIHOVÝCH VARIANT ATP7B Z NOSOHLTANOVÉHO STĚRU U PACIENTŮ S WILSONOVOU NEMOCÍ

Steiner Mrázová L.¹, Jedličková I.¹, Vrbacká A.¹, Majer F.¹, Stránecký V.¹, Nosková L.¹, Záhorská D.², Májovská J.², Bitar I.^{3,4}, Šaligová J.⁵, Majlingová S.⁵, Giertlová M.⁶, Brůha R.⁷, Dušek P.^{8,9}, Kmoch S.¹

¹Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

²Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

³Ústav mikrobiologie, LFP UK, Plzeň

⁴Biomedicínské centrum, LFP UK, Plzeň

⁵Klinika dětí a dorastu, LF Univerzity P. J. Šafárika a DFN Košice

⁶Ambulancia lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko, s.r.o., Košice

⁷IV. Interní klinika - Klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁸Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁹Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Wilsonova choroba (“Wilson disease”, WD) je onemocnění metabolismu mědi vedoucí ke kumulaci mědi ve tkáních s primárně jaterním a neurologickým postižením. Příčinou WD je deficit ATPázy transportující měď, ATP7B, v důsledku bíalelických variant genu ATP7B (“ATPase Copper Transporting Beta gene”). ATP7B protein se podílí na biliární exkreci přebytečné mědi z hepatocytů a na inkorporaci mědi do ceruloplasminu. Dostupná léčba WD v podobě chelátů mědi a solí zinku je vysoce efektivní při podání před nástupem příznaků nemoci a zabraňuje propuknutí nemoci během života.

Rutinním genetickým testováním je až u 10 % pacientů s WD zachycena pouze jedna nebo žádná patogenní varianta ATP7B. S tímto ohledem jsme se zaměřili na vyšetření transkriptu ATP7B u geneticky neobjasněných WD pacientů. Pro izolaci RNA jsme použili nosohltanový stěr a ukázali jsme, že buňky získané tímto neinvazivním přístupem obsahují dostatečné množství mRNA ATP7B pro následnou molekulárně genetickou analýzu.

Sekvenování metodou SMRT („single-molecule real-time sequencing“) plnodélkové cDNA ATP7B připravené z materiálu nosohltanového stěru následně poskytlo účinný přístup pro vyšetření sestřihových variant ATP7B.

Efektivitu tohoto přístupu demonstrujeme na případě dvou synonymních variant ATP7B p.Ile747= a p.Phe764= a nonsense varianty p.Trp779Ter, které vedou k chybnému sestřihu a tvorbě aberantního transkriptu ATP7B. Tyto varianty jsme identifikovali u tří původně geneticky neobjasněných pacientů s WD.

Tento neinvazivní přístup má potenciál zvýšit efektivitu stanovení genetické diagnózy pacientů s WD.

Naše výsledky demonstrují význam studia synonymních variant, které mohou být genetickou příčinou vzácných nemocí a měly by být více zohledňovány při interpretaci sekvenčních dat.

Grantová podpora: NV19-08-00137, LM2018132, LX22NPO5107, UNCE/MED/007, RVO-VFN 64165

EFEKT BARIATRICKÉ INTERVENČNÍ STUDIE INTRAGASTRICKÝMI BALÓNY NA PRŮBĚH NAFLD, ZMĚNY JATERNÍ FIBRÓZY A STEATÓZY A HLADIN ADIPOKINŮ

Vašura A., Machytka E., Urban O., Bužga M., Macháčková J., Pavlíška L., Berka Z., Švagera Z.

Interní a kardiologická klinika, oddělení gastroenterologie, hepatologie a pankreatologie, Fakultní nemocnice Ostrava a Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Úvod: Spolu s nárůstem obezity a také dalších složek metabolického syndromu v populaci stoupá i výskyt nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD), jehož celosvětová prevalence činí asi 25-30%. U části pacientů s NAFLD se může k akumulaci tuku v jaterní tkáni přidat i zánětlivý proces označovaný jako nealkoholová steatohepatitida (NASH) v jejímž důsledku dochází k progresivní fibrotizaci jater s rizikem rozvoje jaterní cirhózy s jejími veškerými komplikacemi. Kromě neblahého vlivu na samotnou jaterní funkci je ale NAFLD spojeno s vyšším rizikem mimojaterních komplikací, především asociovaných s metabolickými změnami a také s kardiovaskulárním systémem. Úzkou souvislost s metabolickým syndromem vyjadřuje snaha řady autorů o novou definici tzv. s metabolismem asociované tukové choroby jater (MAFLD). Základní léčebný postup NAFLD je především změna životního stylu se zdravým stravováním a adekvátní fyzickou aktivitou, nicméně řada pacientů není v tomto přístupu úspěšná. Především u obézních pacientů, u kterých je NAFLD čtenější, se jeví po selhání režimových opatření a farmakoterapii vhodný i bariatrický přístup u selektovaných nemocných. Jen málo studií se věnuje vlivu méně invazivní bariatrické endoskopie na průběh NAFLD.

Metody: V rámci prospektivní intervenční studie jsme sledovali pacienty podstupující bariatrický výkon s implantací intragastrického balónu (IGB). Po vyloučení ostatních příčin hepatopatií jsme kromě běžných antropometrických měření provedli vstupně a následně po 6 a 12 měsících stanovení jaterní elastografie pomocí metody point shearwave (point SE) a 2D shearwave (2D SE) na ultrazvukovém přístroji Samsung RS85 Prestige a obdobně pomocí transientní elastografie na přístroji Fibroscan (FE) s kvantifikací steatózy parametrem CAP. Kromě těchto parametrů jsme sledovali také hodnotu ELF skóre a dalších nespecifických skórovacích systémů. Sledovali jsme základní biochemické a metabolické parametry a provedli taktéž analýzu vybraných adipokinů.

Výsledky a závěr: IGB byl implantován celkem 34 pacientům ze 43 screenovaných, z toho 32 dokončilo kontroly v 6. měsíci a 30 pacientů dokončilo kontroly v 12. měsíci. Nicméně data jedné pacientky jsme vyřadili pro zahájení užívání antiobezitik. Implantované byly 2 typy IGB a to u 15 pacientů typ Orbera určený k zavedení na dobu 6 měsíců a 19 pacientů dostalo typ Spatz3 určený na 12 měsíců. Vstupní antropometrické hodnoty byly váha $107 \pm 20,8$ kg, BMI $36,4 \pm 4,60$ a následně po 6 měsících váha $95,7 \pm 21,0$ kg, BMI $32,7 \pm 4,69$, pokles váhy byl TWL% $9,92 \pm 6,14$ kg, po 12 měsících byla váha $99,7 \pm 23,4$ kg, BMI $33,6 \pm 5,33$, pokles váhy byl TWL% $7,64 \pm 7,95$ kg. Hodnoty pro point SE, 2D SE, FE a CAP byly vstupně $3,84 \pm 0,88$ kPa; $5,34 \pm 1,70$ kPa; $5,51 \pm 2,40$ kPa a $288 \pm 57,5$ a v 6. měsíci byly hodnoty $3,37 \pm 0,71$ kPa ($p=0,023$); $4,81 \pm 0,75$ kPa ($p=0,122$); $4,55 \pm 1,18$ kPa ($p=0,059$) a CAP $257 \pm 51,8$ ($p=0,035$), a v 12. měsíci byly hodnoty

3,61±0,78kPa (p=0,293); 4,91±0,78kPa (p=0,207); 4,17±1,30kPa (p=0,015) a CAP 252±51,1 (p=0,030). U biochemických parametrů se statisticky zlepšovaly především v 6. měsíci GGT, glukosa, HbA1C a cholesterol, kdy vstupní hodnoty byly 0,51±0,34ukat/L, 5,73±1,00mmol/L, 40,0±6,45mmol/mol a 5,00±0,91mmol/L a hodnoty po 6 měsících 0,34±0,18ukat/L (p=0,016), 5,29±0,46mmol/L (p=0,029), 36,7±3,30mmol/mol (p=0,013) a 4,51±0,89mmol/L (p=0,035). Nejlepších výsledků především u elastografických hodnot se prakticky dosáhlo v 6 měsíci sledování, zatímco v 12. měsíci byly některé parametry souhrnně horší oproti 6 měsíční kontrole. Pravděpodobně se jednalo o fakt, že jsme měli v souboru pacienty jak s IGB Spatz určeným k zavedení na 12 měsíců, tak pacienty s IGB Orbera určeným na 6 měsíců, kdy někteří pacienti v 12. měsíci sledování již částečně přibrali opět na váze a mohli tak negativně ovlivnit celý hodnocený soubor. Pro lepší statistické hodnocení je však potřebné doplnit náš soubor a větší množství pacientů.

BIOLOGICKÉ ÚČINKY FLAVONOLŮ, MOLEKUL UVOLŇUJÍCÍCH OXID UHELNATÝ

Šranková M.¹, Russo M.², Ramundo A.², Klán P.^{2,3}, Křen V.⁴, Vítek L.¹, Muchová L.¹

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

²RECETOX a ³Ústav chemie, PřF MU, Brno

⁴Laboratoř biotransformací, Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha

Úvod: Fyziologické účinky oxidu uhelnatého (CO) jsou předmětem intenzivního výzkumu již několik desetiletí. Tento endogenní produkt katabolismu hemu působí v těle jako gasotransmitter s protizánětlivými, antiproliferačními a antiapoptotickými účinky. V játrech účinkuje hepatoprotektivně a anticholestaticky, jeho význam spočívá především v udržování perfuzního tlaku, regulaci syntézy žlučových kyselin, ovlivňování exkrece žluči a katabolismu xenobiotik.

Vzhledem ke značnému terapeutickému potenciálu CO jsou vyvíjeny molekuly schopné transportovat a kontrolovaně uvolňovat CO v cílové tkáni, tzv. CORMy (z anglického CO Releasing Molecules). Významnou podskupinou CORMů jsou molekuly uvolňující CO po excitaci zářením, tzv. photoCORMy. Příkladem jsou organické látky na bázi flavonolu, které se běžně vyskytují například v hepatoprotektivu Silymarinu.

Cílem naší práce bylo studovat biologické účinky syntetických i přirozeně se vyskytujících photoCORMů odvozených od flavonolu, především schopnost uvolňovat CO po fotoexcitaci, cytotoxicitu a účinek na buněčnou respiraci.

Metody: Na indukcii fotoexcitace jsme použili bílé světlo (LED, I = 8-1000 mW/cm²). Produkce CO byla analyzována plynovou chromatografií s detektorem redukcijního plynu (GC/RGA). Pro in vitro experimenty jsme použili buněčné linie HepG2 (lidský hepatoblastom) a HepaRG (lidská diferencovaná hepatocelulární linie odvozená od progenitorových buněk). Cytotoxicita byla analyzována MTT testem buněčné viability a mitochondriální respiraci jsme měřili pomocí respirometrie s vysokým rozlišením (Oroboros).

Výsledky: Přírodní flavonoly (quercetin, dihydrosilybin) vykazovaly minimální cytotoxicitu pro buněčné linie HepG2 i HepaRG (~100%, c = 6,25-200 μmol/l, doba iradiace 2h) a stabilní uvolňování CO po dobu několika hodin při iradiaci bílým světlem.

U syntetických flavonolů jsme se věnovali vztahu struktury a fotoreaktivity. Ukázali jsme, že cytotoxicita photoCORMů koreluje s kinetikou a efektivitou uvolňování CO. Syntetický photoCORM 2P, jehož molekula obsahuje porfyrinové jádro a 4 flavonolové podjednotky, uvolňoval CO s vysokým výtěžkem ($2,9 \pm 0,1 \text{ CO/eqiv.}$). Kinetiku uvolňování CO bylo možné modulovat změnou intenzity iradiace a koncentrace CO v buněčném médiu korelovala s inhibicí mitochondriální respirace.

Závěr: PhotoCORMy odvozené od flavonolu tvoří slibnou skupinu hepatoprotektivních látek, které jsou schopné uvolňovat CO po fotoexcitaci. Jejich výhodou je vysoká efektivita produkce CO a relativně nízká toxicita. Velmi slibná se zdá možnost měnit schopnost uvolňovat CO modifikací jejich struktury a ovlivňovat biologické účinky změnou intenzity iradiace.

Táto práca byla podpořena Grantovou agenturou Univerzity Karlovy, grantem GAUK 314621.

ĎÁBELSKÝ MOCNÝ KRATOM

Melek J.^{1,4}, Štanclová M.¹, Kračmarová R.², Pellantová V.^{1,2}, Podhola M.³, Kučera O.⁴, Dědek P.¹

¹Dětská klinika FN Hradec Králové

²Klinika infekčních nemocí FN Hradec Králové

³Fingerlandův ústav patologie FN Hradec Králové

⁴Ústav Fyziologie LF UK Hradec Králové

Cílem je upozornit na potencionálně hepatotoxický efekt volně prodejně byliny s psychotropními účinky.

Prezentujeme 2 případy dospívajících chlapců vyšetřovaných pro akutní jaterní lézi bez průkazu infekčního agens nebo autoimunitní příčiny. Společným jmenovatelem obou případů bylo onemocnění COVID-19 s minimálními respiračními příznaky v bezprostřední souvislosti se zjištěnou hepatopatií a také užívání odvaru z Mitragony (Kratomu) s psychotropními účinky a možným hepatotoxickým efektem.

Kazuistika 1: 16letý Adam byl přijat na KIN FNHK pro ikterus a hepatopatii při zjištěné pozitivitě PCR COVID-19 bez respirační symptomatologie. Vstupně s elevací jaterních enzymů (ALT 9,8 $\mu\text{kat/l}$, AST 4,26 $\mu\text{kat/l}$, GMT 3,45 $\mu\text{kat/l}$) a mírným subikterem (bilirubin celkový 45 $\mu\text{mol/l}$, konjugovaný 32 $\mu\text{mol/l}$), ostatní laboratorní nálezy bez nápadností. Infekční etiologie nebyla prokázána, laboratorně postupně s poklesem hodnot jaterních enzymů. Následně anamnesticky zjištěna asi dvoutýdenní denní expozice možné hepatotoxické látky – odvaru z Mitragony (Kratom).

Kazuistika 2: 16 letý Adam byl přijat k vyšetření pro hepatopatii nejasné etiologie. Laboratorně s max. hodnotou jaterních enzymů ALT 16,2 $\mu\text{kat/l}$, AST 5,95 $\mu\text{kat/l}$, GMT 4,35 $\mu\text{kat/l}$. Infekční agens neprokázáno, následně i panel zaměřený na autoimunitní onemocnění jater s negativními nálezy. Klinicky v úvodu dominující gastrointestinální příznaky – bolesti břicha, zvracení, anamnéza obtíží krátce po prodělaném onemocnění COVID-19. Vzhledem k trvající elevaci jaterních testů a nejasné etiologii obtíží doplněna jaterní biopsie za hospitalizace s nálezem cholestázy bez známek hepatitidy, patologem vysloveno podezření na možnost toxického poškození. I v tomto případě následně

doplněna anamnéza o užívání Kratomu.

V obou případech došlo ke úplné normalizaci jaterních testů, klinicky jsou oba pacienti bez obtíží. Kratom dále neužívají.

IV. PROGRAMOVÝ BLOK

POHLED NA HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM Z HLEDISKA ETIOLOGIE PRIMÁRNÍ LÉZE

Tomášek J., Kiss I.

Masarykův onkologický ústav, Klinika komplexní onkologické péče LF MU, Brno

Při volbě optimálního postupu léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC) je nutné brát v úvahu celou řadu faktorů. V respektovaných mezinárodních doporučeních pro diagnostiku a léčbu HCC (ESMO 2021, NCCN 2023) je otázka etiologie jaterní léze na podkladě které nádor vznikl řešena jen velmi stručně. Jde o zhodnocení anamnestických dat a základní serologické vyšetření na virové hepatitidy. Pokud je potvrzen vztah k virové hepatitidě, tak se zvažuje, zda je či není vhodná léčba antivirotiky společně s protinádorovou terapií. Jinak ale není etiologie vzniku HCC brána v rámci terapeutického algoritmu v úvahu. Aktuální BCLC systém z roku 2022 etiologii HCC nebere v úvahu vůbec. V systémové léčbě HCC došlo v posledních 5 letech k výraznému pokroku, bylo registrováno několik nových tyrosinkinázových inhibitorů pro podání v první (lenvatinib) nebo druhé linii (regorafenib, cabozantinib). V druhé linii systémové léčby lze použít také ramucirumab, což je monoklonální protilátka s antiangiogenním účinkem. Výrazné zlepšení prognózy pro část pacientů s pokročilým HCC přináší moderní imunoterapie checkpoint inhibitory. Kombinace atezolizumabu a bevacizumabu prodlužuje celkové přežití (OS) i přežití bez progresce (PFS). Atezolizumab je inhibitor PD-L1, bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGF. Recentně publikovaná data ukazují, že účinnost moderní imunoterapie může být vázána na virovou etiologii HCC. Jde o výsledky metaanalýzy 3 randomizovaných studií s checkpoint inhibitory (CheckMate-459, KEYNOTE-240 a IMbrave150) a několika velkých retrospektivních hodnocení z reálné praxe. Zdá se tedy, že nádory vznikající u virových lézí odpovídají lépe na kombinaci atezolizumab + bevacizumab a nádory neviróvé etiologie (speciálně NASH/NAFLD) odpovídají lépe na TKI (lenvatinib, sorafenib). Toto konstatování se objevilo nově v kapitole věnované léčbě HCC v Modré knize České onkologické společnosti pro rok 2023.

Systémová léčba pokročilých HCC se svými výsledky blíží výsledkům pacientů léčených transarteriální chemoembolizací (TACE). Ve studii REFLECT lenvatinib dosáhl léčebné odpovědi (regrese, ORR) 40,6 %, což odpovídá výsledkům dosahovaným při TACE. Podle aktuálních doporučení je systémová léčba HCC indikována podle BCLC klasifikace ve stadiu C, ale také u části pacientů stadia BCLC-B, pokud není TACE vhodná. Zásadní je, aby diagnostika i léčba probíhaly na pracovištích, kde je běžně prováděna chirurgie jater a jsou běžně používány ablační metody pro léčbu primárních a sekundárních nádorů jater. Plán léčby by měl být stanoven v prostředí multidisciplinárního týmu, který spolupracuje také s hepatologem.

LÉČBA NÁDORŮ ŽLUČNÍKU A ŽLUČOVÝCH CEST

Kiss I., Tomášek J.
MOÚ a LF MU, Brno

Chirurgická resekce je jedinou, potenciálně kurativní metodou léčby nádorů žlučníku a žlučových cest. Onemocnění má nepříznivou prognózu s uváděným přežitím 5 let v 5–15 % případů. Důvodem je častý vznik lokální recidivy či generalizace onemocnění. Vzhledem k nízké incidenci tohoto typu nádoru a odlišné charakteristice jednotlivých podtypů (žlučník, intrahepatální karcinom, perihilární karcinom a distální karcinom žlučových cest) jsou jen velmi limitovaná data o efektivitě adjuvantní léčby. Většina studií je retrospektivních.

Benefit adjuvantní léčby byl prokázán hlavně u pacientů s R1 resekčním výkonem či pozitivními uzlinami (N+). Relativně novým přístupem je indikace nemocných s hilovým cholangiocelulárním karcinomem (též Klatskinův nádor) k transplantační léčbě. U vysoce selektovaných pacientů s tímto onemocněním bylo dosaženo při aplikaci tzv. Mayo protokolu k signifikantnímu zlepšení celkového přežívání.

Brachyterapie: Indikací k léčbě pomocí brachyterapie jsou maligní striktury žlučovodů, které mohou být kanylovány a zároveň nejsou vhodné k resekci. Další indikací je brachyterapie na oblast zavedeného stentu žlučových cest jako prevence obstrukce (prorůstání) stentu tumorem. Existují dvě možné techniky dle přístupu do žlučových cest – perkutánní drenáží či transduodenálním endoskopickým přístupem.

U stadia IV je u pacientů v dobrém celkovém stavu indikovaná paliativní chemoterapie založena na kombinaci platiny a gemcitabinu. Kombinace gemcitabinu s cisplatinou prokázala vyšší efektivitu jako monoterapie a pro pacienty ve velmi dobrém celkovém stavu je doporučována tato kombinace jako léčebný standard. Vzhledem k vysoké variabilitě molekulárních prediktorů a vzácnosti onemocnění je indikováno testování NGS. Výsledek testování může v případě prokázání „targetovatelných“ mutací zásadně ovlivnit výběr léčby do druhé linie. Nejčastěji se jedná o FGFR2 fúzi (10-16%), IDH1/IDH2 mutaci (19%), NTRK fúzi (4%), HER-2 overexpresi (4-16%) a BRAF V600E mutaci (1-5%), MSI-H (2-5%). V případě průkazu fúze FGFR2 je efektivní léčba pemigatinibem, který je registrován již i v EU, nicméně o úhradu léčby z prostředků zdravotního pojištění je nutno žádat. V případě IDH1/IDH2 mutace je efektivní léčba ivosidenibem, ten však nemá registraci v EU.

V ostatních případech „targetovatelných“ mutací jsou všechna léčiva v podmínkách ČR standardně používána.

NOVINKY V INDIKACÍCH TRANSPLANTACE JATER V IKEM

Taimr P., Froněk J., kolektiv IKEM
IKEM - Transplantcentrum, Praha

V posledních letech transplantační skupina IKEM rozšířila indikace, chirurgické techniky a dostupnost transplantace jater (LTx). Počtem výkonů 140-150/LTx rok patří program IKEM mezi největší evropská centra. IKEM nyní rozvíjí koncept tzv. transplantační

onkologie.

Po vyhodnocení vlastního souboru nemocných transplantovaných jsme v 10/2019 upravili klasická indikační kritéria k LTx pro hepatocelulární karcinom (HCC). Nová tzv. „IKEM kritéria“ umožňují dostupnost transplantace většímu počtu pacientů, při zachování stále nízkého rizika recidivy HCC po transplantaci. V současné době je 5ti leté celkové přežití po LTx u HCC v IKEM 73%, s rizikem úmrtí na rekurenci HCC 10,8% (soubor 1998-2022, n=422 nemocných s HCC).

Od 2020 indikujeme LTx u nemocných s hilovým cholangiocelulárním karcinomem (hCCA, tzv.Klatskinův tumor), celkem již u 6 vysoce selektovaných nemocných (cca 10% z původně referovaných pacientů s hCCA). Tento program probíhá za spolupráce s Onkologickou klinikou FTN Praha 4. Podmínky indikace a kontraindikace jsou modifikací původních Mayo kritérií.

Také od roku 2020 probíhá program LTx u nemocných s intrahepatálními metastázami kolorektálního karcinomu, doposud jsme transplantovali 2 nemocné, jeden již s metastatickou komplikací po LTx.

V 2022 jsme otevřeli možnost LTx nemocným s intrahepatálním (iCCA), opět pouze u vybraných nemocných (tzv. very early hCCA, tj < 2 cm). Zatím byl v IKEM transplantován jeden nemocný s tímto vysoce rizikovým zhoubným nádorem. Rozšířili jsme možnost transplantace jater u nemocných nad 70 let věku (výjimečně > 75 let), celkem již 97 nemocných bylo starších 70ti let věku v době první transplantace, s výsledky plně srovnatelnými s ostatními mladšími pacienty.

Počátkem roku 2022 jsme také zahájili systematický program transplantace jater od živého dárce dospělému příjemci (LDLT – living-donor liver transplantation), včetně resekce pravého laloku, programu auxiliární transplantace a tzv. RAPID techniky. Dárci jsou většinou příbuzní pacientů. Doposud jsme takto uskutečnili 11 transplantací jater. Dárci bývají propuštěni z nemocnice obvykle 7. POD.

Závěr: Program transplantace jater v IKEM patří 30 let od svého zahájení mezi významné evropské programy, počtem a strukturou výkonů plně sleduje současné světové vývojové směry.

VLIV STAVU KOSTERNÍHO SVALU NA PŘEŽÍVÁNÍ PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI JATER

Kyselová D.¹, Míková I.¹, Dezortová M.², Šedivý P.², Hájek M.², Kautznerová D.², Tupý M.², Mareš J.³, Kysela M.⁴, Froněk J.⁴, Trunečka P.¹

¹Klinika hepatogastroenterologie

²Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie

³Oddělení datových analýz, statistik a umělé inteligence OI

⁴Klinika Transplantační chirurgie, vše Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Změny kosterních svalů popisované u pacientů s jaterní cirhózou, zejména

sarkopenie a myosteatóza, jsou spojovány s vyšší mortalitou, morbiditou i nižší kvalitou života. Dosud publikované práce o vztahu změn kosterních svalů a prognózy pacientů po transplantaci jater (LT) jsou nejednotné až rozporuplné a povětšinou vycházejí z retrospektivních hodnocení.

Cíl: Cílem prospektivní studie bylo zhodnotit vliv sarkopenie, myosteatózy a změn energetického metabolismu lýtkového svalu na peritransplantační průběh i dlouhodobé přežití pacientů po LT a popsat vývoj změn metabolismu svalu pomocí klidové ³¹P MR spektroskopie před a po LT.

Metodika: Celkem bylo vyšetřeno 134 dospělých kandidátů LT, z nich 105 (60 žen a 45 mužů) podstoupilo LT v období od května 2015 do srpna 2018. Přítomnost sarkopenie a myosteatózy byla stanovena z CT snímků pořízených v rámci předtransplantačního protokolárního vyšetření na základě hodnot SMI (skeletal muscle index < 39 cm²/m² pro ženy a < 50 cm²/m² pro muže) respektive průměrné denzity m.iliopsoas (< 40 HU při BMI < 24,9 kg/m² a < 33 HU při BMI ≥ 25 kg/m² bez rozdílů pohlaví). Dále všichni pacienti podstoupili před LT a 6, 12 a 24 měsíců po LT klidovou ³¹P MR spektroskopii lýtkového svalu (1). Dlouhodobé přežívání pacientů bylo zhodnoceno k 15. říjnu 2022, medián sledování byl 6 let.

Výsledky: Pacienti s myosteatózou a změnami zastoupení energetických sloučenin a pH lýtkového svalu zjištěné při ³¹P MR spektroskopii měli signifikantně horší dlouhodobé přežití (p=0,03, HR 2,58, 95 % CI 1,06 – 6,29, resp. p=0,0021, HR 3,36, 95 % CI 1,48 – 7,60) oproti pacientům s normálními hodnotami. V multivariální analýze zahrnující všechny tři modalitty použité k hodnocení změn kosterního svalu byla klidová ³¹P MR spektroskopie významnějším prediktorem dlouhodobého přežití (p=0,003, OR 3,49, 95% CI 1,53 – 7,97) ve srovnání se stanovením denzity m.iliopsoas (p=0,042, OR 2,57, 95% CI 1,03 – 6,37). Přítomnost myosteatózy byla asociována s vyšším počtem chirurgických revizí (p=0,038), podaných erymas během LT (p=0,043), po LT (p=0,002) a jejich celkovým počtem (p=0,002). Pacienti s patologickým klidovým metabolismem lýtkového svalu měli během LT větší krevní ztrátu (p=0,038), byli déle hospitalizováni na ARO (p=0,041) i celkově (p=0,007), podobně jako pacienti s myosteatózou vyžadovali podání většího počtu erymas (p=0,006). Přítomnost sarkopenie nebyla v predikci peritransplantačního průběhu ani dlouhodobého přežití v naší kohortě významná. Statisticky signifikantní zlepšení metabolických parametrů lýtkového stavu jsme pozorovali za 12 a 24 měsíců po LT, po 6 měsících od LT nebylo zlepšení patrné.

Závěr: Hodnoty klidového metabolismu lýtkového svalu stanovené ³¹P MR spektroskopii byly v našem souboru lepším prediktorem peritransplantačních komplikací a dlouhodobého přežití po LT než myosteatóza. Sarkopenie měla pro posuzování prognózy pacientů po LT omezený význam. K statisticky signifikantnímu zlepšení klidového metabolismu kosterních svalů dochází do 1 roku po LT.

Reference:

1. Hájek M, Šedivý P, Kovář J, Dezortová M. Dynamická in vivo ³¹P MR spektroskopie člověka. Chem Listy. 2017(111): 516-523.

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

Spektroskopie krevní plazmy jako metoda časné diagnostiky hepatocelulárního karcinomu u obézních jedinců

Hříbek P.^{1,2}, Vrtělka O.³, Habartová L.³, Králová K.³, Setnička V.³, Urbánek P.¹

¹Ústřední vojenská nemocnice – vojenská fakultní nemocnice Praha, Interní klinika 1, LF UK a ÚVN Praha

²Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Hradec Králové

³Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je zhoubným nádorem, který je komplikací chronických jaterních chorob, nejčastěji ve stadiu jaterní cirhózy. Metodou screeningu onemocnění je ultrasonografie jater (USG) v 6měsíčních intervalech. Metoda však mimo své známé přednosti často selhává u pacientů s obezitou. V současnosti je zřejmá pandemie obezity, která zvyšuje množství sonograficky „nevyšetřitelných“ pacientů. Dle literatury je senzitivita USG pro časná stadia HCC u pacientů s body mass indexem (BMI) <30 okolo 70 %, nicméně v případě BMI ≥ 30 výrazně klesá na hodnoty okolo 20 %. V současné době není pro HCC znám dostatečně spolehlivý biomarker v periferní krvi, který by umožňoval použití pro screening rizikových pacientů. Spektroskopie krevní plazmy umožňuje odlišovat nejen kvantitu, typ, ale i prostorovou konformaci biomolekul, které mohou provázet karcinogenezi. Autoři představují výsledky spektroskopické analýzy krevní plazmy u nemocných s HCC i kontrolních v kohortě jedinců s BMI ≥ 30 . Hypotézou bylo, že spektroskopická analýza krevní plazmy dosáhne dostatečné spolehlivosti v odlišení pacientů s HCC a kontrol v terénu obezity.

Metody: Statistické zhodnocení kohorty pacientů s jaterní cirhózou a zároveň s BMI ≥ 30 (37 pacientů z toho 20 nemocných s jaterní cirhózou a HCC a 17 pacientů s cirhózou bez HCC). U pacientů byla provedena komplexní spektroskopická analýza krevní plazmy za použití 4 metod – Ramanova (RAM) a infračervená spektroskopie (FTIR), elektronový cirkulární dichroismus (ECD) a Ramanova optická aktivita (ROA). Dále bylo provedeno stanovení senzitivity a specificity modelu založeného na spektrálních datech analyzovaných pacientů v odlišení HCC a kontrol.

Výsledky: Senzitivity a specificity pro jednotlivé metody byly: RAM 0,7; resp. 0,7647. FTIR 0,75; resp. 0,7059. ECD 0,8; resp. 0,7059. Při použití modelu založeném na kombinaci všech uvedených metod a s výběrem konkrétních spektrálních pásů asociovaných s HCC byla senzitivita pro HCC 0,85 a specifická 0,9412 a plocha pod ROC křivkou 0,9529.

Závěr: Každá jednotlivá spektroskopická metoda dosáhla uspokojivé senzitivity a specificity v odlišení HCC a kontrol u obézních cirhotiků. Nejlepších výsledků dosáhl model založený na výběru konkrétních spektrálních pásů a kombinace 4 spektroskopických metod. Zásadní limitací studie je omezená velikost zkoumaného souboru.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-08-00525. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

EXPRESSE TRANSKRIPTŮ ASOCIOVANÝCH S OPERAČNÍ TOLERANCÍ U PACIENTŮ S HBV PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Chmelová K.¹, Fraňková S.¹, Hrubá P.², Gíрманová E.², Týcová I.², Šperl J.¹, Viklický O.^{2,3}

¹Klinika hepatogastroenterologie Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Transplantační laboratoř, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

³Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úvod: Léčba chronické hepatitidy B (HBV) nukleos(t)idovými analogy (NUC) významně zlepšuje přežití jedinců infikovaných HBV po transplantaci ledviny (RTx). Protivirová léčba nejen suprimuje replikaci HBV, zabraňuje reaktivaci HBV i progresi chronického jaterního onemocnění u imunosuprimovaných jedinců, ale i modifikuje imunitní reakci na transplantovaný orgán. Již v minulosti jsme pozorovali, že pacienti po RTx s léčenou chronickou HBV infekcí mají lepší dlouhodobé přežití ve srovnání s příjemci štěpu ledviny bez HBV infekce. Předpokládali jsme, že u příjemců ledviny má chronická HBV infekce suprimovaná léčbou NUC schopnost navodit stav operační tolerance (OT) změn v regulaci adaptivní imunitní odpovědi.

Soubor a metody: Provedli jsme retrospektivní analýzu exprese transkriptů asociovaných s OT u příjemců RTx a HBV infekcí. Expresní profily byly porovnávány v následujících pěti skupinách: příjemci RTx se stabilní funkcí štěpu s léčenou HBV infekcí (n = 9) nebo bez HBV infekce (n = 8), pacienti bez RTx s chronickou HBV léčenou (n = 9) i neléčenou (n = 8) a zdravé kontroly (n = 6). Příjemci RTx měli všichni dlouhodobě stabilně dobrou funkci štěpu nejméně 5 let po RTx. Párování RTx pacientů proběhlo dle doby od RTx, koncentrace sérového kreatininu a věku. Pacienti z kontrolní skupiny s chronickou HBV infekcí bez RTx byli k předchozí skupině přiřazováni dle věku. Panel 28 kandidátních genů byl určen na základě literárního přehledu jako geny asociované s OT po transplantaci ledviny či jater a jako geny asociované s imunitní odpovědí při chronické HBV infekci. K analýze genové exprese jsme použili metodu RT-qPCR.

Výsledky: Ve skupině pacientů po RTx s chronickou HBV infekcí jsme prokázali proti skupině transplantovaných bez HBV infekce zvýšenou expresi genů GATA3 (downregulace ligandů receptorů NK buněk), IL-10 (antiinflamatorní cytokin), TCL1A (cytokin spojený s diferenciací B lymfocytů a produkcí IL-10) a TNF- α . Snížená byla naopak exprese genu SENP6 (regulátor aktivity NF κ B). Zároveň jsme zjistili, že exprese genů GATA3 a TCL1A není ovlivněna imunosupresí.

Závěr: Léčená, ale perzistující chronická HBV infekce navozuje expresní profil identický s OT u pacientů po RTx. Mechanismus, kterým perzistující HBV infekce navozuje OT, zatím ale zůstává neobjasněn.

POSTEROVÁ SEKCE

NUKLEÁRNÍ RECEPTORY JAK CÍL ÚČINKU TELMISARTANU?

Dušek J.^{1,3}, Staňková P.¹, Peterová E.², Kamaraj R.³, Melek J.¹, Pávek P.³, Červinková Z.¹, Kučera O.¹

¹Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové

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

³Katedra farmakologie a Toxikologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Hradec Králové

Telmisartan je léčivo ze skupiny antagonistů receptoru AT1 angiotensinu II, které se klinicky využívá při terapii arteriální hypertenze a kardiovaskulární prevenci. Studie ukazují, že telmisartan by mohl zvrátit poškození jater a rozvoj fibrózy u nealkoholové tukové nemoci jater.

PPAR γ (peroxisome proliferator- activated receptor γ) je nukleární receptor, který významně ovlivňuje metabolismus tuků a sacharidů a je cílem při terapii diabetes mellitus 2. typu léčivý ze skupiny thiazolidinedionů – tzv. glitazony.

Konstitutivní androstanový receptor (CAR) je nukleární receptor ze skupiny xenosenzorů, který je exprimován hlavně v játrech. Jeho aktivace vede zejména k upregulaci genové exprese enzymů účastnících se biotransformace endogenních látek a xenobiotik. Jde o enzymy 1. fáze metabolismu ze skupiny cytochromu P450 – CYP2B6, CYP3A4 a jiné. Cílové geny CAR rovněž ovlivňují metabolismus tuků a sacharidů, cholesterolu, žlučových kyselin, proliferaci, apoptózu a další významné fyziologické děje. CAR by mohl být potenciálním cílem terapie nealkoholové steatohepatitidy, neboť podle experimentálních studií může vést jeho aktivace k ochraně a obnově jater.

Cílem tohoto projektu je charakterizovat mechanismus aktivace vybraných nukleárních receptorů telmisartanem a popsat efekt této aktivace s využitím moderních, sofistikovaných in vitro modelů. V dalším kroku bychom chtěli tyto účinky telmisartanu prokázat i v in vivo podmínkách.

Pomocí Reporter gene assay metody na buněčném modelu HepG2 a výsledků exprese mRNA (qRT-PCR) cílových genů CAR (Cyp2b10) na primárních kulturách izolovaných myších hepatocytů jsme dokázali, že telmisartan aktivuje oba nukleární receptory (PPAR γ i CAR) a ovlivňuje expresi jejich cílových genů. Interakci telmisartanu s CAR jsme rovněž ověřili in silico při dokovací studii s ligand vázající doménou lidského a myšního CAR.

Tento projekt je podpořen grantem INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046 spolufinancovaného Evropskou unií.

PHARMACOLOGIC BLOCKING OF THE IL21 RECEPTOR IMPROVES HEPATIC INFLAMMATION AND FIBROSIS IN DIET-INDUCED NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Igreja Sa I.C.¹, Bayer R.L.², Bamidele A.O.², Hirsova P.²

¹Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester MN, USA

Introduction: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is an aggressive form of fatty liver disease characterized by liver steatosis with inflammation and fibrosis, which may progress to advanced scarring (cirrhosis) and liver failure. NASH is a concerning progressive illness that affects approximately 5% of the US population and for which there are currently no approved therapies. Research on NASH-associated inflammation has been gradually revealing that adaptive immune cells, such as CD4 T helper cells, may also contribute to the complex pathogenic immune response in NASH. CD4 T cells are the primary source of interleukin (IL) 21, an inflammatory cytokine that promotes several autoimmune and inflammatory diseases. CD4 T cells also express high levels of IL21 receptor (IL21R), through which IL21 signals in an autocrine manner to amplify immune responses.

Aim: In this study, we aimed to elucidate whether IL21-IL21R signaling is required for NASH pathogenesis.

Methods: C57Bl/6J male mice were fed for six months with either a western diet high in fat, fructose, and cholesterol (FFC diet) to induce NASH or a chow diet. At week 24, FFC-fed mice were divided into two groups and received either anti-IL21R antibody or IgG control intraperitoneally for the following 4 weeks. Thereafter, plasma biochemical markers, liver injury, inflammation, and fibrosis were evaluated. Immune infiltrates in the liver were examined by mass cytometry (CyTOF) using an antibody panel for 30 established leukocyte markers.

Results: Administration of anti-IL21R antibody to FFC diet-fed mice resulted in amelioration of liver injury by improvement in plasma levels of alanine aminotransferase. Additionally, IL21R blocking reduced inflammation and hepatic accumulation of macrophages, as determined by immunohistochemistry staining for Lgals3. Moreover, anti-IL21R-treated FFC-fed mice displayed a significant decrease in hepatic mRNA levels of cytokines (i.e., IL1b), chemokines (CCL2 and CCL4) and a surface marker of monocyte-derived macrophage (Ly6C). The CyTOF analysis of intrahepatic leukocytes identified 33 unique clusters of various immune cell types. In addition, the FFC diet significantly increased the representation of several clusters (both frequency and cell numbers) annotated as CD4 T cells and macrophages (including monocyte-derived macrophages), which were significantly attenuated by anti-IL21R antibody treatment. In NASH, hepatic inflammation, and fibrosis are closely linked and improvement of inflammation may result in improved fibrosis. Indeed, anti-IL21R antibody treatment decreased hepatic fibrosis in FFC-fed mice as confirmed by Sirius Red staining and immunohistochemistry for alpha-smooth muscle actin, a marker of activated liver fibroblasts.

Conclusion: Pharmacologic blocking of the IL21 receptor was well tolerated and decreased liver injury, monocyte-derived macrophage and CD4 T cell accumulation, and fibrosis in a mouse model of NASH.

Supported by: Czech Hepatological Society ČLS JEP, Fond mobility UK from Charles University, Czech Society for Atherosclerosis, Mayo Clinic Center for Biomedical Discovery, and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of the National Institutes of Health (NIH) under the Award Numbers P30DK084567 and R01DK130884.

VYUŽITÍ DYNAMICKÉ KONTRASTNÍ ULTRASONOGRAFIE V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE JATERNÍCH LÉZÍ V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

Kundráťová E.¹, Krátký J.², Fojtík P.¹

¹Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL, Ostrava-Vítkovice

²Radiologické oddělení, Nemocnice AGEL, Ostrava-Vítkovice

Úvod: Játra jsou nejčastějším místem výskytu ložiskového poškození orgánů dutiny břišní. K zobrazování ložiskového poškození jater se dnes běžně využívá ultrasonografie, výpočetní tomografie s podáním kontrastní látky intravenózně, magnetická rezonance nativně nebo s podáním paramagnetické či orgánově specifické kontrastní látky, pozitronová emisní tomografie, intraoperační ultrasonografie. Mezi tyto metody se v posledních letech zařadila také dynamická kontrastní ultrasonografie (CEUS), která umožňuje hodnotit průběh opacifikace cév a tkání ve dvourozměrném ultrasonografickém obrazu. Využívá ultrasonografické kontrastní látky, které jsou tvořeny plynovými mikrobublinami, jež nepronikají do extravaskulárního prostoru, je tedy možné s jejich pomocí hodnotit perfuzní charakteristiky normálních i patologických tkání. Neobsahují jod, reakce na preparát jsou vzácné a pouze přechodné, spočívají například v dyspnoe, pálení na hrudi, hypo- nebo hypertenzní reakci. Jediné doporučené omezení u dospělých jedinců vzniklo na podkladě několika reakcí u pacientů s akutním koronárním syndromem, s významným chronickým srdečním selháváním nebo významnou arytmií. V jaterní diagnostice se dnes nejvíce v Evropě používá preparát SonoVue. Jako nosič mikrobublin je použit sulfur hexafluorid (SF₆) se stabilizací fosfolipidy, které umožňují dobu přežití mikrobublin až 10 minut.

Cíle a metody: Cílem naší práce bylo zhodnocení využití kontrastní ultrasonografie v reálné klinické praxi, určení senzitivity, specificity, negativní prediktivní hodnoty a zhodnocení bezpečnosti aplikace kontrastní látky.

Zařazení byli pacienti s nově zjištěným ložiskem jater při standardní ultrasonografii, vyloučení pacienti s akutním koronárním syndromem, s významným chronickým srdečním selháváním nebo významnou arytmií. Po podpisu informovaného souhlasu byl pacient objednan k provedení CEUS a CT (ev. MR jater). Oba hodnotící lékaři, jak lékař hodnotící sonografii, tak lékař odečítající CT ev. MR, nebyli informováni o výsledku vyšetření druhého lékaře. Pokud přetrvávala nejasnost při diagnóze, bylo doplněno histologické vyšetření - cílená jaterní biopsie pod sonografickou či CT kontrolou, klíčové

bylo posouzení, zda se jedná o benigní či maligní ložisko.

Celkem bylo provedeno 69 kontrastních sonografií s využitím kontrastní látky SonoVue, v 11 případech se pacienti k dalšímu vyšetření nedostavili. Aplikace kontrastní látky, následná vyšetření i provedené biopsie proběhly bez komplikací.

Výsledky a závěry: Při hodnocení benigního či maligního charakteru ložiska byla senzitivita této metody na našem pracovišti 94,4%, specificita 95,8%, negativní prediktivní hodnota 95,8%.

Zavedení metody do praxe v zařízeních se standartním přístrojovým vybavením je vzhledem k neinvazivitě, absenci ionizujícího záření, bezpečnosti a přijatelné ceně kontrastní látky reálné a perspektivní. Hlavní cílovou skupinou jsou pro naše pracoviště mladí pacienti s náhodně zachyceným ložiskem jater, u kterých metoda snižuje radiační zátěž i finanční náklady. Hlavní limitací metody je zkušenost vyšetřujícího lékaře.

INVAZIVNÍ MĚŘENÍ PORTOSYSTÉMOVÉHO TLAKOVÉHO GRADIENTU PŘED RESEKČÍ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU

Hříbek P.^{1,2}, Tůma T.^{2,3}, Pudil J.⁴, Mačinga T.⁵, Kubala E.⁵, Urbánek P.¹

¹Ústřední vojenská nemocnice – vojenská fakultní nemocnice Praha, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

²Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Hradec Králové

³Ústřední vojenská nemocnice – vojenská fakultní nemocnice Praha, Radiodiagnostické oddělení

⁴Ústřední vojenská nemocnice – vojenská fakultní nemocnice Praha, Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

⁵Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater, který se v naprosté většině případů rozvíjí v terénu jaterní cirhózy. Potenciálně kurativní metody jsou chirurgické – transplantace a resekce. Pokud pacient nemůže být z jakéhokoli důvodu iniciálně transplantován, má se uvažovat o možnosti resekčního výkonu. Riziko pooperační morbidity a letality skokově narůstá při přítomnosti klinicky signifikantní portální hypertenze (CSPH). Zlatým standardem její kvantifikace dosud zůstává katetrizace jaterních žil a měření portosystémového tlakového gradientu (HVPG). Prezentujeme soubor pacientů, kteří na našem pracovišti podstoupili měření HVPG v rámci zvažování resekce primárního nádoru jater a dosažené výsledky vztažené k pooperační morbiditě a letalitě.

Metody: Retrospektivní statistické zhodnocení kohorty pacientů s HCC (35 pacientů z toho 30 mužů, s průměrným věkem v době diagnózy HCC 69,5 let) indikovaných dle standardních kritérií k jaterní resekci v závislosti na HVPG. V kohortě byla hodnocena četnost kontraindikací k resekci na základě HVPG, celkové přežívání (OS), perioperační morbidita a letalita z jaterních příčin 30. a 90. den od resekce, míra úspěšnosti a komplikací vlastní katetrizace jaterních žil.

Výsledky: Technický úspěch měření byl v 91,4 %. Závažné komplikace (pneumothorax) v 2,9 %. Resekci jater v kohortě nakonec podstoupilo 20 pacientů (57,2 %). Pro průkaz CSPH byla resekce kontraindikována u 10 pacientů (31,3 %), z nichž 5 bylo indikováno k Tx (15,6 %), 3 podstoupili TACE (9,4 %), 1 odmítl léčbu (3,1 %), v 1 případě došlo k rapidní progresi s možností jen systémové léčby (3,1 %). Celkem 17 pacientů s předoperačně příznivým HVPG (≤ 10 mmHg) podstoupilo elektivní resekci. Jen v 1 případě došlo po operaci k těžké dekompenzaci cirhózy (5,9 %). U jednoho pacienta došlo pooperačně k rozvoji sekundárně infikovaného ascitu při fasciitis (5,9 %). Žádný ze zbylých 15 pacientů nebyl rehospitalizován pro komplikace operace a/nebo projevy jaterní insuficience do 90. dne od operace. Z resekovaných pacientů žádný nezemřel do 30., respektive 90. dne od operace. Medián OS celé kohorty činil 61 měsíců (95% CI 42-86), u resekovaných pacientů byl 70 měsíců (95% CI 52-86), u kontraindikovaných k resekci i transplantaci 35 měsíců (95% CI 13-48).

Závěr: Měření HVPG je zlatým standardem kvantifikace portální hypertenze. Katetrizace jaterních žil je invazivní, ale bezpečné vyšetření, jehož výsledky jsou velice důležitým faktorem v managementu potenciálně operabilních pacientů s HCC.

Podpořeno programem DZVRO MO1012 a Cooperatio.

KYSELINA 3-SULFO GLYKOCHENODEOXYCHOLOVÁ V SÉRU MŮŽE ODLIŠIT NEALKOHOLICKOU STEATOHEPATITIDU OD STEATÓZY

Nováková B.^{1,2}, Žížalová K.², Šmíd V.¹, Dvořák K.^{1,3}, Petrtyl J.¹, Kuběna A.A.², Vítek L.², Leníček M.², Brůha R.¹

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

²Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

³Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

Úvod: V současné době je jaterní biopsie jedinou možností, jak odlišit nealkoholickou steatohepatitidu (NASH) od steatózy (NAFL). Ačkoli role žlučových kyselin (ŽK) jako potenciálního markeru NASH již byla zkoumána, role sulfatovaných ŽK dosud testována nebyla. Proto bylo naším cílem zjistit, zda ŽK, včetně jejich 3-sulfátů, mohou odlišit NASH od NAFL.

Metody: Porovnali jsme koncentrace 22 jednotlivých ŽK a 23 jejich 3-sulfátů v lačném séru mezi skupinami pacientů v explorativní kohortě (NASH n = 24, NAFL n = 18, zdravé kontroly (CTRL) n = 15). K porovnání koncentrací ŽK mezi skupinami byla použita Kruskal-Wallisova ANOVA s příslušným post hoc testem. Ve validační kohortě pacientů diagnostikovaných jaterní biopsií (NASH n = 43, NAFL n = 21) byly analyzovány dva potenciální markery, kyselina 3-sulfo glykochenodeoxycholová (GCDCA-3S) a 3-sulfo glykoursodeoxycholová (GUDCA-3S). Dále jsme testovali jejich schopnost rozlišit NASH pomocí křivky ROC a obecného lineárního modelu, který obsahoval potenciální confoundery (jaterní fibróza nebo cirhóza, věk, pohlaví, BMI).

Výsledky: Pacienti s NASH měli významně vyšší koncentrace GCDCA-3S ve srovnání s NAFL a CTRL (mediány [$\mu\text{mol/l}$]: explorativní kohorta NASH 0,306, NAFL 0,127, CTRL 0,105, p (NASH x NAFL) = 0,030, p (NASH x CTRL) = 0,008; validační kohorta NASH 0,200, NAFL 0,049, $p < 0,0001$). Ve validační kohortě navíc GCDCA-3S dokázala rozlišit NASH s 90% specificitou a 60% senzitivitou (AUROC = 0,785). Schopnost GCDCA-3S rozlišit NASH/NAFL zůstala významná i v lineárním modelu, který obsahoval přítomnost středně těžké až těžké fibrózy nebo cirhózy ($p = 0,006$). Fibróza/cirhóza byla jediným významným matoucím faktorem v modelu ($p = 0,028$). Koncentrace dalšího kandidáta, GUDCA-3S, byly v explorativní kohortě významně zvýšené u NASH; to se však ve validační kohortě nepotvrdilo.

Závěr: Zdá se, že koncentrace GCDCA-3S v séru odlišuje NASH od NAFL. Podpořeno grantem ČR-RVO-VFN64165.

INZERCE

abbvie



Podzimní pracovní den ČHS ČLS JEP

25. listopadu 2023

Quality Hotel Brno Exhibition Centre****



congressprague.cz