

congress  
prague

# XLIX. májové hepatologické dny 2022

11. – 13. května 2022

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

Organizátor:

Congress Prague s.r.o.

[www.congressprague.cz/](http://www.congressprague.cz/)  
májové hepatologické dny

Partner Programového  
sborníku s abstrakty



**GILEAD**

Creating Possible



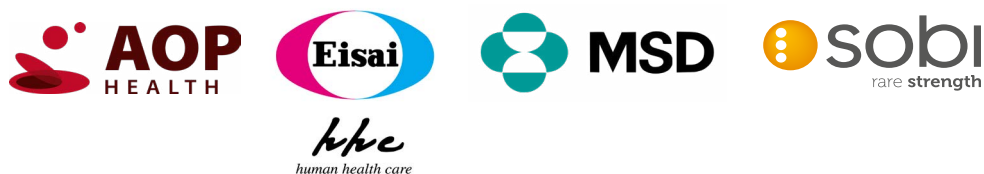
## PARTNEŘI A VYSTAVOVATELÉ

---

### GENERÁLNÍ PARTNER:



### HLAVNÍ PARTNER:



### MEDIÁLNÍ PARTNER:



### PARTNER REGISTRACE, PARTNER KONGRESOVÝCH TAŠEK, PARTNER PROGRAMOVÉHO SBORNÍKU:



### MEDIÁLNÍ PODPORA KONGRESU:



### VYSTAVOVATELÉ:

AbbVie s.r.o.  
Alnylam Czech s.r.o.  
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
BioVendor - Laboratorní medicína a.s.  
Eisai GesmbH, organizační složka  
Gilead Sciences s.r.o.  
Herbacos Recordati s.r.o.

Medinet s.r.o.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
PRO.MED.CS Praha a.s.  
Siemens Healthcare, s.r.o.  
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.  
S & T Plus s.r.o.  
Tillotts Pharma Czech s.r.o.

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé,

srdečně Vás zveme na výroční kongres České hepatologické společnosti  
ČLS JEP – XLIX. májové hepatologické dny, které se konají 11. – 13. května 2022  
v hotelu NH Collection, v Olomouci.

Věříme, že rádi přijmete naše pozvání a těšíme se na setkání s Vámi.

S úctou,

**prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.**

*předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP*

**doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.**

*vědecký 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:**

Na Celné 826/8  
150 00 Praha 5  
www.congressprague.cz  
office@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. +420 605 781 945  
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 s 12 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 12. května 2022

Cena: 750 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).

# 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 estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtydenních intervalech, později 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](http://www.promed.cz)







## INOVATIVNÍ PŘÍSTUP K LÉČBĚ PBC PO 20 LETECH

**Unikátní  
mechanismus  
účinku**

**OCALIVA®** představuje novou možnost pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na dosavadní léčbu PBC.<sup>1</sup>

**První FXR  
agonista  
v léčbě PBC**

**OCALIVA®** působí na FXR receptor, který hraje zásadní roli v homeostáze žlučových kyselin a kontrole zánětu a fibrózy.<sup>1-3</sup>

**Klinicky  
prokázaná  
účinnost**

5x více pacientů léčených kombinací **OCALIVA®** + UDCA dosáhlo snížení hladiny ALP a stabilizace hladiny bilirubinu než pacientů léčených UDCA v monoterapii.<sup>4</sup>

**Zkrácené informace o léčivém přípravku:** OCALIVA® 5 mg potahované tablety, OCALIVA® 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta přípravku OCALIVA® 5 mg obsahuje acidum obeticholicum 5 mg, jedna tableta přípravku OCALIVA® 10 mg obsahuje acidum obeticholicum 10 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek OCALIVA® je indikován k léčbě primární bilární cholangitidy (těž primární bilární cirhóza, PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. **Dávkování:** Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater daného pacienta. Počáteční dávka je její třítice u populace pacientů s PBC závisí na stadiu onemocnění die Child - Pugha. **Pacienti bez cirhózy nebo Třída A die Child-Pugha:** Počáteční dávka 5 mg jednou denně, kde hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkové bilirubinu po 6 měsících léčby průměrně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titruje až na 10 mg jednou denně. Maximální dávka 10 mg jednou denně. **Třída B nebo C die Child-Pughu nebo dekompenzovaná cirhóza:** Počáteční dávka 5 mg jednou týdně u pacientů, kde hladina ALP a/nebo celkové bilirubinu po 3 měsících léčby průměrně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titruje až na 5 mg dvakrát týdně (podávaných s odstupem alespoň 3 dny) a následně na 10 mg dvakrát týdně (se stejným odstupem), pokud na léčbu reagují a snášejí ji. Maximální dávka 10 mg dvakrát týdně (s odstupem alespoň 3 dny). Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. **Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu:** přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, u pacientů s těžkou nesnášlivostí v důsledku pruritu je třeba zvážit jeden z postupů: Pacienti bez cirhózy nebo s třídou A die Child-Pughu: snížit dávku přípravku OCALIVA® 5 mg odden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně, popř. na 5 mg 1x denně pro dosažení účinnosti 10 mg 1x denně. Popřípadě dočasně vysadit Ocalivu na dobu až 2 týdnů s následným opětovným nasazením redukované dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. **Pacients s třídou B nebo C die Child-Pughu nebo s dekompenzovanou cirhózou:** Redukce dávek přípravku OCALIVA® na 5 mg 1x týdně, pro pacienty netolerující 5 mg 2x týdně, popř. 10 mg 1x týdně, pro pacienty netolerující 10 mg 2x týdně. Dočasné přerušení léčby Ocalivu až na dva týdny, s případným obnovením se sníženou dávkou. K optimální odpovědi dávku zvyšovat až na 10 mg 2x týdně, pokud to pacient snáší. Zvažít ukončení léčby Ocalivu u pacientů, u kterých nadále přetrvávají nesenášené příznaky. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat přípravek OCALIVA® alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. Pokud dojde k vylehčení dávkou, pokračovat až další dávkou. Nezhodnostbujete následující dávku, abyse nahradili vymechnou dávkou. **Zvláštní populace:** Pacienti s poruchou funkce jater viz doporučené dávkování. Starší pacienti (≥ 65 let) - údaje jsou omezené, dávkování ale není třeba upravovat. Pacienti s poruchou funkce ledvin - není třeba upravovat dávkování. **Pejlatrická populace - použití přípravku OCALIVA® při léčbě PBC není relevantní. Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Úplná obstrukce žlučových cest. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nežádoucí příhody související s játry - u pacientů užívajících přípravek OCALIVA® bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo zvyč v prvním měsíci léčby. Nežádoucí příhody související s játry byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg 1x denně. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno závažné poškození jater a úmrtí při častěji podávaných kyselin obeticholové než je doporučeno, a to u pacientů se středně až závažným snížením funkce jater. Po zahájení léčby je u všech pacientů třeba monitorovat možnou progresi PBC a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba dávku upravit. **Těžký pruritus** - byl hlášen u 25 % pacientů léčených v rámci přípravku OCALIVA® 10 mg, u 19 % pacientů v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OCALIVA® a u 7 % pacientů v rámci s placebem. Strategie kontrol zahrají přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasné přerušení podávání. **Interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na obeticholovou kyselinu při souběžném podávání vazárů a obeticholové kyseliny je třeba sledovat: INR a dávku warfarinu případně upravit. Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem (např. teofylin a tazandin). Účinek obeticholové kyseliny na jiné léčivé přípravky, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevam, adsorbory a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. **Přyskyřice** se doporučuje podávat v 4-6hodinovém intervalu před a po užití obeticholové kyseliny. **Těhotenství:** Podání obeticholové kyseliny v těhotenství se s preventivními důvody nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do laktového mateřského mléka. Na základě posouzení propustnosti kojene pro dítě a propustnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Nežádoucí účinky:** velmi časté - pruritus, únava, diskomfort a bolest břicha. Časté - abnormalní funkce štítné žlázy, palpatace, závrat, bolest a poruchy angriální oblasti, zácha, ekzém a vyrážka, stralgie, perlení edém, pyrexie. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Zadáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: **Statistický ústav** pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.suk.cz/nahlasit-nejzadouci-ucinek>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokrystalická celulóza (E460), Sodná sůl karboxymethylsorbóru (typ A), magnesium - stearát, částečně hydrolyzovaný poly (vinylalkohol), (E1203) oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E152), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172). **Užití léčivého přípravku nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Intercept, Pharma International Ltd, Ormond Building, 31-36 Ormond Quay Upper, Dublin 7, Irsko. **Registrace:** EU: 1/16/139/003, EU: 1/16/139/002, EU: 1/16/139/003, EU: 1/16/139/004. **Datum první registrace:** 12. prosince 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 12. leden 2022. **Datum revize textu:** leden 2022. **Výde:** léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předpíše, seznáme se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

<sup>1</sup>UDCA vyžaduje u pacientů s intolerancí na UDCA. ALP, alkalická fosfatáza; FXR farmakologický X receptor; PBC, primární bilární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholová kyselina; ULN, horní hranice normy.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku OCALIVA®, datum revize textu 01/2022. 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B 2015;3:135-44. 3. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:533-512. 4. Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.

**AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka**

Pod Děvínem 28, 150 00 Praha, Česká republika, tel.: +420 251 512 947, fax: +420 251 512 946

e-mail: office.cz@aoporpharma.com, www.aop-health.com/cz\_cs



Date of release: 02/2022, Date of production: 02/2022

OBET\_02\_022022\_CZ



# Na odpovědi záleží

První linie léčby pokročilého nebo neresekovatelného hepatocelulárního karcinomu<sup>1</sup>



**Prokazatelný účinek léčby na OS potvrzením statistické noninferiority**

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



**Statisticky významné prodloužení PFS**

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



**Statisticky významné prodloužení TTP**

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



**Statisticky významné zvýšení ORR**

(24,1 % Lenvima vs 9,2 % sorafenib, p<0,0001)

Viz 1: LENVIMA<sup>®</sup> SmPC, 2: Kubo M et al, Lancet 2018; 391: 1163-1173

## Podmínky úhrady u HCC (Lenvima 4 mg)

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

Zkrácená informace pro preskriptory:

**LENVIMA 4 mg tvrdé tobolky, LENVIMA 10 mg tvrdé tobolky. Složení:** lenvatinibum (ve formě lenvatinibi mesilátu). **Charakteristika:** Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy (RTK), který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endotelální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), kromě jiných RTK souvisejících s proangiogenní a onkogenní dráhou, včetně receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFRL2, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFRα, KIT a RET. **Indikace:** Přípravek LENVIMA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilárním/folikulárním karcinomem / karcinomem z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (differentiated thyroid carcinoma – DTC), který je refraktní na léčbu radioaktivním jódem (radioactive iodine – RAJ). Přípravek LENVIMA je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří neobdrželi předchozí systémovou léčbu. Přípravek LENVIMA je v kombinaci s pembrolizumabem indikován k léčbě dospělých pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria (EC), které mají progresi onemocnění při nebo po předchozí terapii obsahující platinu a nejsou kandidátkami pro kurativní chirurgickou léčbu nebo ozařování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení. Dávkování:** Diferencovaný zhoubný nádor štítné žlázy (DTC). Doporučená denní dávka lenvatinibu činí 8 mg (dvě 4mg tobolky) jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg a 12 mg (tři 4mg tobolky) jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 60 kg. Denní dávka má být upravena dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. **Karcinom endometria.** Doporučené dávkování přípravku LENVIMA je 20 mg jednou denně perorálně, v kombinaci s pembrolizumabem v dávkách buď 200 mg každé 3 týdny, nebo 400 mg každých 6 týdnů podáváním intravenózní infuzí po dobu 30 minut, dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita nebo nedojde k progresi onemocnění. Další informace o dávkování viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro pembrolizumab. **Podrobné údaje k dávkování, úpravě či odložení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Interakce:** Současné podání lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemělo žádný významný vliv na farmakokinetiku jakoliv z těchto 3 látek. Nejsou dostupné žádné údaje, které by bylo možné použít k vyloučení rizika možné indukce CYP3A4 nebo P-gp lenvatinibem v gastrointestinálním traktu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastší hlášenými nežádoucími účinky jsou hypertenze (69,6 %), průjem (62,8 %), snížená činnost jater (41,5 %), snížená hladina hemoglobinu (45,6 %), nauzea (44,5 %), proteinurie (36,9 %), stomatitida (35,8 %), zvracení (34,5 %), dyspnoe (34,1 %), bolest hlavy (34,1 %) a syndrom palmoplantární erytrodysestázie (PPE) (32,7 %). **Upozornění:** Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a, pokud je známo, že pacient trpí hypertenzí, má být takový pacient léčen stabilní dávkou antihypertenziv po dobu alespoň 1 týdne před léčbou lenvatinibem. U pacientů, kteří již užívají antihypertenzivní léčbu, je možné zvýšit dávkou užívaného léčiva nebo, pokud je to vhodné, lze přidat jedno léčivo nebo více léčiv z jiné třídy antihypertenziv. U pacientů léčených lenvatinibem byla zaznamenána proteinurie. Je třeba pravidelně sledovat množství bílkovin v moči. Bude-li testovací proužek indikovat proteinurii ≥ 2+, může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. Ženy ve fertilním věku musí během léčby lenvatinibem a ještě jeden měsíc po jejím ukončení používat vysoce účinnou antikoncepci. Lenvatinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to naprosto nezbytné a až po pečlivém zvážení potřeb matky a rizika pro plod. Není známo, zda se lenvatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkání. Riziko pro novorozence nebo kojenče nelze vyloučit, a proto je podávání lenvatinibu během kojení kontraindikováno. Lenvatinib má kvůli nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závraťe, má vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto příznaky, by měli při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti. Podrobné údaje viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Výšeji přípravky lze předat. **Datum poslední revize SmC:** 11/2021. **Registrace číslo:** EU/1/15/1002/001, EU/1/15/1002/002. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Strasse 3, 60549 Frankfurt am Main, Německo. Podrobnější údaje najdete v příbalové informaci, Souhrnu údajů o přípravku, nebo jsou k dispozici na adrese Eisai GesmbH organizacní složka, Holičská 2253/1, 148 00 Praha 4 – Chodov tel. +420 242 485 839, kontakt\_praha@eisai.net. Přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění u DTC a HCC. Před předepsáním se seznáme s aktuálním zněním indikačního omezení.

LEC2001-11/2020  
CZ-LENA-20-0001





# Indikováno k léčbě\* chronické hepatitidy C u dospělých pacientů s genotypem 1a, 1b a 4<sup>1</sup>

## \* Vyléčení infekce virem hepatitidy C (HCV)

= setrvalá virologická odpověď, což byl primární sledovaný parametr ve všech studiích. Tento parametr byl definován jako přítomnost ribonukleové kyseliny (RNA) HCV pod spodní mezí kvantifikace (LLOQ) za 12 týdnů po ukončení léčby (SVR 12).<sup>1</sup>

1  
tableta  
denně,  
nezávisle  
na jídle

### Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku ZEPATIER®.

### Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**ZEPATIER® 50 mg/100 mg**

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 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 celkové trvání léčby u jednotlivých typů pacientů: CHC genotypy 1a - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirem má být zvažováno u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA > 800 000 IU/ml nebo s přítomností specifických polymorfismů NS5A, které způsobují nejméně Sníženou snížení aktivity elbasviru, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby. CHC genotypy 1b - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. CHC genotypy 4 - Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirem má být zvažováno u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA > 800 000 IU/ml, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby; hotovované tablety je nutno polykat celé, přičemž se lze užít s jídlem nebo bez jídla. **Dávky:** Dávky v závislosti na věku pacientů - u starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER. Ponuška funkce ledve a konečné stadium renálního selhání (ESRD) - U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledve (většinou pacienti 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** byla 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 hepatocytů přenášající polypeptid 1B (organický anion transportující polypeptid 1B-OATP1B), jako je efavirenz, fenytoin, karbamazepin, bosentan, etavirin, modafinil nebo těžkáka teklivovaná (Hypericum perforatum). **Zvláštní upozornění:** Zvýšení hladiny ALT má pozdních zvýšení hladiny ALT během léčby přímo souvisí s plasmatickou expozicí grazopreviru. Během klinických studií přípravku ZEPATIER s ribavirem nebo bez něj došlo u < 1 % subjektů ke zvýšení hladiny ALT nad normální hladiny na více než 5násobek horní hranice normálu. Vyšší míry pozdních zvýšení hladiny ALT se vyskytly u žen (2 %), asiánů (2 %) a subjektů ve věku ≥ 65 let (2 %). K těmto pozdním zvýšením hladiny ALT obvykle došlo v 8. týdnu léčby nebo později. Před léčbou, v 8. týdnu léčby a v případě klinické indikace je nutno provést laboratorní vyšetření jaterních funkcí. U pacientů léčených po dobu 16 týdnů se ve 12. týdně 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 hladiny ALT na více než 10násobek horní hranice normálu, je nutno zvažovat vysazení přípravku ZEPATIER. Přípravek ZEPATIER je nutno vysadit, pokud je zvýšení hladiny ALT doprovázeno známkami nebo příznaky hepatitidy nebo zvýšením konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinírodního normalizovaného poměru (INR). Genotypově specifická aktivita: Účinnost přípravku ZEPATIER nebyla prokázána u genotypů HCV 2, 3, 5 a 6. Přípravek ZEPATIER u pacientů infikovaných těmito genotypy nedoporučuje. Opakovaná léčba: Účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů, kteří již byli léčení nebo kteří 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/HIV (virus hepatitidy B - U pacientů s kombinací HCV/HIV nebyla bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER hodnocena. Použití u pacientů s diabetem mellitem: U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatice hypoglykemie. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykemie, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medicínu. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty 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 vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo mladásovo galaktózy u laktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek ZEPATIER obsahuje 9,925 mg sodku u jedné tablety, což odpovídá 3,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodku potravou podle WHO pro dospělé. **Interakce:** Současné podávání přípravku ZEPATIER a inhibitory OATP1B je kontraindikováno, protože může dojít k významnému zvýšení plasmatické koncentrace grazopreviru. Současné podávání přípravku ZEPATIER a induktory CYP3A nebo P-gp je kontraindikováno, protože může k významnému snížení plasmatické koncentrace elbasviru a grazopreviru a může vést ke snížení terapeutického účinku přípravku ZEPATIER. Současné užívání přípravku ZEPATIER a silných induktorů CYP3A zvyšuje koncentrace elbasviru a grazopreviru a současně podávání se nedoporučuje. Slabá inhibice enzymů CYP3A grazoprevirem může být plasmatické koncentrace substrátů CYP3A snížena zlepšením funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícím s clearance HCV. Během léčby může být potřeba důkladně monitorovat a případně upravit dávky substrátů CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (například inhibitory kalceinu), 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 omezením jater (s cirhózou nebo bez ní). V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (více než 10 %) únava a bolest hlavy. Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirem nebo bez ribavirinu nebo ve důsledku nežádoucích účinků vysadilo trvale. Četnost závažných nežádoucích účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u subjektů s kompenzovanou cirhózou byla srovnatelná s četností pozorovanou u subjektů bez cirhózy. Při hodnocení elbasviru/grazopreviru v kombinaci s ribavirem byly nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby elbasviru/grazopreviru + ribavirem konstatovány se zřetelným bezpečnostním profilem ribaviru. **Pediatrická populace:** Přesoznění bezpečnosti přípravku ZEPATIER u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších je založeno na datech z otevřených klinických studií fáze 2b, která zahrnovala 22 pacientů, kteří byli léčení přípravkem ZEPATIER po dobu 12 týdnů. Zaměřenými nežádoucími účinky byly chřaptění, bolesti břicha, zranění nosní sliznic a klinických studiích přípravku ZEPATIER u dospělých. **Uchování:** Uchovávat v suchém, vzdušném prostředí pod podmínkami uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/119/001. **Datum poslední revize textu:** 22.10.2021. **RCN:** 000019499-CZ

\*Svíměte si, prosím, změny 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, seznáme se, prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.**



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2022. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Ražná 22, 150 00 Praha 5, Česká republika  
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: info\_czechslovak@merck.com, www.msdcz  
CZ-ZEP-00158, datum výroby 2/2022

# PROGRAM KONGRESU – LÉKAŘSKÁ SEKCE

---

## Úterý 10. května

---

18:00 – 22:00 Příprava a instalace doprovodné výstavy

18:00 – 20:00 Registrace

18:00 – 22:00 Instalace posterových prezentací

## Středa 11. května

---

08:30 – 10:00 Příprava a instalace doprovodné výstavy

**08:30 – 19:00 Registrace**

08:30 – 12:00 Instalace posterových prezentací

10:45 – 11:55 Občerstvení s kávou před zahájením programu

**11:55 Zahájení programu XLIX. májových hepatologických dnů**

**12:00 – 13:15 I. PROGRAMOVÝ BLOK** 75 min.  
**Transplantace jater, nádory jater**

**Předsedající: Husová L, Trunečka P**

**Transplantace orgánů od HCV pozitivních dárců:  
výsledky 2019-2022**

Fraňková S, Šperl J, Slatinská J, Víklícký O

**Výsledky transplantace jater pro metastázy  
neuroendokrinního tumoru**

Chmelová K, Fraňková S, Šperl J, Froněk J,  
Trunečka P, Taimr P, Špičák J

**Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom  
v CKTCH Brno**

Drápalová V, Husová L, Mejzlík V, Ničovský J, Němec P

**Multiplicitní primární neoplázie a hepatocelulární  
karcinom – data jednoho centra**

Hříbek P, Žabová L, Klasová J, Kuola M, Urbánek P

**Hepatocelulární karcinom – pohled na etiologii primární  
léze, léčebnou taktiku a jejich vliv na výsledky**

Kubala E, Hříbek P

13:15 – 13:30

Přestávka

13:30 – 15:00

**POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (1. část)** 90 min.  
**Vzácná onemocnění**

Předsedající: Fraňková S, Jirsa M, Šperl J

**Primární sklerózující cholangitida, diagnostika a léčba**  
Drastich P

**Primární biliární cholangitida, diagnostika a léčba**  
Fraňková S

**Deficit alfa-1-antitrypsinu a jeho přesah do jiných  
jaterních onemocnění**  
Šperl J

**Molekulární diagnostika dědičných onemocnění**  
Jirsa M

15:00 – 15:15

**Sponzorovaná přednáška firmy Alnylam** 15 min.  
**Moderní léčba akutní jaterní porfyrie**  
Urbánek P

15:15 – 15:30

Občerstvení s kávou

15:30 – 16:30

**SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU GILEAD** 60 min.

**Virové hepatitidy – stále aktuální téma**

Předsedající: Urbánek P

**Reaktivace HBV infekce během imunosupresivní léčby**  
Fraňková S

**Vývoj terapie HCV infekce – kam jsme se posunuli?**  
Šperl J

**Hepatocelulární karcinom ve vztahu k HCV infekci**  
Urbánek P

**Inovativní léčba HDV infekce**  
Husa P

16:30 – 18:00

**POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (2. část)** 90 min.  
**Virové hepatitidy**

Předsedající: Husa P, Fraňková S

## Hepatitida A

Husa P ml.

## Péče o pacienty vyléčené z infekce HCV

Fraňková S

## Hepatitida D

Husa P

## Hepatitida E

Mihalčín M

### Čtvrtek 12. května

---

08:00 – 19:00

Registrace

**08:30 – 10:00**

**POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (3. část)**  
**Metabolická a autoimunní onemocnění**

90 min.

Předsedající: Brůha R, Urbánek P, Vítek L

### Autoimunitní hepatitida

Urbánek P

### Metabolické souvislosti NAFLD

Vítek L

### MAFLD – nová diagnóza?

Fejfar T

### NAFLD – překonaná diagnóza?

Brůha R

**10:00 – 10:30**

**Přednáška State of the art POZVANÝ HOST ZA**  
**ČGS ČLS JEP: Diagnostika vzácných cholangiopatií**

Urban O

30 min.

10:30 – 10:50

Občerstvení s kávou

**10:50 – 11:50**

**SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU ABBVIE**

60 min.

11:50 – 13:00

Přestávka na oběd

**13:00 – 13:45**

**Blok Slovenské hepatologické společnosti** 45 min.

Prognostické faktory HCC - analýza slovenskej kohorty

Šafčák D

13:45 – 15:15

**POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČHS (4. část)**  
**Cirhóza, portální hypertenze**

90 min.

Předsedající: Fejfar T, Trunečka P

**Krvácení při portální hypertenzi - pohled Bavena VII**  
Fejfar T

**Neinvazivní diagnostika jaterní cirhózy  
a portální hypertenze**  
Dvořák K

**Sarkopenie, myosteatóza a syndrom frailty  
u pacientů s jaterní cirhózou**  
Trunečka P

**Umíme vyléčit jaterní cirhózu?**  
Chmelová K

15:15 – 15:30

**Sponzorovaná přednáška firmy SOBI**

15 min.

**Avatrombopag – nová perorální léčba trombocytopenie  
u pacientů s jaterním onemocněním**  
Fraňková S

15:30 – 15:45

Občerstvení s kávou

15:45 – 16:45

**SATELITNÍ SYMPOZIUM POŘÁDANÉ FIRMOU  
PRO.MED.CS. PRAHA**

**Co všechno víme či nevíme o jaterních enzimech**

Předsedající: Brůha R

**Jaterní enzymy, jak je pravděpodobně známe**  
Šmíd V

**Jaterní enzymy, jak je asi neznáme**  
Vítek L

16:45 – 17:45

**II. PROGRAMOVÝ BLOK**  
**Virové hepatitidy**

60 min.

Předsedající: Volfová M, Šperl J

**Okultní HBV infekce a 5 klinických případů**  
Aster V, Rozsypal H, Kadeřávková P, Rudová T, Slížek M,  
Drabová Z, Fraňková S, Benešová M, Králíčková B



**Jaterní selhání v návaznosti na vakcinaci proti covid-19**  
Husa P ml.

**Výrazná jaterní léze v rámci MIS-A s rozvojem po covidu-19**  
Stebel R, Husa P

**Úspěšná léčba HCV infekce jako rizikový faktor vzniku obezity a metabolického syndromu**  
Pítová V, Fraňková S, Šperl J

16:45 – 18:00

**III. PROGRAMOVÝ BLOK – PARALELNÍ SÁL**  
**Experimentální hepatologie** 75 min.

Předsedající: Muchová L, Kučera O

**Vliv telmisartanu na nealkoholovou tukovou chorobu jater u myší**  
Kučera O, Staňková P, Peterová E, Melek J, Maseko TE, Rychtrmoc D, Lotková H, Podhola M, Červinková Z

**Vliv temisartanu na energetický metabolismus jater myší s nealkoholovou tukovou chorobou jater**  
Staňková P, Kučera O, Peterová E, Dušek J, Elkalaf M, Žádníková P, Rychtrmoc D, Červinková Z

**Fluoresceín – viac ako angiografické farbivo?**  
Šranková M, Dvořák A, Martínek M, Šebej P, Klán P, Vítek L, Muchová L

**Vliv bilirubinu a fenofibrátu na intermediární metabolismus jaterní buňky**  
Pospíšilová K, Dvořák A, Vecka M, Vítek L

**Porovnání účinků oleátu a palmitátu na buňky hepatomových linií HepG2 a HepaRG**  
Maseko TE, Elkalaf M, Žádníková P, Melek J, Staňková P, Peterová E, Rychtrmoc D, Lotková H, Červinková Z, Kučera O

18:00 – 18:15

**Plenární schůze ČLS JEP** 15 min.

20:00

**Společná večeře pořádaná ČHS ČLS JEP**

## Pátek 13. 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 FIRMOU  
AOP ORPHAN**

60 min.

Předsedající: Brůha R

**Nastal čas na 2. linii léčby PBC**

Fraňková S

**Ocaliva – dlouhodobá léčba a oddálení ESLD**

Brůha R

**Kdy u PBC zvažovat transplantaci?**

Šperl J

10:45 – 12:15

**IV. PROGRAMOVÝ BLOK**

90 min.

**Fibróza, cirhóza, metabolická onemocnění**

Předsedající: Petrtýl J, Dvořák K

**Nejčastější chyby v preanalytické fázi z pohledu**

**Hepatologické laboratoře ÚLBLD VFN**

Pauková M, Subhanová I, Petr T, Vítek L

**Vliv bariatrické endoskopie na průběh NAFLD, především  
na změny parametrů jaterní fibrózy a steatózy**

**(pilotní prospektivní studie – předběžné výsledky)**

Vašura A, Machytka E, Urban O, Bužga M, Macháčková J

**První zkušenosti z reálné praxe - 2. linie léčby PBC**

Husová L, Mejzlík V, Drápalová V, Němec P

**Hodnocení stupně jaterní fibrózy pomocí transienční  
elastografie a její korelace s biochemickými parametry  
v prvním kontaktu**

Uzlová N, Fraňková S, Množil Střídová K,

Krátká K, Libicherová P, Rychlík I

**Alela G PNPLA3 zvyšuje riziko jaterní cirhózy  
u SERPINA1 MZ heterozygotů**

Fraňková S, Rábeková Z, Neřoldová M, Varyš D, Fabián O,  
Květoň M, Hubáček J, Adámková V, Špičák J, Jirsa M, Šperl J

**Portosinusoidální cévní nemoc – staronová nosologická jednotka s novými diagnostickými kritérii, kazuistika**  
Šembera Š, Fejfar T, Jirkovsky V, Hůlek P

**Sérové sulfatované žlučové kyseliny jako potenciální marker nealkoholové steatohepatitidy**

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

12:15 – 12:30

**Vyhlášení cen za nejlepší posterové prezentace**

15 min.

12:30

**Závěr kongresu**

12:30 – 13:30

Oběd

## **PROGRAM KONGRESU – SEKCE ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ NELÉKAŘSKÝCH PROFESÍ**

---

**Čtvrtek 12. května**

---

**9:30 – 10:30**

### **I. BLOK**

Předsedající: Brucknerová A, Gabrielová M

**Postižení jater u gravidní ženy nakažené virem SARS COV2**

Cveková S

**Kazuistika ze Zlína**

Gabrielová M

**Covid na necovidové klinice**

Šeflová L

**Péče o pacienta s alkoholovou cirhozou jater**

Fenclová Š

10:30 – 11:00

Občerstvení s kávou

**11:00 – 12:00**

### **II. BLOK**

Předsedající: Gabrielová M, Brucknerová A

**Nejčastější problémy v preanalytické fázi z pohledu Hepatologické laboratoře ÚLBLD VFN**

Pauková M

**Transjugulární jaterní biopsie z pohledu asistující sestry**  
Macáková L

**Život s Céčkem**  
Brucknerová A

**Nová éra bariatrické endoskopie v ČR - úhrada výkonů,  
organizace center a doporučené postupy pro léčbu**  
Nociarová M

12:00 – 13:00

Přestávka na oběd

## **POSTEROVÁ SEKCE**

---

**Diskuse u posterů, 13. května, 09:00 – 09:30 hod**

Moderátoři: Brůha R, Jirsa M, Lotková H

### **Seznam posterů**

**1. Spektroskopie plazmy – nástroj časné diagnostiky hepatocelulárního karcinomu?**

Hříbek P, Habartová L, Kubíčková K, Klasová J, Urbánek P, Setnička V

**2. Změna rakovinného metabolického profilu HepG2 na oxidativní metabolismus podobný hepatocytům**

Elkalaf M, Rychtrmoc D, Staňková P, Červinková Z, Kučera O

**3. Vliv temisartanu na jaterní expresi genů u myší s experimentálně navozenou nealkoholovou tukovou chorobou jater**

Peterová E, Staňková P, Melek J, Červinková Z, Kučera O

**4. Vliv dapagliflozinu na dietně navozenou nealkoholovou tukovou chorobu jater u myší**

Rychtrmoc D, Staňková P, Peterová E, Lotková H, Elkalaf M, Žádníková P, Červinková Z, Kučera O

# ABSTRAKTA - SEKCE LÉKAŘŮ

---

## TRANSPLANTACE ORGÁNŮ OD HCV POZITIVNÍCH DÁRCŮ: VÝSLEDKY 2019-2022

---

Fraňková S, Šperl J, Slatinská J, Viklický O

Transplantcentrum IKEM Praha

Úvod: Hepatitida C (HCV) představovala do nedávna kontraindikaci dárcovství orgánů. Zavedení přímo působících antivirotik (DAA) proti HCV do klinické praxe umožňuje použití štěpů od HCV RNA pozitivních dárců HCV negativním příjemcům. V IKEM byl program transplantace od HCV pozitivních dárců zahájen v roce 2019. Cílem sdělení je analýza výsledků programu HCV pozitivních dárců, zejména posouzení bezpečnosti a účinnosti profylaxe přenosu HCV infekce.

Metody: Všem dárcům orgánů jsou v rámci screeningu krví přenosných infekcí vyšetřeny anti-HCV protilátky. V případě positivity anti-HCV je infekce potvrzena metodou PCR. U příjemců, kterým je alokván orgán z HCV RNA pozitivního dárce, je podána profylaxe přenosu HCV. K prevenci přenosu HCV používáme kombinaci glekapreviru a pibrentasviru (100/40 mg, Maviret® tbl). Léky jsou podávány po dobu 12 týdnů, jejich podávání je zahájeno bezprostředně před transplantací.

Výsledky: V období 9/2019–2/2022 bylo k transplantaci využito celkem 12 orgánů od 5 HCV pozitivních dárců (2x játra, 10x ledvina). Potransplantační průběh byl u všech pacientů nekomplikovaný, tolerance DAA byla dobrá, nikdo nezaznamenal nežádoucí účinky s DAA spojené, nebylo nutno řešit lékové interakce. HCV RNA byla vyšetřována v prvním měsíci v týdenních, následně v měsíčních intervalech, u nikoho z příjemců orgánů nebyla zaznamenána HCV RNA pozitivita, u žádného z příjemců nedošlo k přenosu infekce.

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

## VÝSLEDKY TRANSPLANTACE JATER PRO METASTÁZY NEUROENDOKRINNÍHO TUMORU

---

Chmelová K<sup>1</sup>, Fraňková S<sup>1</sup>, Šperl J<sup>1</sup>, Froněk J<sup>2</sup>, Trunečka P<sup>1</sup>, Taimr P<sup>1</sup>, Špičák J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie;

<sup>2</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Úvod: Neuroendokrinní neoplázie (NEN) jsou velmi heterogenní skupina epiteliálních tumorů, které jsou dle WHO klasifikace z roku 2017 rozděleny na dobře diferencované, obvykle indolentní neuroendokrinní tumory (NET) se stupněm diferenciacce (grade, G) 1-3, a špatně diferencované, agresivně rostoucí neuroendokrinní karcinomy (NEC). NEN, které mají původ v gastrointestinálním traktu, bývají častěji diagnostikovány



v pozdějších stadiích, obvykle již s jaterními metastázami, nebo jako náhodný nále. Existuje řada terapeutických přístupů k léčbě jaterních metastáz, které jsou optimálně radikální, tedy chirurgické, mezi ty řadíme resekční výkony a (v případě NET) transplantaci jater. Mezi metody paliativní lze zahrnout transarteriální chemoembolizaci, radiofrekvenční ablacii, chemoterapii, léčbu somatostatinovými analogy či mTOR inhibitory. Resekce metastáz, ať už v jedné době s odstraněním primárního ložiska či ve druhé době, je metodou volby, a to zejména u pacientů s vyjádřenými symptomy, přestože rekurence onemocnění je poměrně častá. U pacientů s bilobárním postižením a bez významných komorbidit je jedinou chirurgickou možností transplantace jater (LTx). Pětileté přežití se v pohybuje mezi 36–80 %. Naším cílem bylo zhodnotit výsledky transplantace jater pro metastázy NET v IKEM.

Metody: Retrospektivně jsme analyzovali data pacientů, kteří podstoupili LTx pro neresekabilní jaterní metastázy NET v našem transplantačním centru mezi 9/2009 a 3/2021. Všichni pacienti podstupovali pravidelné ambulantní návštěvy a kontrolní ultrazvuková vyšetření.

Výsledky: LTx podstoupilo celkem 18 dospělých pacientů, 11 mužů a 7 žen. Průměrný věk pacientů v době transplantace byl 52 let, medián sledování 45,5 měsíce. Grade NET v explantátech byl G1 u 5/18 pacientů, G2 u 9/18 pacientů a G3 u 4/18 pacientů. Nejčastější lokalizací primárního tumoru byl pankreas (8/18) a terminální ileum (8/18), po jednom byla primární ložiska v jiné části tenkého střeva a ve žlučníku. Jedno-, 3- a 5leté přežití po LTx byly 88,2 %, 76,5 % a 76,5 %. Doba bez rekurence onemocnění byla v 1-, 3- a 5letém horizontu 94,1 %, 76,5 % a 73,2 %. Jeden pacient s G1 NET zemřel 7 dní po LTx pro primární afunkci jaterního štěpu. Tři z 5 pacientů s G1 mají rekurenci onemocnění a jsou léčeni somatostatinovými analogy. Žádný jiný pacient s G1 NET však nezemřel. V této skupině byla průměrná doba do rekurence 65,3 měsíce. Ve skupině G2 byla rekurence onemocnění zjištěna u 3/9 pacientů, průměrně po 41,3 měsících po LTx. Dva z těchto pacientů zemřeli na metastázy základního onemocnění. Ve skupině G3 se metastázy objevily u 3/4 pacientů, v průměru po 22,3 měsících po LTx, dva z těchto nemocných zemřeli. Celkově 5 ze 7 pacientů, kteří žijí alespoň 5 let po LTx, má rekurenci onemocnění a každý pacient, který se dožil 8 let má již metastázy. Krom jednoho všichni žijící pacienti udávají velmi dobrou kvalitu života, jeden pacient má mírné symptomy (průjmy).

Závěr: Transplantace jater u pacientů pro neresekabilní jaterní metastázy NET je efektivní a bezpečná. Z našich dat vyplývá, že u většiny pacientů lze očekávat rekurenci onemocnění. Celkové přežití pro skupiny G1 a G2 je srovnatelné s LTx pro ostatní indikace a kvalita života je uspokojivá, pro G3 odpovídá konzervativní léčbě.

## **TRANSPLANTACE JATER PRO HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM V CKTCH BRNO**

---

*Drápalová V, Husová L, Mejzlík V, Ničovský J, Němec P*

*Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika*

Transplantace jater (LTx) představuje život zachraňující výkon u nemocných s chronickým či akutním jaterním selháním, u nichž byly vyčerpány všechny léčebné

možnosti a prognóza života bez transplantace je velmi krátká. Transplantace jater může být také vhodná pro vybranou skupinu pacientů s nádorovým onemocněním jater.

Nejčastější primární maligní nádor jater, hepatocelulární karcinom (HCC), vzniká často v terénu chronického jaterního onemocnění, v terénu jaterní cirhózy.

Kurativní léčebné metody hepatocelulárního karcinomu zahrnují transplantaci jater, resekci jater a u některých velmi časných HCC i lokální ablaci.

Ve většině transplantčních center jsou pacienti s HCC indikováni k transplantaci jater na základě tzv. Milánských kritérií (1 ložisko menší než 5 cm, nebo 2–3 ložiska, kdy žádné nepřesahuje 3 cm, bez přítomnosti nádorové invaze do velkých cév). Tato kritéria byla mnohokrát validována a jsou dosud celosvětově akceptována. Zjištění, že někteří pacienti, kteří Milánská kritéria překračují a mohou mít po transplantaci obdobné přežívání, vyvolaly velký zájem na rozšiřování těchto kritérií.

K transplantaci jater jsou zvažováni nemocní s HCC, u nichž není možná resekce jater pro riziko vzniku významné jaterní dysfunkce, nebo kde není možné provedení resekce z technických důvodů. Dle literárních údajů je méně než 25% pacientů s HCC indikováno k chirurgické léčbě, neboť je tumor diagnostikován v pokročilém stádiu.

Transplantační léčba HCC se v posledních letech výrazně rozvíjí a v některých centrech je již HCC nejčastější indikací k LTx. V transplantačním centru CKTCH bylo do konce roku 2021 provedeno celkem 866 transplantací jater. První pacient transplantovaný pro hepatocelulární karcinom v r. 1983 doposud žije. Od roku 2009 bylo provedeno dalších 35 transplantací jater pro susp. hepatocelulární karcinom, který byl z explantátu verifikován. Současně byl v jaterním explantátu u více než 60 nemocných za posledních 10 let potvrzen hepatocelulární karcinom jako náhodný nále. Důležitá je tedy prevence a pravidelný screening hepatocelulárního karcinomu u nemocných s jaterní cirhózou.

Protože transplantace jater přináší nejlepší dlouhodobé kurativní výsledky, je potřeba rozšiřovat kritéria k akceptaci orgánů a hledat další potenciální zdroje v dárcovských programech.

## **MULTIPLICITNÍ PRIMÁRNÍ NEOPLÁZIE A HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM – DATA JEDNOHO CENTRA**

---

*Hříbek P, Žabová L, Klasová J, Kuola M, Urbánek P*

*Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším primárním zhoubným nádorem jater. Ve většině případů se rozvíjí v terénu preexistujícího chronického jaterního onemocnění, nejčastěji ve stádiu jaterní cirhózy. Ne vždy je HCC jediným nádorovým onemocněním u konkrétního pacienta. Dlouhodobým trendem souvisejícím s prodlužováním střední délky života je i nárůst počtu diagnostikovaných malignit různého původu. Více nemocných s nádory je efektivně léčeno a může tak být vystaveno i dlouhodobým nežádoucím účinkům systémové terapie či radioterapie, tito nemocní jsou také podrobeni systematické dispenzarizaci, která vede k vyšší pravděpodobnosti záchytu jiné primární malignity a nepochybně je trvale přítomen vliv genetiky, který mohl vést k prvnímu nádoru. Pro tyto stavy se v onkologii vžil termín mnohočetné primární malignity (multiple primary neoplasia = MPN).

Metodika: Retrospektivní deskriptivní statistická analýza včetně analýzy přežívání v souboru nemocných s HCC sledovaných a léčených na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN Praha mezi lety 2011 a 2021 a analýza výskytu MPN u těchto nemocných a jejich vlivu na celkové přežívání.

Soubor: Kohorta čítala 202 pacientů s HCC (158 mužů) s mediánem věku v době diagnózy 71 let. Zastoupení základních jaterních chorob bylo ALD 34 %, NAFLD/NASH 27 %, HCV 16 %, pacienti bez fibrózy a stanovené etiologie 12 %, kryptogenní cirhóza 7 %, HBV 4 %, ostatní <1 %. Rozložení dle stádií BCLC klasifikace bylo A 38 %, B 32 %, C 23 % a D 12 % případů.

Výsledky: Výskyt MPN byl v souboru v 18,8 % případů HCC. Medián celkového přežívání (OS) dle stádií BCLC v celém souboru byl pro stádium A – 58, B – 19, C – 7 a D – 2 měsíce ( $p < 0,0001$ ). Medián OS v měsících dle stádií BCLC byl u pacientů se samotným HCC A – 58, B – 18, C – 7, D – 2 a v případech přidružených MPN A – 52, B – 34, C – 11 a D – 3 měsíce (rozdíly nebyly statisticky významné). Medián OS pacientů se samotným HCC a HCC s přidruženými MPN byl napříč stádii 18, respektive 21 měsíců, nicméně rozdíl nebyl statisticky významný ( $p = 0,4903$ ).

Závěr: Multiplicitní primární neoplázie jsou i u nemocných s HCC častým jevem. Pravděpodobně nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem jsou pro nemocné v časném stádiu HCC, protože mnohdy představují kontraindikaci transplantační terapie. Vliv přítomnosti MPN na celkové přežívání u nemocných s HCC se však překvapivě nezdá být statisticky významný.

## **PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CHOLANGITIDA, DIAGNOSTIKA A LÉČBA**

---

*Fraňková S*

*Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha*

Primární biliární cholangitida (PBC) je chronické, imunologicky podmíněné jaterní onemocnění, které ve svém dlouhodobém průběhu vede k destrukci malých žlučovýchodů, cholestáze a progresivní fibróze jater včetně možnosti chronického selhání jater.

PBC je onemocnění vzácné, s incidencí od 0,33 do 5,8/100000 obyvatel ročně.

PBC postihuje převážně ženy středního věku, pouze asi 10 % postižených jsou muži.

Většina pacientů je nyní diagnostikována v asymptomatickém stadiu.

Diagnóza onemocnění je obvykle stanovena na základě kombinace laboratorních vyšetření, elevace sérové ALP nad 1,5násobek normy trvající déle než 6 měsíců, a přítomnosti AMA protilátek v titru 1:40 nebo vyšším. Typický histologický nález flordinu nonsupurativní duktální léze s tvorbou nekaseifikujících granulomů potvrzuje diagnózu PBC, jaterní biopsie ale není pro stanovení diagnózy nezbytná při splnění dvou výše uvedených kritérií. Vyšetření ultrazvukem je základní zobrazovací metodou a vyloučí obstrukci žlučových cest, přinese navíc informace o struktuře jater, přítomnosti portální hypertenze, velikosti sleziny, vyloučí ascites či ložiskové postižení jater. Stupeň fibrózy jater obvykle hodnotíme neinvazivními metodami (transientní shear-wave nebo MR elastografie).

Únava je přítomna až u 85 % nemocných s PBC a zhruba polovina nemocných ji vnímá jako nejzávažnější příznak, který velmi nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. Nemocní trpí poruchami spánku a nadměrnou spavostí ve dne. Pacienti mají nižší variabilitu

tepové srdeční frekvence a jsou hypotenzní. Dalšími faktory, které mohou k únavě přispět, jsou deprese, spánková deprivace, nežádoucí účinky podávané medikace, anémie a hypofunkce štítné žlázy. Pruritus je častým steskem nemocných s PBC, vyskytuje se až u 70 % pacientů. Příčina pruritu byla po dlouhou dobu neznámá, v současnosti se má za to, že je za něj zodpovědná osa lipopolysacharid-autotaxin. Osteoporóza komplikuje PBC u 20–40 % pacientů a představuje dvojnásobné riziko fraktur, zejména v oblasti páteře, kyčlí a předloktí. Rizikovými faktory osteoporózy jsou vyšší věk, nízký BMI ( $\leq 24$  kg/m<sup>2</sup>) a pokročilé stadium onemocnění. Hyperlipidémie je přítomna až u 85 % pacientů s PBC při diagnóze onemocnění. Je přítomna významná elevace lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL), zatímco elevace lipoproteinů s nízkou (LDL) a velmi nízkou denzitou (VLDL) není tak výrazná. Xantelesmata a xantomy jsou častým nálezem u pacientů s PBC. Dosud nebyla prokázána jasná korelace mezi hyperlipidémií provázející PBC a kardiovaskulárním rizikem. PBC je spojena s mnoha dalšími autoimunními onemocněními, jako je Sjögrenův syndrom (až 70 %), thyroditida (15 %), sklerodermie a CREST syndrom, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses a celiakie. Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) byla prvním lékem registrovaným k léčbě PBC. Dávka 13–15 mg/kg má vyšší účinnost než podávání dávek nižších (5–7 mg/kg). V současné době je v léčbě PBC terapií první linie. Nově diagnostikovaní pacienti by měli zahájit léčbu i v časných fázích onemocnění, se zhodnocením efektu rok po zahájení léčby, aby bylo možno posoudit jejich dlouhodobou prognózu. Pacienti, u kterých léčba UDCA vede k poklesu nebo normalizaci ALP, mají signifikantně lepší prognózu ve srovnání s pacienty bez odpovědi na léčbu.

Kyselina obeticholová (OCA) je derivátem kyseliny chenodeoxycholové, ligandem a silným aktivátorem FXR (farnesoidového) receptoru. OCA byla primárně testována u pacientů s PBC, non-respondentů na léčbu UDCA. Ve studii fáze III byla prokázána biochemická účinnost OCA u nemocných, kteří neodpověděli adekvátně na terapii UDCA podle Torontských kritérií (ALP  $\geq 1,67$  násobek normy a/nebo zvýšený bilirubinu do dvojnásobku normy). V podskupinách pacientů léčených 5 a 10 mg OCA v kombinaci s UDCA byl zaznamenán signifikantní pokles ALP a bilirubinu pod cílovou hranici u 46, resp. 47 % nemocných<sup>9</sup>. OCA je v současnosti léčbou 2. linie u nemocných s neadekvátní odpovědí na UDCA po dvanácti měsících léčby nebo u nemocných, kteří léčbu UDCA netolerují.

Mnoho studií publikovaných v USA i Evropě prokázalo zlepšení laboratorních parametrů u pacientů s PBC léčbou fibráty (bezafibrát, fenofibrát). Jejich účinek je dán agonistickým působením na PPAR $\alpha$  receptorech, nepřímo ovlivňují i produkci žlučových kyselin. V menších studiích přidání bezafibrátu (400 mg/den) v kombinaci s UDCA v porovnání s placebem vedlo k normalizaci ALP (45 % vs. 18 % pacientů). Transplantace jater představuje konečnou léčbu PBC u pacientů, kteří dospějí do stadia jaterního selhání i přes podávanou medikamentózní léčbu. Pravidla indikace k transplantaci jsou shodná jako u pacientů indikovaných k pro jaterní selhání při cirhóze jiné etiologie či malý hepatocelulární karcinom. Neztížitelný pruritus a extrémní únava mohou být vzácně indikací k transplantaci jater i při kompenzované jaterní cirhóze. Počet transplantací jater pro PBC celosvětově klesá díky léčbě UDCA, přežití nemocných indikovaných k transplantaci jater je excelentní, 5leté přežití se pohybuje mezi 78 a 90 %.

**Klíčová slova:** primární biliární cholangitida, AMA protilátky, alkalická fosfatáza, kyselina ursodeoxycholová, kyselina obeticholová, transplantace jater

## Literatura:

- Eksteen B. Predicting risk in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. Mar 2016;63(3):697-9. doi:10.1002/hep.28377
- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. Jul 2012;56(1):198-208. doi:10.1002/hep.25599
- Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. Oct 2002;123(4):1044-51.
- Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: what is the risk? *Hepatology*. May 1992;15(5):858-62.
- Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. May 30 1991;324(22):1548-54. doi:10.1056/NEJM199105303242204
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. Jul 2009;50(1):291-308. doi:10.1002/hep.22906
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. Jul 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. Apr 2015;148(4):751-61 e8. doi:10.1053/j.gastro.2014.12.005
- Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. Aug 18 2016;375(7):631-43. doi:10.1056/NEJMoa1509840
- Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Bezafibrate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol*. 2003;38(6):573-8. doi:10.1007/s00535-002-1102-7

## DEFICIT ALFA-1 -ANTITRYPSINU A JEHO PŘESAH DO JINÝCH JATERNÍCH ONEMOCNĚNÍ

---

Šperl J, Fraňková S, Rábeková Z

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

Modifikující geny jsou definovány jako geny, jejichž varianty mohou ovlivňovat průběh jaterních onemocnění, a jsou příkladem jedné z mnoha příčin vzniku neočekávaného fenotypu dané nemoci. V hepatologii bylo doposud popsáno několik genů, jejichž varianty modifikují průběh chronických jaterních onemocnění a jejichž nosičství může ovlivnit rychlost progresu a závažnost chronických jaterních chorob různé etiologie. Nejvýznamnějším a dosud nejvíce prozkoumaným modifikujícím genem v hepatologii je PNPLA3. Další geny, jejichž vliv na progresi jaterních nemocí byl prokázán v několika studiích, jsou TM6SF2, GCKR, HSD17B13 a SERPINA1. SERPINA1 kóduje protein alfa-1-antitrypsin (AAT). Na rozdíl od jiných modifikujících genů v hepatologii je homozygotní nosičství mutované alely Z (genotyp ZZ) dobře definovaným rizikovým faktorem vzniku jaterní cirhózy. AAT patří mezi serinové proteázové inhibitory, tzv. serpiny. Z biochemického hlediska je AAT glykoprotein



s molekulovou hmotností 54 kDa. Má jednořetězcovou molekulu tvořenou 394 aminokyselinami v různých glykoformách. Stejně jako ostatní serinové proteázové inhibitory má i AAT charakteristickou sekundární strukturu beta listů a alfa helixů. AAT je v největší míře syntetizován v hepatocytech, kde jeho denní produkce dosahuje přibližně 34 mg/ kg tělesné hmotnosti. Jeho fyziologická koncentrace v séru je 0,88 až 1,74 g/l. Koncentrace pod fyziologickou hranicí je kromě geneticky podmíněného AATD možná i u jedinců s významnou hypoproteinémií, tedy ve stavech jako je malnutrice či malabsorpce, či při nadměrných ztrátách proteinů, například u proteinurie či při bílkoviny-ztrácející enteropatii. Typicky nízká koncentrace je i u syndromu dechové tísně novorozenců. Naopak zvýšené hodnoty proti fyziologickým nacházíme u zánětlivých stavů, a to jak akutních, tak chronických, dále v těhotenství, při užívání hormonální antikoncepce a u některých typů malignit. Kromě hepatocytů je AAT syntetizován i v jiných tkáních organismu. Jeho syntéza je popsána i v buňkách kostní dřene, v lymfocytech, buňkách lymfatické tkáně a v Panethových buňkách střeva. AAT je protein akutní fáze a jako jiné proteiny této skupiny řídí různé typy chemických reakcí prostřednictvím blokady aktivity příslušných enzymů. Z fyziologického hlediska je AAT důležitý tím, že brání trypsinu degradovat proteiny mimo tenké střevo. AAT také blokuje jiné enzymy, např. neutrofilní elastázu, která je uvolňována z leukocytů v rámci imunitní reakce proti infekci. AAT kromě elastázy neutrofilů v plicním parenchymu štěpí i četné jiné proteiny, včetně proteinů vrozené obranyschopnosti, jak proti infekcím, tak maligním buňkám, a je všeobecně známým modulátorem syntézy a funkce tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ). SERPINA1 je lokalizovaný na dlouhém raménku 14. chromozomu (14q32.1). Doposud bylo identifikováno více než 120 mutací v tomto genu. Variantní patogenní alely můžeme rozdělit na 3 skupiny. Prvním typem jsou tzv. storing (střádavé) alely, nejčastější je variantní alela Z (p.Glu366Lys, rs28929474 c.1096G>A), a 2 vzácné varianty Mmalton (p.Phe76del, rs775982338 c.226\_228delTTC) a Siiyama (p.Ser77Phe, rs55819880 c.230C>T) [34, 35]. Tvořené proteiny podléhají jak částečné intracelulární degradaci (-70%), tak sekreci (-45%) a formaci polymerů (-45%). Pouze malá část již vytvořených polymerů je degradována nebo vyloučena mimo buňku. Zbytek zůstává v endoplasmatickém retikulu a tato depozita jsou detekovatelná jako PAS-D pozitivní inkluze v histologickém obraze (Periodic Acid-Schiff-diafáze). Depozita polymerů v endoplasmatickém retikulu způsobují poruchu jeho funkce, vedoucí ke steatóze a fibróze jater. Druhým typem jsou tzv. nulové alely, charakterizované absencí tvorby proteinu nebo syntézou nepolymerizujícího zkráceného proteinu. S alela (p.Glu288Val, rs17580 c.863A>T), nejčastěji se vyskytující alela v kavkazské populaci, reprezentuje třetí typ variantní alely, který je charakterizován syntézou dysfunkčního proteinu, který podléhá kompletní intracelulární degradaci.

První zmínka o AATD pochází z roku 1964, kdy Laurell a Eriksson poprvé popsali absenci AAT v plazmě pacientů s degenerativním onemocněním plic vedoucí k úmrtí ve středním věku. O 5 let později, v roce 1969, publikoval Gans případy výskytu AATD u dětí s jaterní cirhózou. AATD byl původně označován za autosomálně recesivní onemocnění. V současné době jej popisujeme jako onemocnění autozomálně kodominantní, což znamená, že dochází k expresi obou zděděných alel a každá z nich může tvořit odlišný protein. Obě alely tak určují výsledný fenotyp onemocnění. AATD je nejčastější metabolické jaterní onemocnění v dětském věku. Pouze u malé části nosičů Z alely se rozvine jaterní postižení, což nejspíše souvisí s genetickými nebo environmentálními rozdíly v hepatocelulární odpovědi na akumulaci

AAT v hepatocytech. AATD je častou příčinou novorozenecké cholestázy v zemích s vysokou prevalencí AATD. Populační epidemiologická studie na 20000 dětech sledovala 127 dětí se ZZ genotypem od narození do 18. roku věku. Čtrnáct dětí mělo prolouvaný obstrukční ikterus a u osmi byly zaznamenány minimální biochemické abnormality. Dvě z těchto 22 dětí zemřely v nízkém věku v důsledku cirhózy. V 18 letech věku má 12 % ZZ homozygotů zvýšené aktivity jaterních enzymů, ale tito pacienti nemají obvykle žádné projevy jaterního onemocnění. Chronické jaterní onemocnění jater na podkladě AATD u dětí je po biliární atrezií druhou nejčastější indikací k transplantaci jater. Plicní postižení u nemocných s AATD obvykle projeví ve třetí až čtvrté dekádě dušností a jinými symptomy, jako je kašel, zahlenění, sípaní a slabost. Mnoho pacientů s AATD nemá symptomy žádné a onemocnění je odhaleno při screeningu rodinných příslušníků. Asociace mezi AATD a emfyzémem plic byla prvně popsána v roce 1963. U těchto jedinců obvykle dochází rozvoji symptomů v mladším věku než u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a často u nich chybí kuřácká anamnéza. Typicky dochází k postižení dolních plicních laloků, nicméně k emfyzematózním změnám plicního parenchymu může docházet i v jiných lokalizacích. Rentgenové vyšetření plic obvykle vykazuje známky panlobulárního emfyzému, velké buly jsou málo časté. U symptomatických pacientů jsou patrné známky obstrukční ventilační poruchy s poklesem FEV1 (usilovně vydechnutý objem za 1 vteřinu), vzestupem reziduálního objemu, a je též přítomna porucha difúze. K diagnostice možného AATD lze využít měření jeho koncentrace v séru, ta je nejčastěji stanovována za pomoci přidání protilátky, která se váže s AAT a následně využitím turbidimetrie. Z jiných metod stanovení koncentrace AAT je k dispozici ELISA a radiální imunodifúze. V minulosti se ke stanovení genotypu využívala isoelektrická fokusace. Na pohyblivosti mutovaného proteinu při isoelektrické fokusaci byla založena historická nomenklatura s označováním variant PiM, PiS and PiZ. Genetická diagnostika využívá metody genotypizace a sekvenace genu SERPINA1. Histopatologická diagnostika AATD je možná ze vzorku jaterní tkáně získaného jaterní biopsií, z explantátu jater při transplantaci či resekátů jater. Polymery mutovaného AAT vytvářejí v hepatocytech PAS-D pozitivní agregáty neboli granula. Tato metoda je sice senzitivní, ale ne specifická pro diagnostiku AATD. Při AATD mají PAS-D pozitivní agregáty svou charakteristickou periseptální lokalizaci, přítomnost granulí AAT lze potvrdit imunohistochemicky polyklonální králičí protilátkou.

Purifikovaný lidský AAT je izolován z krevní plazmy a lze ho využít jako augmentační léčbu u emfyzému plic, který je způsoben deficitem funkčního cirkulujícího AAT. Je podáván intravenózně. Farmakologická terapie pro jaterní onemocnění vzhledem k patofyziologickému mechanismu není v současnosti možná ani známá. Jak u onemocnění plic, tak u jaterního postižení je v případě terminálního poškození orgánu možností terapie transplantace plic, resp. jater. Genová terapie je rychle se vyvíjející oblast léčby vrozených onemocnění, která může být využita i v terapii AATD. Protože jaterní onemocnění u AATD představuje „zesílení funkce“ (gain of function), možnosti genové terapie zahrnují využití ribozymů (RNA enzymů), peptidových nukleových kyselin (PNA) a RNA interference (RNAi), které snížením množství aberantního proteinu v buňkách mohou ovlivnit patogenezí AATD v játrech. Inicace posttranskripčního umlčování genu (gene silencing) nastává při zpracování dsRNA enzymem za vzniku vodících sekvencí. Tyto vodící sekvence jsou známé jako siRNA (malé interferující RNA), ty pak tvoří část vícenásobkové nukleázy, RNA-indukovaného umlčovacího komplexu (RISC), který řídí deaktivaci specifické mRNA.

Vliv heterozygotního nosičství Z alely, tedy genotypu MZ, na možnost rozvoje či akcelerace jaterního onemocnění je kontroverzní. V posledních letech publikované studie potvrzují zvýšenou frekvenci nosičů MZ genotypu u pacientů s jaterní steatózou či cirhózou. V multicentrické studii z roku 2018 potvrdil Strnad et al. u jedinců s biopticky verifikovanou NAFLD a u konzumentů alkoholu signifikantně vyšší riziko rozvoje cirhózy u jedinců s MZ genotypem SERPINA1. Studie Schaeffra et al. byla navržena tak, že do studie byli zahrnuti i pacienti s již pokročilou jaterní cirhózou, rozdělení podle stupně jaterní dysfunkce. Ve skupině pacientů s pokročilejším jaterním onemocněním se v signifikantně vyšší míře vyskytovali jedinci s MZ genotypem (frekvence MZ genotypu stoupala v závislosti na závažnosti jaterní dysfunkce). Do multicentrické studie publikované v roce 2019 bylo zařazeno 554 dospělých z 9 evropských zemí, kteří byli nositeli ZZ genotypu a 234 jedinců bez Z alely jako kontroly, obě skupiny bez preexistujícího jaterního onemocnění. U myši s nadměrnou expresí P $\pi$ Z byla prokázána steatóza a down-regulace genů zapojených do sekrece lipidů. Procirhotický efekt MZ genotypu je asociován s přítomností intrahepatických AAT granulí, které jsou ve větším rozsahu a hustotě zastoupeny v explantovaných játrech u pacientů s cirhózou etylické etiologie a NASH cirhózou než u pacientů s cirhózou jiné etiologie. Tento efekt u heterozygotního nosičství Z alely je daný precipitací variantního proteinu v hepatocytech. Nosičství variantní alely S, která kóduje nepolymerizující variantu proteinu, není asociováno s výše zmíněným efektem. Stejně výsledky u kohorty pacientů s pokročilou cirhózou popsala i skupina autorů, kteří ve své studii prokázali korelaci mezi přítomností PAS-D pozitivních granulí a nosičstvím Z alely s pozitivní prediktivní hodnotou 97,5 %. V roce 2019 Strnad et al., potvrdili, že heterozygotní nosičství alely Z je nezávislým rizikovým faktorem vzniku jaterní cirhózy u pacientů s NAFLD a alkoholickou chorobou jater (ALD). V kohortě pacientů s ALD zůstala asociace jaterní cirhózy signifikantní i po adjustaci na rizikové varianty jiných dříve známých genetických modifikátorů ALD (PNPLA3, TM6SF2 a MBOAT7). Zcela opačné výsledky byly popsány na velké skupině pacientů s chronickými onemocněními jater, jejichž údaje byly získány z databáze UK Biobank. U těchto jedinců se synergie mezi nosičstvím alely Z a variantami hlavních modifikujících genů (PNPLA3, TM6SH2 a HSD17B13) u progresu chronických jaterních onemocnění neprokázala. Protektivní úlohu Z alely genu SERPINA1 na riziko vzniku HCC u pacientů s pokročilou cirhózou prvně studoval a popsal v roce 2015 Antoury a kol. Autoři hodnotili vliv Z alely v alelickém modelu, nicméně v této studii neanalyzovali efekt alely S. Ve studii Rábekové et al. nositelé genotypů MZ a MS měli prokázanou nižší hladinu AAT v séru ve srovnání se MM homozygoty [65]. Výsledky podpořily hypotézu, že právě tato skutečnost u nositelů variantních alel vede k ochraně proti vzniku HCC: AAT je všeobecně známý klíčový modulátor syntézy a funkce TNF $\alpha$ . Tato interakce mezi AAT a TNF $\alpha$  je předmětem mnoha studií, speciálně u pacientů s AATD a postižením plic. V naší studii měli nositelé MZ genotypu i signifikantně vyšší hladiny TNF $\alpha$  v séru oproti zdravým MM homozygotům s fyziologickými sérovými koncentracemi AAT, tento rozdíl u heterozygotního nosičství S alely však nebyl signifikantní. Nižší hladiny AAT v séru mohou, ovlivněním různých mechanismů imunitní reakce, potlačovat kancerogenezi.

#### Literatura:

1. Laurell CB, Eriksson S. [Hypo-Alpha-1-Antitrypsinemia]. Verh Dtsch Ges Inn Med. 1964;70:537-9. Epub 1964/01/01. PubMed PMID: 14294270.

2. Antoury C, Lopez R, Zein N, Stoller JK, Alkhoury N. Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1427-32. Epub 2015/06/09. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1427. PubMed PMID: 26052388; PubMed Central PMCID: PMCPMC4450206.
3. Schaefer B, Mandorfer M, Viveiros A, Finkenstedt A, Ferenci P, Schneeberger S, et al. Heterozygosity for the alpha-1-antitrypsin Z allele in cirrhosis is associated with more advanced disease. *Liver Transpl.* 2018;24(6):744-51. Epub 2018/03/25. doi: 10.1002/lt.25057. PubMed PMID: 29573137; PubMed Central PMCID: PMCPMC6032913.
4. Strnad P, Buch S, Hamesch K, Fischer J, Rosendahl J, Schmelz R, et al. Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi\*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut.* 2019;68(6):1099-107. Epub 2018/08/03. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316228. PubMed PMID: 30068662.
5. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, Moeller LS, Pons M, Dolman GE, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi\*Z Mutation. *Gastroenterology.* 2019;157(3):705-19 e18. Epub 2019/05/24. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.013. PubMed PMID: 31121167.
6. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1443-55. Epub 2020/04/09. doi: 10.1056/NEJMra1910234. PubMed PMID: 32268028.
7. Schneider CV, Hamesch K, Gross A, Mandorfer M, Moeller LS, Pereira V, et al. Liver Phenotypes of European Adults Heterozygous or Homozygous for Pi \*Z Variant of AAT (Pi \*MZ vs Pi \*ZZ genotype) and Noncarriers. *Gastroenterology.* 2020;159(2):534-48 e11. Epub 2020/05/08. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.058. PubMed PMID: 32376409.
8. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, Hamesch K, Pons M, Reichert MC, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut.* 2022;71(2):415-23. Epub 2021/02/27. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323729. PubMed PMID: 33632708.
9. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol.* 2022;76(4):946-58. Epub 2021/12/02. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.022. PubMed PMID: 34848258.
10. Rabekova Z, Frankova S, Jirsa M, Neroldova M, Lunova M, Fabian O, et al. Alpha-1 Antitrypsin and Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: SERPINA1 MZ or MS Genotype Carriage Decreases the Risk. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19). Epub 2021/10/14. doi: 10.3390/ijms221910560. PubMed PMID: 34638908; PubMed Central PMCID: PMCPMC8509047.

## MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA DĚDIČNÝCH ONEMOCNĚNÍ

---

*Jirsa M*

*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Molekulární diagnostika v hepatologii dospělých nachází uplatnění především v oblasti dědičných metabolických nemocí jater, ke kterým tradičně počítáme hereditární HFE hemochromatózu, Wilsonovu chorobu, deficit alfa-1-antitrypsinu a jaterní porfyrie. Do stejné skupiny patří i vzácnější nemoci, jako jsou různé typy non-HFE hemochromatózy, vrozené cholestatické syndromy, dědičné žloutenky, jaterní ciliopatie a poruchy vývoje žlučových cest (Alagilleův syndrom, malformace duktální

ploténky). V širším kontextu je třeba zmínit dědičné metabolické poruchy, u kterých jaterní postižení často nebývá jediným či dokonce vylučným projevem onemocnění. Existuje však řada výjimek, mezi které patří např. jaterní glykogenózy, tyrosinémie, cholesterol ester storage disease, Niemann-Pickova choroba či poruchy močovinového cyklu. Většina těchto onemocnění začíná zpravidla v dětském věku, v dospělosti převažují mírné fenotypy.

Molekulární vyšetření zahrnují vyšetření na úrovni proteinu zaměřená na stanovení hladiny či tkáňové exprese a buněčné lokalizace konkrétního proteinu a metody DNA a RNA analýzy. Specifické postavení mají vyšetření enzymová.

U některých jaterních onemocnění vystačíme do značné míry s cíleným vyšetřením malého počtu populačně častých mutací, jejichž přehled uvádí následující tabulka:

Choroba	Prevalentní mutace
HFE hemochromatóza gen HFE	c.845G>A (p.Cys282Tyr) c.187C>G (p.His63Asp) c.193A>T (p.Ser65Cys)
Wilsonova chorobac. gen ATP7B	3207C>A (p.His1069Gln) c.3402delC, p.Trp779X, p.Arg778Gly, c.1340_1343del4, c.2999insC
Deficit alfa-1-antitrypsinu gen SERPINA1	Pi Z: c.1025G>A (p.Glu342Lys) Pi M(Malton): c.del154TTC (p.Phe52del)

V případech, kdy se prevalentní mutace nepodaří prokázat, přichází u chorob podmíněných pouze jedním genem v úvahu cílená mutační analýza konkrétního genu. U geneticky heterogenních onemocnění či u chorob podmíněných mutacemi v rozsáhlých genech (např. Alagilleův syndrom 2. typu podmíněný mutacemi v genu NOTCH2) je na místě vyšetření panelu genů či sekvenování celého exomu metodami nové generace. K detekci či potvrzení odchylek v počtu kopií u rozsáhlejších deletcí, inzercí, duplikací a některých komplexních mutací slouží metody molekulární cytogenetiky.

Zachycení vzácné varianty bez znalosti či alespoň predikce jejího dopadu na expresi či funkci kódovaného proteinu samo o sobě ke stanovení molekulární diagnózy nestačí. Základním byť nepřímým kritériem patogenity je segregace mutace s onemocněním v rámci rozsáhlé vícegenerační rodiny či v několika rodinách. Z přímých metod lze patogenitu mutace potvrdit analýzou exprese případně spojené se sekvenací mRNA. S výjimkou genů exprimovaných výlučně v játrech není vyšetření mRNA nutně vázáno na dostupnost jaterní tkáně a je možné je provádět v RNA pocházející z jiných zdrojů (periferní krev, nosní výtěr, kožní fibroblasty). Analýza mRNA může poskytnout cenné informace o expresi normální a mutované mRNA a o případném aberantním sestříhu. Na úrovni proteinu je u některých chorob možné imunohistologickými technikami prokázat absenci či výrazně sníženou expresi mutovaného proteinu, jeho abnormální lokalizaci či agregaci. Obdobný význam má zjištění nízké nebo naopak zvýšené hladiny proteinu v séru či plazmě. Studium funkce mutovaného proteinu, který nemá enzymovou aktivitu, zpravidla přesahuje možnosti klinické laboratorní diagnostiky.

Tam, kde nelze patogenitu mutace spolehlivě prokázat, je nutno se alespoň pokusit o její predikci na základě kritérií vypracovaných Americkou společností lékařské genetiky (1).

Molekulární diagnostika v hepatologii slouží nejčastěji k potvrzení klinické a laboratorní diagnózy, nečekané diagnózy stanovené metodami nové generace jsou vzácné. Molekulární genetické vyšetření má nezastupitelný význam pro cílený skríníng v rodinách a pro případné plánování rodiny, kdy je na místě genetické poradenství.

Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.

## HEPATITIDA A

---

*Husa P ml.*

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

Virová hepatitida A (VHA) je onemocnění známé od starověku. První popisy onemocnění pocházejí z Číny a jsou staré 5000 let. Hippokrates popsal ve svém díle "De Morbis Internis" epidemickou žloutenku, která nápadně připomíná VHA. Podrobnější popisy se začínají objevovat v 17. století v souvislosti s válečnými taženými. Odtud pocházejí i názvy v němčině "kriegsikerus" a "jaunisse des campos" ve francouzštině. VHA se během 2. světové války odhadem nakazilo 16 miliónů vojáků i civilistů. Původce VHA virus hepatitidy A (HAV) byl identifikován až v roce 1973 Stephenem Feinstonem a kolektivem.

HAV je drobný neobalený RNA virus z čeledi Picornaviridae a rodu Hepatovirus. Je nesmírně odolný v prostředí. Na lidských rukou vydrží v řádu hodin, na různých površích v řádu dní až týdnů, ve zmrazených potravinách i měsíce. Odolá 70% alkoholu, peroxidu vodíku i varu po 5 minut.

Přenáší se až na vzácné výjimky fekálně-orální cestou, protože koncentrace v jiných tělních tekutinách jsou oproti stolici zanedbatelné. Stolica se na ruce nakaženého dostává většinou při užití toalety a dále ji přenáší na různé povrchy např. kliky, madla, stoly atd., a proto se VHA přezdívá "Nemoc špinavých rukou." Časté jsou alimentární nákazy z potravin kontaminované odpadní vodou. V posledních letech se objevují i epidemie mezi muži mající sex s muži (MSM) provozujícími rizikové sexuální praktiky (oro-anální). V ČR je incidence v posledních 2 dekádách proměnlivá mezi 70-1600 případy ročně v závislosti na výskytu lokálních epidemií.

HAV nejprve infikuje buňky střevní sliznice a dále přes portální řečiště proniká ke svému primárnímu cíli hepatocytům. Následuje asymptomatická perioda v délce 1-2 týdnů, než dojde k vytvoření specifické imunitní reakce, která spolu s virem ničí i nakažené hepatocyty, což vede k rozvoji klinických symptomů a elevaci transamináz. HAV sám o sobě není cytopatický.

Klinické příznaky spadají do 3 kategorií: chřipkové (teplota, únava, myalgie, artralgie, atd.), gastrointestinální (břišní dyskomfort a bolesti, nechutenství, zvracení, průjem, atd.) a cholestatické (tmavá moč, světlá stolice a ikterus). Příznaky obvykle vymizí během 1-3 týdnů. Běžný je relabující průběh, kdy dochází k opětovné elevaci

transamináz a případně i bilirubinu. Většina relapsů je však asymptomatická. Málo častý je výskyt autoimunitní hepatitidy, cholestatické hepatitidy či extrahepatálních komplikací. Nejzávažnější komplikací je fulminantní hepatitida vyskytující se u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním, kdy dochází k rychlému rozvoji jaterního selhání. Mortalita VHA se pohybuje mezi 0,4 až 2 %.

Diagnostika VHA je založena zejména na serologickém průkazu protilátek anti-HAV. Klinické příznaky jsou podmíněny vytvořením specifické imunitní odpovědi, ke které se anti-HAV řadí, a proto je u symptomatických pacientů vždy pozitivita protilátek. V prvním kontaktu je nápomocné hodnocení poměru transamináz, kdy jako u ostatních virových hepatitid je dominujícím enzymem ALT následovaný AST. Elevace aktivity GGT a ALP je výrazně menší.

Terapie je symptomatická. Specifická antivirotika neexistují. Postexpoziční či terapeutické použití imunoglobulinů (pasivní imunizace) se v praxi nevyužívá. Dieta a omezení fyzické aktivity oproti zažitým stereotypům nemá na průběh VHA zásadní vliv. Užití kortikoidů u komplikovaných a těžkých průběhů je sporné. Metoda volby u fulminantní hepatitidy je transplantace jater.

V prevenci šíření choroby je důležitá izolace nakažených a vyhledávání rizikových kontaktů, který lze postexpozičně vakcinovat ke snížení rizika rozvoje VHA či těžkého průběhu. Důležité je také dodržování správné hygieny rukou zejména po použití toalety. Nejeftektivnější prevencí je preexpoziční vakcinace. Dostupné jsou inaktivované monovalentní vakcíny i kombinované s hepatitidou B. Vakcinace není povinná. Je vhodná pro cestovatele do zemí s nižšími hygienickými standardy i pro pacienty s pokročilým jaterním onemocněním.

## PÉČE O PACIENTY VYLÉČENÉ Z INFEKCE HCV

---

*Fraňková S*

*Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha*

Hlavním cílem léčby HCV infekce je předejít progresi fibrózy jater a zejména pozdním komplikacím onemocnění, jako jsou jaterní cirhóza a HCC. Dalším cílem je prevence přenosu na ostatní zdravé osoby, zejména ve skupinách s vysokou prevalencí infekce, jako jsou nitrožilní uživatelé drog (PWID), muži mající sex s muži, osoby vězněné, pacienti dialyzovaní či pracovníci ve zdravotnictví provádějící invazivní vyšetření. Přestože u naprosté většiny pacientů je dosažení SVR trvalé (riziko reinfekce je minimální, pouze u osob s pokračujícím rizikovým chováním), část pacientů může vyvinout fatální komplikace jaterního onemocnění.

Eradikace viru snižuje riziko dekompenzace cirhózy a úmrtí na onemocnění jater. Studie z doby léčby IFN- $\alpha$  dokazují, že i cirhóza může regredovat u významné části pacientů v okamžiku, kdy dosáhnou SVR. Regrese fibrózy byla prokázána i v případě neinvazivního hodnocení fibrózy po léčbě DAA: studie Bahofnera et al. prokázala brzký pokles tuhosti jater měřené pomocí transienční elastografie, současně byl patrný i pokles sérových markerů fibrózy (APRI a FIB-4 skóre). Španělská studie provedená na souboru více než 500 pacientů léčených DAA potvrdila rychlý pokles tuhosti jater po úspěšné léčbě: po roce došlo k 30% poklesu tuhosti jater.

Úspěšná protivirová léčba má rovněž vliv na stupeň portální hypertenze. První studie analyzující HVPG (hepatic venous pressure gradient) po léčbě DAA byla publikována

v roce 2016: dosažení SVR zlepšil HVP, u pacientů s HVP  $\geq 16$  mm Hg je však rozdíl méně vyjádřen, stejná skupina autorů zkoumala později HVP po dosažení SVR u pacientů s klinicky významnou portální hypertenzí před léčbou. Snížení HVP po léčbě o  $\geq 10$  % bylo spojeno s významně nižším rizikem dekompenzace jaterní cirhózy. U pacientů s HCV a cirhózou je riziko dekompenzace onemocnění úměrné stupni portální hypertenze. Léčba DAA umožní v současné době i léčbu pacientů, kteří by v minulosti léčení být nemohli, zejména z důvodu předpokládaných hematologických nežádoucích účinků. Studie Mendizabalova zahrnující celkem 1 760 pacientů s cirhózou prokázala nižší riziko dekompenzace po léčbě DAA při sledování 26,2 měsíce.

Zatímco komplikace spojené s portální hypertenzí jsou dosažením SVR ve vysoké míře eliminovány, riziko HCC významně klesá, ale trvá. Zejména u pacientů s těžkou fibrózou (F3 dle Metavir skóre) a cirhózou (F4) je riziko HCC natolik vysoké, že doporučení pokračovat v surveillanci HCC i po dosažení SVR je jednoznačné. Dosažení SVR snižuje riziko HCC významně (až o 70 %) ve srovnání s osobami neléčenými nebo jedinci, kteří SVR nedosáhli.

Evropská společnost pro studium jater (EASL) proto doporučuje surveillanci u pacientů po dosažení SVR s F3 a F4 pomocí sonografie každých 6 měsíců. Malá část HCC vznikne v necirhotických játrech. Tyto případy jsou paradoxně diagnostikovány pozdě, právě z důvodu chybějící surveillancie. Rozhodování o surveillanci má být klinicky co nejjednodušší, můžeme využít neinvazivní skóre (např. FIB-4 skóre) založená na krevních markerech nebo stanovení tuhosti jater, např. pomocí transienční elastografie.

U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou může při léčbě DAA dojít ke zlepšení jaterní funkce. U 50 % pacientů dojde ke zlepšení při léčbě kombinací sofosbuviru a velpatasviru při hodnocení MELD skóre (Model for End-Stage Liver Disease) 12 týdnů po léčbě ve srovnání s MELD před zahájením terapie. Ke stejným výsledkům dospěl i Foster et al. v retrospektivní studii hodnotící 409 pacientů: léčba DAA vedla ke snížení MELD skóre v průběhu 6 měsíců. Nižší šance na zlepšení měli pacienti, kteří měli před léčbou albumin  $< 35$  g/l, Na  $< 135$  mmol/l a byli starší 65 let.

Pacienti úspěšně vyléčení mohou mít i po dosažení SVR vyšší aktivitu jaterních enzymů. Mezi 834 pacienty, kteří dosáhli SVR, mělo trvale vyšší hodnotu ALT 10 % pacientů, vyšší hodnota ALT korelovala s vyšší BMI, vyšší hodnoty ALT měli rovněž jedinci s diabetem a excesivní konzumací alkoholu. Pacienti s vyšším BMI mají po dosažení SVR vyšší riziko cirhózy.

Recentní studie dokládají dosud přesně nevysvětlený nárůst váhy po dosažení SVR. V německé studii zahrnující 284 pacientů léčených DAA 44 % pacientů přibralo na váze, v průměru o 1,45 kg rok po ukončení léčby. Faktor, který tloušťnutí predikoval, byl věk pod 60 let, nikoliv však pohlaví, anamnéza diabetu, cirhózy, nebo výše BMI před léčbou. Nejpravděpodobnějšími mechanismy způsobujícími nárůst váhy jsou neuropsychiatrické změny a snížení koncentrace cirkulujících prozánětlivých cytokinů. U úspěšně vyléčených uživatelů drog má být po úspěšné léčbě testování na přítomnost HCV infekce prováděno alespoň jedenkrát ročně či vždy po epizodě rizikového užívání. Bylo prokázáno, že užívání opioidní substituční terapie vede k 50% snížení rizika reinfekce HCV. Tento jev je navíc zvýšen až na 74 % současným používáním čistého injekčního instrumentária.



## Literatura:

- Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *Journal of hepatology*. Dec 2020;73(6):1548-1556. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.006
- Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. Mar 2017;37(3):369-376. doi:10.1111/liv.13256
- Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *Journal of hepatology*. Oct 2016;65(4):692-699. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.027
- Mendizabal M, Pinero F, Ridruejo E, et al. Disease Progression in Patients With Hepatitis C Virus Infection Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2020;18(11):2554-2563 e3. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.044
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(). *Journal of hepatology*. Nov 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
- Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. Sep 5 2017;doi:10.1016/j.jhep.2017.08.030
- Ioannou GN, Beste LA, Green PK, et al. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. Nov 2019;157(5):1264-1278 e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.033
- Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. Jun 2016;64(6):1224-31. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.029
- Schlevogt B, Deterding K, Port K, et al. Interferon-free cure of chronic Hepatitis C is associated with weight gain during long-term follow-up. *Z Gastroenterol*. Sep 2017;55(9):848-856.

## VIROVÁ HEPATITIDA D

---

Husa P

*Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno*

Úvod: Samostatná virová hepatitida D neexistuje, vždy je nutná současná infekce virem hepatitidy B (HBV). Virus hepatitidy D (HDV) i HBV mají stejné cesty přenosu a současná infekce je většinou závažnější než jen infekce HBV. Infekce se přenáší parenterálně, především krví a krevními produkty a mezi injekčními uživateli drog. Vzhledem k rutinnímu vyšetřování dárců krve na infekci HBV a stále se rozšiřujícímu počtu osob vakcinovaných proti HBV je infekce HDV celosvětově na ústupu. Přenos HDV sexuálně nebo vertikálně je poměrně vzácný [1,2]. Podle hrubých odhadů je celosvětově infikováno HDV 9-60 milionů osob. Na základě analýzy prevalence v 6 regionech Světové zdravotnické organizace, která zahrnuje 95 států, je to asi 12 milionů osob (rozmezí 8,7-18,7 milionů). Pokud se odhaduje výskyt infekce HDV u osob se známou pozitivitou HBsAg (povrchového antigenu HBV), předpokládá se, že 4,5-13 % osob s prokázanou infekcí HBV je současně infikováno HDV [3].

Infekce HDV je zatím v podmínkách České republiky ojedinělá, ale s rostoucím počtem imigrantů může incidence onemocnění narůstat. Je nutné na ni myslet u cizinců nebo našich občanů, kteří dlouhodobě pobývali v rizikových oblastech, zejména pokud tam dostali transfuze krve nebo podstoupili zákroky s rizikem přenosu HBV a/nebo HDV.

Etiologie: Virus hepatitidy D je unikátní infekční agens, které je více podobné virům rostlin než jiným živočišným virům. V angličtině se běžně používá termín „Hepatitis Delta Virus“, ale taxonomicky je správnější HDV. Jedná se o tzv. satelitní virus, který potřebuje jiný (pomocný) virus pro svůj přenos a množení. Pro HDV je takový pomocný virus HBV. Mezi živočišnými viry není zatím znám jiný satelitní virus než HDV. Taxonomicky je HDV zařazen do čeledi Deltaviridae. V současnosti je známo 8 genotypů HBV - I až VIII. Jednotlivé genotypy HDV se od sebe výrazně liší – diverzita mezi nimi bývá až v 36 %. Uvnitř jednotlivých genotypů je diverzita do 20 %. Genotyp I je celosvětově rozšířen a infekce tímto genotypem probíhá většinou závažně. Genotyp II je převážně asijský a průběh infekce je mírnější. Genotyp III se vyskytuje v Jižní Americe a klinický průběh infekce je nejzávažnější. Infekce genotypem IV byla popsána na Tchaj-wanu a v Japonsku a infekce genotypy V-VIII v různých zemích střední a západní Afriky [4].

Patofyziologie: HBV i HDV vstupují do hepatocytu cestou receptoru NCTP (human sodium taurocholate co-transporting polypeptide; lidský kotransportující polypeptide pro taurocholát sodný). Interakce mezi HDV a NTCP probíhá na vazebném místě HBsAg. Po vstupu do hostitelské buňky mají HBV a HDV zcela rozdílný replikační cyklus, protože se jedná o naprosto odlišné viry – HBV je DNA virus, HDV je RNA virus. Patogenetický mechanismus, kterým působí HDV na jaterní buňky, není zatím znám. HDV infikuje pouze hepatocyty, extrahepatální projevy infekce HDV nebyly zatím popsány [5,6].

Klinický obraz: Inkubační doba hepatitidy D je většinou udávána v rozmezí 3–7 týdnů. Podobně jako u hepatitidy B jsou i klinické projevy a přirozený průběh hepatitidy D velmi variabilní.

V praxi může dojít ke dvěma klinicky různě závažným situacím:

Koinfekce HBV a HDV – pacient se v tomto případě nakazí ve stejnou dobu oběma viry. Typický je dvojfázový vzestup aktivity ALT. První vlna odpovídá replikaci HBV a imunitní reakci na tuto infekci, druhá infekci HDV. Výsledek koinfekce je většinou příznivý a jen asi 17 % pacientů přechází do chronické infekce HDV, ale jen zhruba ve 2 % případů dochází k rozvoji chronické hepatitidy, jaterní cirhózy a/nebo hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Superinfekce HDV na chronickou infekci HBV – obecně jde o mnohem závažnější situaci, než je koinfekce. Inkubační doba je kratší než u koinfekce. Pravděpodobnost fulminantní nebo závažné formy akutní hepatitidy je asi desetkrát vyšší než u koinfekce [1,2]. Chronická infekce HDV vzniká asi v 70 % případů a ve více než 50 % případů dochází k vývoji chronické hepatitidy, jaterní cirhózy a/nebo HCC. Pokud dojde ke vzniku chronické infekce HDV, klinický průběh chronické hepatitidy je akcelerován. Významná jaterní fibróza vzniká během 3 let asi u 77 % infikovaných a jaterní cirhóza téměř u 30 % osob s infekcí HBV a HDV. Během 5 let se vyvine HCC u více než 5 % osob s duální infekcí, a to ve většině případů v terénu jaterní cirhózy (70-80 %) [7,8]. Současná infekce HDV urychluje progresi jaterní choroby do konečných stadií. Ve srovnání HBV/HDV koinfekce a HBV monoinfekce je u koinfekce pravděpodobnost vzniku jaterní cirhózy 2-3 × vyšší, pravděpodobnost vzniku HCC 3-6 × vyšší, potřeba jaterní transplantace 2 × častější, výskyt jaterní dekompenzace 2 ×

častější a mortalita 2 x vyšší [9]. Jaterní cirhóza se může vyvinout již během 5 let a HCC během 10 let trvání duální infekce [8]. Výše HDV RNA není pravděpodobně v korelaci se závažností jaterní choroby.

Diagnostika: V naprosté většině případů replikace HDV tlumí replikaci HBV. Proto o většiny nemocných nacházíme pozitivitu nukleové kyseliny HDV (HDV RNA) v plazmě, zatímco nukleová kyselina HBV (HBV DNA) je buď velmi nízká, nebo zcela negativní [10].

Léčba: Cílem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní v důsledku supresivního vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Většinou se podává pegylovaný interferon (PEG IFN)- po dobu 48 týdnů, eventuálně i déle. Nukleosidová (entekavir) a nukleotidová (tenofovir disoproxil fumarát, tenofovir alafenamid) analoga (NA) používaná v léčbě chronické infekce HBV nejsou proti HDV účinná (HDV nemá vlastní polymerázu). V klinických studiích byla zaznamenána virologická odpověď na léčbu během podávání PEG-IFN- mezi 17 % a 47 %. Po skončení léčby procento HDV RNA negativních s časem výrazně klesá – 24 týdnů po léčbě na zhruba 25 %, v dalším období pak dochází k relapsu nejméně u poloviny původně odpovídajících pacientů. HDV je většinou dominantním virem při koinfekci HBV/HDV, proto je HBV DNA v séru většinou negativní. V případě, že sérová hladina HBV DNA je trvale > 2 000 IU/ml, je indikována léčba NA.

Perspektivní se zdá být léčba bulevirtidem, která však zatím není v České republice schválena. Bulevirtid je indikován pro léčbu chronické hepatitidy D u pacientů s kompenzovaným jaterním procesem. Blokuje vstup HDV a HBV do hepatocytu přes receptor NCTP. Podává se denně podkožně v dávce 2 mg – je nutné dodržet interval pro podání 24 hodin ± 4 hodiny. Optimální doba léčby zatím nebyla stanovena, má se podávat tak dlouho, dokud je patrný klinický benefit léčby [11].

Prevence a profylaxe: Vakcinace proti viru hepatitidy B chrání i proti infekci HDV. Profylaxe rekurence HBV podávaná standardně po transplantaci zabrání i reinfekci štepu HDV [1,2].

#### Literatura:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.
2. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kumpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. *Klin mikrobiol inf lek.* 2017;23(4):148-164.
3. Stockdale AJ, Kreuls B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523-532.
4. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. *Gastroenterology* 2019;156(2):461-476.
5. Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):580-589.
6. Gilman C, Heller T, Koh C. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4580-4597.
7. World Health Organization. Hepatitis delta fact sheet. July 2020..
8. Miao Z, Zhang S, Xumin O, et al. Estimating of global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta infection. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1677-1687.

9. Da BL, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapy. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(4):231-245.
10. Cheung A, Kwo P. Viral hepatitis other than A, B, and C evaluation and management. *Clin Liver Dis.* 2020;24(3):405-419.
11. MYR GmbH. HEPCLUDEX (bulevirtide), Summary of Product Characteristics. October 2020.
12. Wedemeyer H, Negro F. Devil hepatitis D. an orphan disease or largely undiagnosed? *Gut* 2019;68(3):381-382.

## HEPATITIDA E

---

*Mihalčín M*

*Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno*

Úvod: Infekce virem hepatitidy E (HEV) je jednou z nejčastějších příčin akutní hepatitidy celosvětově. Česká republika je taktéž regionem s přirozeným výskytem HEV, genotypu 3. Onemocnění vyvolané různými genotypy má odlišené klinické i epidemiologické charakteristiky. U infekce byly v popsány četné extrahepatální projevy, i bez dominujícího postižení jater, a taktéž možnost rozvoje chronické hepatitidy u imunokompromitovaných pacientů. Zatím neexistuje jednoznačný konsenzus k přístupu k léčbě. Kromě možnosti léčby ribavirinem, přibývají další kandidátní léky s antivirovým účinkem.

Epidemiologie: Většina infekcí probíhá v oblastech jižní Asie, subsaharské Afriky a střední Ameriky. V těchto endemických oblastech jednoznačně dominuje HEV genotypů 1 a 2 a k přenosu nákazy dochází fekálně-orální cestou. Mimo endemické oblasti způsobuje onemocnění většinou genotyp 3, vzácně genotypy 4-8. K přenosu viru dochází konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa rezervoárových zvířat. Malé procento infekcí vzniká vertikálním přenosem z matky na plod a krevními produkty. Interhumánní přenos má pouze zanedbatelný význam a mimo endemické oblasti se jedná maximálně o kazuistické případy. Je zvažována možnost přenosu při transplantacích orgánů a při homosexuálním pohlavním styku partnerů mužského pohlaví. (1)

Klinický průběh: Infekce probíhá ve většině případů asymptomaticky. Symptomatické případy se manifestují podobně jako akutní hepatitidy jiné etiologie a nelze je klinicky ani sledováním sérové aktivity aminotransferáz rozlišit. Poškození jater vzniká pravděpodobně na imunologickém podkladě. Těžší průběh nemoci je popisován u pacientů s preexistujícím onemocněním jater u všech genotypů HEV. V určitých skupinách imunokompromitovaných pacientů existuje riziko chronické hepatitidy E. U většiny z nich je po odeznění akutní fáze infekce bezpříznaková a může vést k rozvoji jaterní cirhózy i selhání jater. Byly popsány i četné extrahepatální manifestace onemocnění. Mezi nejčastěji pozorované patří postižení nervového systému, akutní pankreatitida, glomerulonefritida a trombocytopenie. (2,3).

Diagnostika: Přítomnost protilátek proti HEV je nutné vyšetřit u všech pacientů s obrazem akutní hepatitidy, u pacientů s nevysvětlitelným zhoršením chronického onemocnění jater, u

imunokompromitovaných pacientů s nevysvětlitelnou chronickou hepatopatií a u pacientů s hepatopatií vzniklou po transfuzi krve. Taktéž u pacientů s neuralgickou amyotrofií, syndromem Guillaina-Barrého a encefalomyelitidou, i bez zvýšené aktivity

aminotransferáz v séru, je vhodné zvážit vyšetření na možnost probíhající infekce virem hepatitidy E. Při hodnocení výsledku testu ELISA je nutno zohlednit relativně vysokou četnost falešně pozitivních výsledků a možnost falešné negativity protilátkových testů u imunokompromitovaných pacientů, kde je vhodné doplnit vyšetření PCR HEV RNA ze séra nebo stolice.

Terapie: Akutní hepatitida E ve většině případů nevyžaduje protivirovou léčbu.

U pacientů s preexistujícím onemocněním jater a u imunokompromitovaných pacientů lze uvažovat o medikamentózním ovlivnění průběhu nemoci ribavirinem ještě před rozvojem selhání funkce jater. (1,4,5)

Prevence a profylaxe: K zamezení přenosu se rizikovým populacím doporučuje nekonzumovat tepelně nedostatečně opracované maso rezervoárových zvířat. Účinná vakcína existuje od roku 2011, v Evropské unii ale doposud nebyla licencována.

1. 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.

2. Pischke S et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? Journal of Hepatology. 1. květen

2017;66(5):1082–95.

3. Kamar N et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. Liver Int. duben 2016;36(4):467–72.

4. Velavan TP et al. Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine. Liver International. 2021;41(7):1462–73.

5. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. J Clin Med.2020;9(2).

## AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDA

---

*Urbánek P*

*Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*

Autoimunitní hepatitida je definována jako chronické zánětlivé onemocnění jater charakterizované v histologickém obraze periportální hepatitidou a spojené s hypergamaglobulinémií a přítomností různých cirkulujících autoprotilátek, které většinou dobře odpovídá na imunosupresivní terapii. Ačkoliv se jedná o onemocnění známé mnoho desetiletí, patogeneze, diagnostické, diferenciatně diagnostické a především terapeutické postupy jsou i ve 21. století velkou výzvou experimentální i klinické hepatologie.

Epidemiologie: Prevalence a incidence AIH jeví velké geografické rozdíly. Nejvyšší výskyt AIH je znám např. z Japonska (23/100 000 obyvatel), podobná čísla jsou v Evropě poslední dobou popisována v Dánsku (24/100 000 obyvatel). Naproti tomu jiné severské země, např. Švédsko, udávají prevalenci 17/100 000 obyvatel. V České republice nejsou základní epidemiologické údaje známy. Je zajímavé, že v mnoha zemích světa dochází v posledních letech ke zvyšování četnosti diagnózy AIH jako takové, ale i u mužů, což vede ke změně tradičně udávaného poměru výskytu u obou pohlaví z 1:9-10 na současných 1:4-7.

Genetická predispozice: O genetické predispozici pro AIH se v současné době nepochybuje. Vzhledem ke složitě patogenezi onemocnění, je v současné době známo mnoho genetických variant v mnoha genech souvisejících především s regulací

imunitní odpovědi. Situace na tomto poli je krajně nepřehledná, genetické vyšetření nelze použít jako kritérium diagnózu potvrzující či naopak vylučující. Velmi dobře je známa asociace výskytu AIH s některými alelami systému HLA II. třídy. Kromě rizikových alel, existují ale také varianty tzv. projektivní. Výskyt obou těchto odchylek do značné míry může vysvětlovat geografické rozdíly ve výskytu AIH. Je zajímavé, že některé alely HLA systému jsou v některých oblastech považovány za protektivní, jinde za rizikové. Nejedná se však o jedinou genetickou predispozici. Popisovány jsou asociace i s jednonukleotidovými polymorfismy genů pro některé cytokiny (IL-2 především).

Patogeneze: U AIH dochází k poruše rovnováhy mezi regulačními a efektorovými T lymfocyty. Dysbalance spočívá především v oslabení funkce regulačních T lymfocytů (Treg). K oslabení jejich funkce může dojít mnoha mechanismy (pokles počtu, alterace odpovědi na poděty, alterace jejich metabolismu apod.). Narůstá aktivita i počet efektorových T lymfocytů (Teff), narůstá produkce IFN- $\gamma$ , IL-17 a dalších prozánětlivých působků. V konečném důsledku těchto dějů dochází k posílení cytotoxických mechanismů namířených proti hepatocytům a k rozvoji chronického zánětlivého jaterního onemocnění. V mnoha možnostech alterace funkce Treg pravděpodobně spočívá složitost genetické vazby onemocnění, ale také velké množství možných spouštěčů celého procesu, tzv. triggerů. Takovým triggerem může být virová infekce, bakteriální infekce (vliv má i složení střevního mikrobiomu), expozice xenobiotikům (léčiva) a pravděpodobně mnoho dalších vlivů.

Klinický obraz: Možné varianty klinické manifestace, průběhu a četnosti AIH ukazuje následující tabulka.

Manifestace/fenotyp	Charakteristika	Implikace
Akutní manifestace	25 – 75 %	Připomíná akutní virovou hepatitidu, toxické nebo ischemické poškození jater
Fulminantní začátek	Nově vzniklé onemocnění, exacerbace chronického o. 3 – 6 %, jaterní encefalopatie, centrilobulární nekróza 85 %, lymfoplasmocytární infiltrace, interface hepatitida 50 – 90 %	Připomíná akutní virovou hepatitidu, toxické nebo ischemické poškození jater  Nutná úvaha o Tx jater  Variabilní odpověď na kortikoidy, riziko infekčních komplikací

Asymptomatický začátek	25 – 33 %, histologický nálezn podobný jako výše, 25 – 70 % se bez léčby stane symptomatickým, je možné dlouhodobé přežití i bez léčby	Odeznění bez léčby je vzácné, 10ti leté přežití je méně časté než u léčené fulminantní AIH 67 % vs 98 %, Léčba by měla být uvážena ve všech případech
Ab – negativní fenotyp	Skórovací systémy, ALF je možné, anti-SLA pozitivita 9-31%	Odpověď na kortikoidy 67 – 87 %, testovat nestandardní Ab, vyloučit celiakii

Diagnóza a diferenciální diagnóza: Existují tři skutečnosti, které je třeba mít stále na paměti:

Každá patologie v „jaterních testech“ může být příznakem AIH.

Neexistuje jedno jediné jednoduché vyšetření či nález, který by byl patognomický pro AIH nebo který by umožnil vyloučit diagnózu AIH.

Základním diferenciálně diagnostickým problémem je odlišení AIH a toxického poškození jater, včetně polékového (DILI).

U AIH platí, že v typickém případě s klinickou a laboratorní symptomatologií je diagnóza jednoduchá. Naopak, v méně vyjádřených případech, kdy vzestup sérové aktivity aminotransferáz je minimální, není vyjádřena hypergamaglobulinémie a podobně, je diagnóza složitá a neobejdeme se většinou bez jaterní biopsie a použití skórovacích systémů.

Terapie: Princiální rozhodnutím je, zda v každém konkrétním případě je indikace k zahájení imunosupresivní terapie. Zejména u polymorbidních osob vyššího věku, s minimální aktivitou a pokročilostí jaterního onemocnění, může být zahájení léčby s mnoha nežádoucími účinky velmi rizikové a jako bezpečnější se jeví léčbu nezahajovat. Většinou však je indikace k zahájení imunosupresivní terapie jednoznačná. Rozlišujeme fázi indukční a fázi udržovací. Cílem indukční fáze je dosáhnout zcela normální sérové aktivity ALT/AST a normalizace sérové koncentrace IgG (tj. kompletní odpovědi). Cílem udržovací fáze je pak tuto kompletní odpověď udržet minimálními účinnými dávkami imunosupresivních léčiv. V indukční fázi jsou lékem první volby glukokortikoidy v monoterapii nebo v kombinaci s azathioprinem. V udržovací fázi léčby je třeba dávky obou léčiv postupně minimalizovat a snažit se o vysazení glukokortikoidů. Z dlouhodobého pohledu je preferována monoterapie azathioprinem. Řada osob s AIH je však tzv. kortikodependentní a u těch je možné i během udržovací fáze podávat kombinaci minimální dávky glukokortikoidů s minimalizovanou dávkou azathioprinu (event. i glukokortikoidy v monoterapii např. při intoleranci azathioprinu). Jakousi dobrou zprávou v těchto případech je skutečnost, že v takových případech často vystačíme s velmi malou denní dávkou glukokortikoidů (např. 2,5-5 mg denně prednisonu). Léčebné postupy druhé volby, tj. při selhání zmíněné kombinace glukokortikoidů a azathioprinu, nejsou zdaleka tak dobře definovány jako postupy první volby. Podle několika málo kinických studií se

jeví v dané indikaci nejlepší podání mykofenolát mofetilu. Při progresi onemocnění, při rozvoji jaterní dysfunkce nebo v případech fulminantního průběhu AIH je třeba podle standardních pravidel uvažovat/indikovat transplantační léčbu.

Samostatnou otázkou péče o osoby s AIH, je problém ukončení imunosupresivní léčby. Jedná se většinou o velmi složité rozhodnutí, k jehož učinění nemáme příliš spolehlivých vodítek. Základní pravidla podle doporučení EASL jsou: A) o ukončení léčby lze uvažovat až po dosažení kompletní a jejím udržení po dobu 4 let (podle některých autorů stačí 2 roky) B) u pacientů s jaterní cirhózou je na místě úvaha o doživotní léčbě bez jakékoliv snahy o její ukončení, které se jeví jako příliš rizikové C) v případě ukončení léčby je třeba pacienta pečlivě monitorovat. Není jasné jak dlouho, protože k relapsům onemocnění sice většinou dochází během 1. roku po ukončení léčby, ale relaps může nastat také za 3 a více let po skončení.

#### Literatura:

EASL Clinical Practice Guidelines. Autoimmune Hepatitis, J Hepatol, 2015,63:971-1004.

Manns M.P, Czaja A.J. Gorham J.D. et al.: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis, Hepatology, 2010, 51(6):2193-213.

Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D et al. Type 1 autoimmune hepatitis patterns of clinical presentation and differential diagnosis of "acute" type. QJM, 2004, 97 (7):407-412

Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: current status and future directions. Gut Liver 2016, 10 (2):177-203

Longhi MS, Ma Y, Mielli-Vergani G et al., Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J. Autoimmun, 2010; 34(1):7-14

## **METABOLICKÉ SOUVISLOSTI NAFLD**

---

### *Vítek L*

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

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



působků skutečně hormonální povahy s významnými dopady na energetický metabolismus. Společným jmenovatelem výše uvedených klinických projevů je ve většině případů viscerální adipozita, inzulinová rezistence, dyslipidémie, dysregulace imunitního systému s chronickým prozánětlivým stavem a porucha hormonální regulace intermediárního metabolismu i příjmu potravy. Významnou patogenetickou roli hraje stav střevního mikrobiomu a narušení regulační osy střevo-játra (gut-liver axis) a střevo-mozek (gut-brain). Všechny tyto patofyziologické mechanismy jsou pod vlivem faktorů životního stylu, jako jsou kalorický příjem, skladba jídelníčku a fyzická aktivita – na něž míří i neúčinnější dostupná terapeutická opatření, tedy opatření režimová.

## MAFLD – NOVÁ DIAGNÓZA?

---

Fejfar T

II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové

Podobně jako v roce 2014, kdy došlo zejména působením organizací a spolků pacientů ke změně dlouho užívaného a vžitého označení primární biliární cirhóza na primární biliární cholangitidu, tak i v roce 2019 na základě širokého diskusního fóra EASLu, AASLD a APASL byl navržen nový název pro NAFLD (nealkoholovou tukovou chorobu jater, non alcoholic fatty liver disease). Na základě hlasování zástupců z 22 zemí bylo navrženo nové označení, lépe vystihující multisystémový a s metabolickou dysregulací spojený charakter onemocnění – MAFLD (metabolic associated fatty liver disease). Nový název též neobsahuje slovo „alcoholic“, které dle řady patientských organizací mohlo evokovat určitou vazbu k alkoholovému poškození jater. Návrh mezinárodního konsorcia nepřináší jen prostou změnu názvu, ale zejména změnu definice a z části i diagnostiky tohoto jaterního systémového onemocnění. Hlavní změnou je zavedení nových diagnostických kritérií. Dosud byla diagnóza NAFLD založena na průkazu jaterní steatózy pomocí histologie nebo zobrazovacích metod, zejména ultrazvukového vyšetření a v druhém kroku vyloučení jiné etiologie jaterní steatózy. Přitom byla jasně deklarována asociace onemocnění s metabolickým syndromem, zejména s poruchou regulace glycidového a tukového metabolismu. Naproti tomu je diagnóza MAFLD postavena na splnění jasně definovaných diagnostických kritérií, jako je tomu i u ostatních chronických jaterních onemocnění. Základem je průkaz jaterní steatózy ( $\geq 5\%$ ) a to nejen pomocí biopsie jater nebo zobrazovacích vyšetření (Ultrasonografie, Controlled attenuation parameter – TE, MR spektroskopie, MR-PDFF), ale i na základě biomarkerů (FLI, HSI). Současně pak dle nové definice musí nemocný splňovat jedno z dalších 3 kritérií: přítomnost diabetu melitu 2. typu nebo nadváhy či obezity ( $BMI \geq 25$  pro kavkazskou populaci) nebo přítomnost 2 a více rizikových faktorů (viz. tabulka). Současně se připouští možnost takzvané duální etiologie chronického jaterního onemocnění, například kombinaci s alkoholovou nebo i jinou příčinou jaterní steatózy. Při pohledu na pozitivní diagnostická kritéria je zřejmé, že by se primární diagnostika dle tohoto doporučení přesouvala více do rukou diabetologů, kardiologů, obezitologů a všeobecných internistů. Lze jen spekulovat, do jaké míry použití nových kritérií změní tok pacientů do rukou gastroenterologů nebo hepatologů k hlubší diagnostice chronické jaterní léze.

Na druhou stranu, z dosud publikovaných srovnávacích retrospektivních dat porovnávajících diagnostiku NAFLD/MAFLD podle starých a nových kritérií se ukazuje pravděpodobně mírně vyšší záchyt nemocných ve vyšším riziku progresu (DM, dyslipidemie, arteriální hypertenze) do pokročilejších stádií jaterního onemocnění. Rizikovou skupinou méně ale reflektovanou dle nového diagnostického přístupu pak zůstávají nemocní s jaterní steatózou, méně vyjádřeným metabolickým syndromem a zvýšenou konzumací alkoholu. Nová diagnostická kritéria též nejsou zatím zohledněna v platných mezinárodních doporučeních. Pravděpodobně až další klinická praxe a inkorporace do nových intervenčních studií může prokázat jejich jasnější benefit.

Tabulka: rizikové faktory, pro splnění kritérií MALF je třeba pozitivita 2 a více rizikových faktorů

#### METABOLICKÁ DYSREGULACE - 2 a více rizikových faktorů

Obvod pasu	kavkazská r.	asiaté	
Muži/ženy	≥ 102/88	≥ 90/80	
Krevní tlak	≥ 130 / 85	NEBO léčba arteriální hypertenze	
S_TAG	≥ 1,7 mmol/l ( ≥ 150 mg/dl )	NEBO specifická léčba dyslipidemie	
S_HDL	Muži ≤ 1,0 mmol/l ( ≤ 40 mg/dl )	Ženy ≤ 1.3 mmol/l ( ≤ 50 mg/dl )	NEBO specifická léčba dyslipidemie
S_glc	5.6 – 6.9 mmol/l ( 100-125 mg/dl )	OGTT 2h 7.8-11 mmol/l ( 140 – 199 mg/dl )	HbA1c 39 - 47 mmol/mol ( 5.7 - 6.4 % )
HOMA-IRS		≥ 2.5	
Hs_CRP		> 2 mg/l	

#### Literatura:

- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1999-2014
- Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2082-2089.
- Mantovani A. MAFLD vs NAFLD: Where are we? *Dig Liver Dis.* 2021 Oct;53(10):1368-1372.

# NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA JATER – PŘEKONANÁ DIAGNÓZA?

---

Brůha R

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

Nealkoholová tuková choroba jater (Non-alcoholic fatty liver disease“ – NAFLD) zahrnuje široké spektrum patologických stavů od prosté jaterní steatózy přes zánětlivé změny jaterního parenchym (nealkoholová steatohepatitida - NASH), různý stupeň jaterní fibrózy, až po jaterní cirhózu (1). Prevalence NAFLD se pohybuje celosvětově mezi 17-46 % v dospělé populaci (2), v evropské populaci je prevalence NAFLD kolem 25 % a prevalence NASH pravděpodobně mezi 1,5-6,5 % (3). Cirhóza na podkladě NAFLD/NASH je dnes druhou až třetí nejčastější indikací k transplantaci jater. Brucknerová A dává přítomností steatózy jater (popsané zobrazovacími metodami nebo histologicky) a vyloučením jiných příčin akumulace tuku v játrech jako jsou nadměrná konzumace alkoholu, užívání určitých léků, některé vrozené metabolické choroby a jiné chronické jaterní choroby (4). NAFLD souvisí především s výskytem metabolického syndromu (spjatého s inzulinovou rezistencí) a jeho jednotlivými komponentami (centrální obezita, diabetes 2. typu – DM2, aterogenní dyslipidémie a arteriální hypertenze).

NAFLD se dnes považuje za součást či přímo jaterní manifestaci metabolického syndromu. Snahu o vyjádření metabolické povahy NAFLD představuje změna názvu i diagnostických kritérií navrhovaná některými autory - MAFLD (Metabolic associated fatty liver disease) (5, 6). Úvahy o změně názvu jsou vedeny snahou postavit diagnózu na pozitivních diagnostických kritériích (přítomnost steatózy + klinická situace jako je přítomnost obezity, diabetu či metabolické dysregulace) oproti negativním diagnostickým kritériím pro NAFLD (vyloučení jiných příčin jaterního onemocnění), zdůraznění možnosti dvojí etiologie jaterní choroby (i nadměrný přísun alkoholu se může podílet na metabolických změnách vedoucích k NAFLD) a rozšíření počtu pacientů, kteří mají riziko vývoje pokročilé jaterní choroby.

Změna názvu i diagnostických kritérií jakékoli choroby však vyvolává mnoho otázek. Existence NAFLD byla popsána již před mnoha desetiletími, ale dlouho panovala velká skepse ohledně skutečného významu této choroby. To se podařilo překonat až v poslední době, kdy je obecná shoda na tom, že NAFLD je v současnosti nejčastějším chronickým jaterním onemocněním (4), nese s sebou významnou zdravotní zátěž podstatné části populace a je také významným a nezávislým rizikovým faktorem pro vývoj kardiovaskulárních onemocnění, chronických ledvinných onemocnění a některých nádorů. Význam NAFLD si pomalu začínají uvědomovat i jiné odbornosti než hepatologové. Téma NAFLD se stává běžnou součástí kongresů v oblasti interny, endokrinologie/diabetologie, obezitologie či kardiologie. Nedávno byla například zveřejněna výzva 7 významných odborných společností napříč různými odbornostmi, která upozornila na nutnost pátrání po přítomnosti NAFLD v rizikových skupinách pacientů (7). Změna názvu i diagnostických kritérií NAFLD by mohla vést k nedorozumění a mohla by omezit roky budovanou spolupráci s jinými odbornostmi a postupnou implementaci screeningu NAFLD v rizikových skupinách pacientů (8). Změna diagnostických kritérií pro MAFLD vychází ze známé souvislosti NAFLD s metabolickým syndromem. Jednotlivá kritéria navrhovaná „metabolické dysregulace“ znamenající diagnózu MAFLD však přesahují standardní diagnostická

kritéria metabolického syndromu a mohou tak vést k dalšímu nedorozumění při komunikaci s ostatními odbornostmi.

Zhruba 2 desetiletí je věnována extrémní snaha vývoji neinvazivní diagnostiky a léčebným postupům NAFLD/NASH. Tato snaha sponzorovaná jak na národní, tak na mezinárodní úrovni odbornými společnostmi, akademickou sférou, farmaceutickým i biomedicínským průmyslem vedla k vytvoření mnoha obecně platných doporučení a postupů, včetně doporučení FDA a Evropské lékové agentury (EMA) k posuzování efektu léčby NAFLD/NASH. Změna diagnostických kritérií MAFLD a odklon od diagnostiky NAFLD/NASH by mohl znamenat znehodnocení klinických studií, které v současnosti probíhají (bez ohledu na skutečnost, že dosud žádný lék nebyl pro tuto indikaci schválen).

Závěrem lze říci, že nový pojem MAFLD lépe postihuje etiologii jaterní léze u většiny pacientů s NAFLD a lépe než stará definice NAFLD popisuje rizikové faktory; v odborné literatuře však nepanuje ohledně změny terminologie jednoznačná shoda. Případná změna názvu i diagnostických kritérií NAFLD/MAFLD byla se ideálně měla uskutečnit ve shodě všech zúčastněných subjektů: odborných společností, státních institucí, regulačních úřadů, plátců zdravotních služeb, patientských organizací i zástupců farmaceutického a biomedicínského průmyslu (9).

Dle mého názoru by vhodnější cestou bylo zdůrazňování možné „duální“ etiologie jaterního postižení u pacientů s NAFLD a další rozšiřování povědomí o významu NAFLD mezi odborností mimo hepatologii/gastroenterologii.

#### Literatura

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
2. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011;34(3):274-85.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
7. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH epidemic: A call to action. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2021;29(9):1401-12.
8. Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M, Palayew A, Carrieri P, Colombo M, et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol.* 2021.
9. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology.* 2021;73(3):1194-8.

## KRVÁCENÍ PŘI PORTÁLNÍ HYPERTENZI - „POHLED BAVENA VII“

---

*Fejfar T, Hůlek P, Jirkovský V, Šembera Š, Krajina A, Raupach J, Lojík M, Chovanec V, Renc O*

Zvýšení portosystémového gradientu nad 10 mmHg, které je spojené s klinickými projevy portální hypertenze je v posledních letech označováno termínem klinicky významný portální hypertenze (CSPH - clinically significant portal hypertension). K nejčastějším a prognosticky nepříznivým komplikacím klinicky významné portální hypertenze (CSPH-clinically significant portal hypertension) patří zejména akutní varikózní krvácení, rozvoj ascitu s rizikem progresu do hepatorenálního selhávání a rozvojem spontánní bakteriální peritonitidy nebo rozvoj jaterní encefalopatie. Méně častou, ale významnou komplikací je rozvoj hepatolupmonálního syndromu, portopulmonální hypertenze nebo cirhotické kardiomyopatie.

Krvácení na podkladě portální hypertenze je nejčastější život ohrožující komplikací CSPH. Představuje třetí až čtvrtou nejčastější příčinu krvácení do horní části trávicí trubice. V běžné populaci nemocných s jaterní cirhózou je roční riziko varikózního krvácení kolem 4 %. U nemocných s již diagnostikovanými varixy pak v závislosti na pokročilosti jaterního onemocnění a endoskopickém nálezů může dosahovat až 80-85 %. První ataka krvácení má stále vysokou letalitu (105–20 %) a je spojena zejména s vysokým rizikem recidivy.

V současné době je léčba akutního krvácení, primární a sekundární profylaxe vedena podle jasných doporučení. Jedním z významných hybatelů pro nová doporučení léčby a diagnostiky bývá vždy v pětiletých intervalech pořádaný konsensuální mezinárodní workshop, pořádaný v italském Bavenu. Poslední, již sedmý takto zaměřený kongres proběhl z důvodu pandemie se sedmiletou pauzou v říjnu 2021. I tentokrát přinesl některé nové myšlenky a úpravy doporučení pro péči o nemocné s portální hypertenzí, zejména na poli primární prevence a neinvazivní diagnostiky portální hypertenze. Cílem prezentace je upozornit na některé z těchto úprav a poukázat na některé stále diskutované otázky.

Léčba akutní ataky krvácení:

Léčba vždy vyžaduje intenzivní multidisciplinární přístup za účasti endoskopického týmu, intenzivisty a radiologa. Základním opatřením v úvodu zůstává volumová resuscitace s následnou hemosubstitucí. Přístup k hemosubstituci je stále spíše restriktivní s cílem udržení hodnot hemoglobinu v rozmezí 70-80 g/l, krom nemocných s pokračujícím krvácením a významnými asociovanými chorobami, kdy máme za cíl hodnoty vyšší. U všech nemocných je stále indikováno podání širokospektrého antibiotika (ceftriaxon, chinolony) po dobu 7 dnů. Systémová infekce je u nemocných s portální hypertenzí velmi častou komplikací a infekci provázející endotoxemie je dnes považována za jeden z možných spouštěcích faktorů varikózního krvácení. Léčba ATB signifikantně snižuje jak smrtnost, tak riziko recidivy krvácení. Podle posledních dat je tento profit zřejmý zejména u pokročilejších nemocných Child-Pugh B a C. V případě manifestní jaterní encefalopatie zahajujeme její léčbu dle standardních doporučení (lactulosa, rifaximin). U varikózního krvácení dle konsenzu z Bavena lactulózu podáváme i preventivně.

V posledních deseti letech je u nemocných s jaterní cirhózou stále více diskutován možný negativní vliv podávání blokátorů protonové pumpy (PPI), zejména zvýšení rizika jaterní encefalopatie a infekčních komplikací (SBP). U nemocných s krvácením je proto léčbu PPI vždy bedlivě zvažovat a v případě jejich nasazení před endoskopií

v léčbě dále nepokračovat pokud není indikace jednoznačná. Základem léčby aktivního krvácení je stále kombinace farmakoterapie ovlivňující splanchnickou perfúzi podávaná po dobu prvních 2-5 dnů v kombinaci s endoskopickou léčbou.

V současné době jsou léky volby terlipresin, somatostatin nebo octreotid. Terlipresin (N-triglycyl-8-lysin-vaso- $\rightarrow$ presin) je syntetický analog vazopresinu, selektivní V1 agonista. Jeho biologický poločas (3,5 hodiny) umožňuje i bolusové podávání po 4 hodinách. V dávce 1-2 mg signifikantně snižuje portální průtok a ve vysokém procentu (75–83 %) vede k zástavě krvácení. V prospektivních studiích jasně prokázal, že snižuje riziko recidivy krvácení i smrtnost. Nejčastějším nežádoucím účinkem je rozvoj diluční hyponatremie, méně časté jsou ischemické komplikace. Dle současných doporučení podáváme 2 mg á 4 hod v prvních 2 dnech a dále pokračujeme 1mg ve stejném intervalu. Další možností je podání somatostatinu, synteticky vyráběného hormonu, který je fyziologicky produkován především v hypotalamu a gastrointestinálním traktu. Stejně jako u terlipresinu jeho bolusové i kontinuální podání vede u nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí ke snížení portálního průtoku a HVPG. Jeho účinek je nejspíše dán inhibicí sekrece glukagonu, snížením krevního objemu, snížením hyperemie zařívacího traktu po požití potravy, ale i přímým působením na splanchnickou cirkulaci cestou S1-5 receptorů. Somatostatin signifikantně snižuje nejen portální tlak (HVPG), ale i průtok žaludeční sliznicí, což může být obzvláště důležité při krvácení z portální gastropatie. Z velkého počtu studií a metaanalýz plyne, že jeho podání v kombinaci s endoskopickou léčbou signifikantně zvyšuje úspěšnost zástavy krvácení a snižuje riziko časných recidiv stejně jako podání terlipresinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu (1-4 minuty), však vyžaduje podávání v kontinuální infuzi. Léčbu zahajujeme podáním bolusu 250–500  $\mu$ g s následným kontinuálním podáváním 250–500  $\mu$ g/h. Podávání vyšší dávky (500  $\mu$ g/h) je spojeno s lepší kontrolou krvácení a přežitím u nemocných s aktivním krvácením v době endoskopie. Výskyt nežádoucích účinků je malý, nejčastěji to jsou dyspeptické potíže a hyperglykémie (20-30 % nemocných). Další variantou je podání jeho analogu Octreotidu, který má podobné farmakologické účinky. V porovnání se somatostatinem je pro klinické použití výhodný jeho delší poločas (90–120 minut) a především podstatně delší farmakologické působení (8–12 hodin). V léčbě je podáván v úvodu bolusově (50  $\mu$ g) s následným kontinuálním intravenózním podáním (25- 50  $\mu$ g/h). Podle novějších doporučení je doba podávání vasoaktivní léčby 2-5 dnů v závislosti na výši rizika recidivy krvácení, případně přidružených komplikacích (HRS). Endoskopické ošetření je druhým základním kamenem léčby varikózního krvácení. Podle současného pohledu by u nestabilního nemocného měla být endoskopie provedena co nejdříve po zajištění a stabilizaci nemocného, v každém případě pak nejpozději do 12 hodin od začátku příhody. Za metodu volby akutního varikózního krvácení v oblasti jícnu se dnes považuje ligace jícnových varixů (EBL- endoscopic band ligation), která má v porovnání se sklerotizační léčbou signifikantně nižší výskyt komplikací. Skleroterapii lze jistě ale použít v případě, že ligace není technicky možná. V případě žaludečních varixů je léčbou volby použití syntetického tkáňového lepidla, cyanoacrylátu (Histoacryl®) nebo nově aplikace trombinového tkáňového lepidla (intravarikózní aplikace). Použití hemostatického prášku v léčbě varikózního krvácení není v současné době podpořeno dostatečnými daty.

V případě akutní endoskopie u nemocného s poruchou vědomí nebo pokračující hematemézou je doporučováno endoskopii provádět se zajištěním dýchacích cest současnou orotracheální intubací.

Na druhou stranu preventivní intubace u všech nemocných doporučována není. V případě selhání výše uvedené terapie, nebo k zajištění nemocného k transportu lze použít ke kompresi krvácejícího jícnového varixu balonkovou tamponádu (trojcestná sonda dvoubalonková -Sengstakenova-Blakemorova) nebo dedikovaný jícnový stent. V případě žaludečních varixů (GOV 1,2 IGV1) je k tamponádě vhodnější jednobalonková sonda (Lintonova-Nichlasova). Dedikovaný jícnový stent (SX-Ella stent Danish®), podobně jako balonková sonda, působí proti portálnímu tlaku svou expanzní silou a komprimuje krvácející varix. Účinnost této metody je dokumentována v 80-100 %. V porovnání s balonkovou sondou přináší srovnatelnou nebo i vyšší míru zástavy krvácení při nižším riziku významných komplikací. Výhodou je i delší období zajištění nemocného (7-10 dnů zavedení) a překlenutí období s vysokým rizikem recidivy krvácení s možností zahájení následné adekvátní sekundární profylaxe, při poměrně snadném systému zavedení. Nejčastější komplikací jsou distální migrace stentu nebo otlakové ulcerace při okrajích stentu.

Za záchranou léčbu v případě selhání metod první linie je stále považována urgentní transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS). Kombinace poklesu portálního tlaku zkratem a endovaskulární uzavření cévy tkáňovým lepidlem v místě krvácení bez nutnosti operační zátěže vede k okamžité zástavě krvácení u 91–100 % nemocných. Třicetidenní recidivy se vyskytují v 7–30 % případů a měsíční mortalita je kolem 28–55 %. Ještě větší význam má TIPS u nemocných s krvácením ze žaludečních varixů. V případě záchraného TIPSu je jen málo absolutních kontraindikací. Ke stále platným ale patří zejména výrazná pokročilost onemocnění (Child-Pugh > 13 bb.) I TIPS má tedy své limity dané zejména pokročilostí jaterního onemocnění a stále zůstává část pacientů s vysoce pokročilým onemocněním, kteří na ataku varikózního krvácení zemřou.

Primární prevence: Léčebnou intervencí se u nemocného s portální hypertenzí snažíme, aby k varikóznímu krvácení (primární prevence), nebo v ideálním případě k rozvoji varixů (preprimární prevence) nedošlo, nebo bylo riziko přihody alespoň sníženo. V diagnostice klinicky významné portální hypertenze se vedle tradiční endoskopie do popředí stále více dostávají neinvazivní metody. Spolu se standardní diagnostikou portosystémových kolaterál pomocí UZ nebo CT vyšetření jde zejména o stanovení stupně tuhosti jater a sleziny pomocí elastografických technik spolu s vyšetřením hladiny krevních destiček, případně von Willebrandova faktoru.

Hemodynamické změny provázející jaterní cirhózu s klinicky významnou portální hypertenzí se zvýšeným minutovým srdečním výdejem, tachykardií a poklesem systémové vaskulární rezistence jsou z větší části mediovány vysokou aktivitou sympatického nervového systému. Proto je blokáda beta receptorů podáním neselektivních betablokátorů v současnosti léčbou volby v primární i sekundární prevenci varikózního krvácení. Neselektivní betablokátory snižují HVPG snížením minutového srdečního výdeje a nespíše i přímým působením na splanchnickou cirkulaci.

U nemocných ve vysokém riziku krvácení vede léčba NSBB ke snížení počtu krvácení (v průměru z 25 % na 15 % v průběhu dvou let, NNT = 10) a redukcí úmrtnosti (průměrně z 27 % na 23 %, snížení relativního rizika o 40 %). U nemocných se středně až velkými varixy dochází ke snížení absolutního rizika o 16 % (NNT = 6).

Podle dosud přijímaných kritérií jsou k primární profylaxi indikováni všichni nemocní s velkými varixy F2-3 nebo nemocní s malými varixy F1 ale s přítomností varovných známek na varixech nebo ve funkční třídě C případně dle AASLD funkčně C i B dle

Childa-Pugha. Nemocní s malými varixy (F1) bez dalších rizikových faktorů být léčeni NSBB mohou.

V roce 2019 byla ale publikována prospektivní randomizovaná studie (PREDESCI) dokladující pozitivní efekt léčby neselektivním betablokátořem na signifikantní snížení rizika dekompenzace definované jako varikózní krvácení, rozvoj ascitu nebo jaterní encefalopatie. A to ve skupině nemocných i bez významných varixů. V této studii bylo randomizováno 101 nemocných k léčbě po dobu 5 let, kdy u 2/3 nemocných bylo léčeno propranololem v průměrnou dávkou 95 mg/d a 1/3 karvedilolem s průměrnou dávkou 20 mg/d.

Na základě této studie a pozdější metaanalýzy doporučila konsenzuální konference v Bavenu léčbu neselektivním betablokátořem u všech nemocných s diagnostikovanou klinicky významnou hypertenzí.

Podle těchto doporučení je tak endoskopická léčba (EBL) alternativou terapie betablokátořem u nemocných s kontraindikací či intolerancí NSBB. Stále ale platí, že je nutno zohlednit i další faktory včetně preference poučeného nemocného. Krom systémového efektu betablokátořů je důvodem, že dle některých studií je EBL spojena s vyšším rizikem významných komplikací.

Vzhledem k dokumentovanému pozitivnímu působení NSBB nad rámec snížení PSG je léčba NSBB preferována i v doporučení EASLu. Stejně tak v případech žaludečních varixů. Naopak u nemocných s ascitem je třeba při léčbě NSBB vyšší obezřetnosti. V porovnání s propranololem a nadololem se dnes též jeví jako výhodnější a účinnější karvedilol (neselektivní betablokátoř/alfa1-blokátoř) s vyšším efektem na snížení portálního tlaku (22 % vs 16 %). Účinnost léčby karvedilolem byla dokumentována i u vysokého procenta (58 %) non-respondérů na propranolol. Na druhou stranu je jeho podání spojeno s vyšším rizikem hypotenze. Některé studie ukazují i jeho superioritu v porovnání s EBL ve snížení rizika krvácení. (6,9-10% vs 8,5-23%).

U nemocných s verifikovanou odpovědí na léčbu měřením HVPH byl dokumentováno i snížení úmrtnosti (carvedilol, 11 %; propranolol, 14 %; EBL, 31%)

Sekundární prevence: Po první epizodě krvácení jsou nemocní v horizontu dvou let vystaveni riziku recidivy krvácení v 60 %. Z tohoto důvodu je u všech nemocných indikována neodkladná sekundární prevence.

Farmakoterapie neselektivním betablokátořem snižuje riziko recidivy krvácení v průměru z 60–63 % na 42 %, spolu se signifikantním snížením letality (z 27 % na 20 %). Je proto v kombinaci s EBL postupem volby. V poslední dekádě stále přibývá dokladů o vhodnosti invazivnějšího přístupu. Dle řady prospektivních studií je u nemocných ve vysokém riziku recidivy krvácení vhodné zvázení zavedení „preventivního“ TIPSu do 24-72 hod od úvodní ataky. Podle dostupných dat do rizikové skupiny patří nemocní s vysokým PSG (HVPG>20mmHg) a zejména nemocní ve skupině C dle Childa a Pugha. Nemocní ve skupině B s aktivním krvácením v době endoskopie, kteří byli v řadě studií též takto označováni, profitují již pravděpodobně méně a dle aktuálních doporučení z Bavena by k časnému TIPSu měli být indikováni nemocní Ch-P>7. U rizikových nemocných tento postup přináší signifikantní snížení rizika recidivy krvácení i rizika úmrtí. Stejně tak u nemocných v nízkém riziku, u kterých nemůže být podávána léčba NSBB nebo u nemocných s asociovanou trombózou portální žíly. Nezastupitelné místo má TIPS i u nemocných v sekundární profylaxi po krvácení ze žaludečních nebo ektopických varixů, u kterých lze v některých případech zvážit i provedení BRTO/BATO



## Literatura:

De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974

Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2019 Apr 20;393(10181):1597-1608.

Jachs M, Reiberger T. Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding by Nonselective Beta-Blockers: A Tailored Approach. *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):311-326.

De Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 ;63(3):743-52.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):406-460.

Fejfar T, Šafka V, Jirkovský V, et al Danišův jícnový stent v terapii varikózního krvácení. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(2): 98-103

Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol* 2017; 71(2): 105–116.

Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2013;58(1):45-50.

García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep.* 2020 May 23;2(4):100122. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100122. eCollection 2020 Aug.

North Italian Endoscopic Club for Study and Treatment of Esophageal Varices.

Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983.

Krag A, Wiest R, Albillos A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effect of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut.* 2012 Jul;61(7):967-969.

Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Res.* 2019 Jun 25;8:F1000 Faculty Rev-966. doi: 10.12688/f1000research.18807.1. eCollection 2019.

## NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA JATERNÍ CIRHÓZY A PORTÁLNÍ HYPERTENZE

---

*Dvořák K*

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

Progresivní nárůst množství vaziva v jaterním parenchymu spojený s chronickým jaterním poškozením jakékoli etiologie vede k funkčním a strukturálním změnám, které mohou vyústit až do jaterní cirhózy a portální hypertenze. Jaterní cirhózu je možné dobře diagnostikovat pomocí běžných zobrazovacích metod (sonograficky, CT, MR) za předpokladu přítomnosti výraznějších morfologických změn (nodulární struktura, nerovný povrch, hypertrofie lobus caudatus).

Pokud takové změny přítomné nejsou, není výpovědní hodnota těchto metod vysoká. Současná hepatologická praxe tak spoléhá zejména na jaterní elastografii, která umožňuje diagnostikovat i méně pokročilá stadia jaterní fibrózy. Nejpoužívanější elastografické metody (tranzientní elastografie a shear wave elastografie - SWE) jsou založené na ultrazvuku. Jejich principem je hodnocení tuhosti jaterní tkáně na základě měření rychlosti šíření střížných vln (anglicky shear waves). Čím je jaterní tkáň tužší, tím rychlejší je šíření těchto vln.

Vyšetření se provádí v pravém jaterním laloku interkostálně. Výsledek je udáván buď jako vlastní hodnota naměřené rychlosti v m/s nebo přepočtem v kilopascalch. Přítomnost vyšší tuhosti jaterní tkáně nemusí nutně znamenat přítomnost jaterní fibrózy. Elastografické měření má být prováděno za standardních podmínek. Pacient lační alespoň 4 hodiny a před měřením je 10 minut v klidu. Existuje řada faktorů, které tuhost jater zvyšují (postprandiálně, zánětlivá aktivita, kongesce a infiltrace, obstrukce žlučových cest). To je nutno brát v úvahu při interpretaci naměřených hodnot. Interpretovat můžeme pouze validní měření a výsledný klinický výstup musí být učiněn se znalostí anamnézy, fyzikálního, laboratorního a sonografického nálezu. K přístroji FibroScan® je výrobcem dodávána tabulka k interpretaci naměřených hodnot tuhosti jater při různých jaterních chorobách, za normální hodnotu je považována tuhost do 6 kPa, hodnoty do 10 kPa vylučují pokročilé chronické jaterní onemocnění. Naopak hodnoty nad 15 kPa svědčí pro pokročilé jaterní onemocnění významně. Interpretace naměřených hodnot je u SWE metod o něco obtížnější, protože není k dispozici tolik dat jako v případě FibroScanu®. Pokud výrobce jednotlivé cut-off hodnoty pro konkrétní přístroj neuvádí, je možné použít obecné cut-off hodnoty z publikovaných metaanalýz. Optimální cut-off hodnota pro diagnózu signifikantní jaterní fibrózy (≥F2 podle METAVIR) byla hodnota 1,34 m/s, pro pokročilou fibrózu 1,5 m/s a pro jaterní cirhózu 1,8 m/s. Jak tranzientní tak SWE elastografie prakticky s úplnou jistotou jaterní cirhózu vyvracejí a s vysokou senzitivitou ji potvrzují.

Jaterní elastografie může přispět i k diagnostice klinicky signifikantní portální hypertenze. Hodnota tuhosti jater <15 kPa při tranzientní elastografii spolu s počtem trombocytů >150×10<sup>9</sup>/l vylučuje u pacientů s cACLD klinicky signifikantní portální hypertenzi (senzitivita a negativní prediktivní hodnota >90 %). Pacienti s hodnotami <20 kPa a normálními trombocyty nemusí podstupovat gastrokopii ke screeningu jícnových varixů. Užití ostatních elastografických metod v diagnostice CSPH nebylo zatím dostatečně validováno.

#### Literatura:

European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline P, Chair, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. Sep 2021;75(3):659-689.

Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound. 2017;38(04):e16-e47. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. Journal of Viral Hepatitis. 2012;19(2):e212-e219.

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. Dec 30 2021.

# SYNDROM FRAILTY, SARKOPENIE A MYOSTEATÓZA U PACIENTŮ S JATERNÍ CIRHÓZOU

---

Trunečka P

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM

Syndrom křehkosti (frailty) je definován jako stav snížené odolnosti vůči stresorům vyplývajících z úbytku kapacity často více fyziologických systémů vedoucí ke zvýšení rizika nepříznivého průběhu onemocnění či výsledku léčebné intervence. Pojem frailty (křehkosti) pochází z geriatric. Křehký fenotyp je spojen s vyšším výskytem pádů, zhoršenou pohyblivostí, vyšší frekvencí hospitalizace a úmrtí u starších nemocných (nad 65 let věku).

Pro posuzování přítomnosti a stupně křehkosti slouží např. Fried Frailty Index (1). Pro měření křehkosti u pacientů s jaterním onemocněním byla vytvořena i specifická škála - Liver Frailty Index. Jako proměnné zde vystupují: úbytek hmotnosti, únavnost, rychlost chůze, síla stisku ruky a součet týdenní fyzické aktivity (2).

Sarkopenie znamená snížení množství svalové hmoty a/nebo svalové funkce zapříčiněná stárnutím nebo přítomností akutního či chronického onemocnění, samozřejmě včetně pokročilých dlouhotrvajících jaterních chorob. Sarkopenie má velmi úzký vztah k malnutrici. Ztráta svalové hmoty tvoří podstatnou součást definice malnutrice v doporučených postupech významných společností (ESPEN, European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ISHEN, International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism).

Pokročilá jaterní cirhóza vede k sarkopenii mnoha patofyziologickými mechanismy, mezi které patří porucha výživy související s portální hypertensí (zhoršení příjmu potravin, ztráty bílkovin), katabolizmus při vyšší úrovni basálního metabolismu cirhotiků (hyperkinetická cirkulace, zkratování, systémová zánětlivá odpověď), fyzická inaktivita často potencionovaná přítomností jaterní encefalopatie a metabolickými poruchami (porušená signalizace inzulínu, zvýšená glukoneogeneze). Velmi významná je hyperamonémie nejen z důvodu jaterní encefalopatie ale i přímým působením ve svalu, kde vede ke zvýšení exprese myostatínu a poruše mTOR signalizace, obojí s přímým důsledkem úbytku svalových bílkovin zvýšením aktivity autofagie. Sarkopenie postihuje rovněž myokard a svalstvo bránice prohlubuje tak slabost a nízkou toleranci zátěže u cirhotiků (3).

Sarkopenie se vyskytuje až u 47% pacientů s cirhózou klasifikovanou jako Child-Pugh C. V přítomnosti sarkopenie lze u cirhoptia očekávat 1leté přežití 77%, pětileté 45% (4).

Sarkopenii lze posuzovat na základě antropometrických hodnot (měření obvodu končetin s korekcí na tloušťku podkoží), měření svalové síly dynamometrem (většinou stisk ruky) nebo s pomocí zobrazovacích metod, většinou výpočetní tomografie. Asi nejrozšířenější metodou je zjištění tzv. skeletal muscle index (index kosterního svalstva), který se dá zjistit jako plocha kosterního svalstva na příčném řezu v úrovni L3 vydělená druhou mocninou výšky těla v metrech. Hodnoty pod 39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> pro ženy a 54 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> pro muže jsou považovány za hranici sarkopenie. Reprodukovatelnost vyžaduje správnou kalibraci CT přístroje.

Myosteatóza je stav, kdy svalová tkáň obsahuje vyšší procento tuku. Nejčastěji se stanovuje rovněž při CT vyšetření (nejčastěji velkých svalů v okolí páteře). Při tom nelze určit, zda se jedná o tuk uvnitř myofilamentů či mezi nimi. Jeden ze způsobů stanovení přítomnosti myosteatózy je měření atenuace záření ve tkáni kosterních svalů (SM-RA) při transversálním CT vyšetření břicha (opět nejčastěji v úrovni L3), při čemž kritické hodnoty jsou SM-RA < 40 HU u pacientů BMI < 24,9 kg/m<sup>2</sup> nebo SM-RA < 33 HU u pacientů BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>. Přítomnost myosteatózy vystupovala jako nezávislý prediktor nepříznivého průběhu onemocnění a to nezávisle na přítomnosti či stupni sarkopenie (5, 6).

Léčba a prevence syndromu frailty, sarkopenie (a patrně i myosteatózy) vyžaduje především léčbu základního onemocnění (jaterní cirhózy), adekvátní nutriční (vyšší kalorický příjem, suplementaci bílkovin včetně BCAA, pozdní večerní jídlo), tělesné cvičení, prevenci a léčbu jaterní encefalopatie a samozřejmě včasnou indikaci transplantace jater (7, 8).

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
2. Van Jacobs AC. Frailty Assessment in Patients with Liver Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 Oct 9;14(3):121-125.
3. Bhanji RA, Montano-Loza AJ, Watt KD. Sarcopenia in Cirrhosis: Looking Beyond the Skeletal Muscle Loss to See the Systemic Disease. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2193-2203.
4. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):588-599.
5. Czigan Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, et al. Myosteatosis to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Feb;20(2):493-503.
6. Míková I, Kyselová D, Kautznerová D, Tupý M, et al. Význam sarkopenie a myosteatózy u kandidátů transplantace jater na peritransplantační průběh a přežívání pacientů a štěpů. *Gastroenterologie a hepatologie* 2021 (4). s. 311-322
6. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, et al. North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019 Nov;70(5):1816-1829.
8. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1:S147-S162.

## UMÍME VYLÉČIT JATERNÍ CIRHÓZU?

---

*Chmelová K, Fraňková S, Trunečka P*

*Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

Úvod: Fibróza je patologický proces provázející chronická jaterní onemocnění, charakterizovaný progresivní náhradou extracelulární matrix pomocí sítě kolagenu typu I a III, která narušuje architektiku a nakonec i funkci jaterního parenchymu jako celku. U podstatné části pacientů končí jaterní cirhózou a/nebo rozvojem hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Oproti dřívějšímu dogmatu o ireversibilitě tohoto stavu, kdy cílem bylo alespoň zastavit progredující onemocnění, je nyní zřejmé, že při odstranění vyvolávající příčiny (např. odnětí alkoholu či protivirovou léčbou) může být jaterní tkáň s fibroticky přeměněnou extracelulární matrix remodelovaná do značné míry zpět, někdy i do prakticky původní architektury. S prohlubujícími se znalostmi o molekulární podstatě a patogenezi jaterní fibrózy je možné vyhledávat terapeutické cíle antifibrotické léčby. Jedním z takových cílů by v budoucnu mohly být hvězdčovitě (stellární) buňky, resp. aktivované myofibroblasty.

**Definice jaterní fibrózy a cirhózy:** Fibróza je důsledek podstatné části chronických jaterních onemocnění. Je to výsledek dysregulace přirozeného procesu hojení u dlouho trvajícího (mnohdy dekády) insultu, kdy se extracelulární matrix postupně přeměňuje v síťovanou kolagenní strukturu. V konečném stavu může u významného množství pacientů vést až do stadia jaterní cirhózy se všemi klinickými důsledky. Cirhóza je definovaná fibrózními septy obkružujícími regenerační noduly. Klinický rozdíl mezi fibrózou a cirhózou je zásadní. Prostá fibróza je totiž většinou spojena s normální jaterní funkcí, přesto je nutné si uvědomit, že riziko rozvoje HCC je zvýšené u některých konkrétních etiologií (zejména virových hepatitid, NASH) chronického jaterního onemocnění již ve fázi pokročilé fibrózy. V případech již plně rozvinuté jaterní cirhózy je toto riziko zvýšené nehledě na etiologii jaterního onemocnění. Mimo to dochází při cirhóze k narušení funkčních i anatomických vlastností vaskulatury s následkem vzniku portální hypertenze. Nezbytné je také zmínit riziko dekompenzace jaterních funkcí. Všechny výše zmíněné faktory jsou tak bezprostředně spojené s vysokou morbiditou a mortalitou cirhotických pacientů.

**Extracelulární matrix (ECM) ve zdravých játrech:** Proteiny extracelulární matrix tvoří makromolekulární síť kolem buněk stromatu a tvoří podporu endoteliální i epitelovým buňkám jaterního parenchymu. ECM by za normálních okolností měla tvořit méně než 3 % plochy v histologickém řezu a měla by představovat 0,5 % hmotnosti jater. Nejdůležitějšími součástmi ECM jsou kolagen, fibronektin, laminin, proteoglykany a matricelulární proteiny. Většina proteinů ECM je v Glissonově pouzdře, v okolí portální triády, centrální žíly a v Disseho prostoru. V intersticiu převládají kolageny typu I, III a V, zatímco typ IV se nachází v bazálních membránách. Fibronektin je v jaterním parenchymu zastoupen poměrně hojně, především subkapsulárně, v septech, a je hlavní součástí Disseho prostoru. Tkáňová výměna ECM je poměrně dynamický proces. Principem je přítomnost matrixových metaloproteináz (MMP), tedy na zinku dependentních endopeptidáz, schopných degradovat velkou část proteinových součástí extracelulární matrix. Dělí se do 5 skupin, a to kolagenázy, gelatinázy, stromelyziny, matriliziny a MMP membránového typu. Jejich regulace je kontrolována na řadě úrovní, ať už na transkripční, posttranskripční či proteinové. Jedním z kontrolních mechanismů aktivity MMP jsou inhibitory tkáňových metaloproteináz, což je skupina nejméně 4 známých enzymů (TIMP 1–4). Důležitý je tedy poměr mezi syntézou ECM a aktivitou MMP, tedy proteinovou degradací. U zdravých jedinců je množství MMP relativně nízké. Konstitutivně se v játrech exprimují MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-11 a MMP-13. Mimo proteolýzy mají však MMP také další funkce. Např. MMP-2 patří do rodiny gelatináz a mj. udržuje vaskulární homeostázu cestou aktivace TGF- $\beta$ , zároveň ale také moduluje aktivitu IL-1 $\beta$  či TNF- $\alpha$ . Aktivitu MMP na druhou stranu regulují právě TIMP. U zdravých jedinců je jejich exprese relativně nízká. Na myších modelech se prokázala nezbytná jejich suprese k přežití stellárních či endoteliálních buněk.

Chronické jaterní onemocnění: V případě chronického jaterního onemocnění dochází k narušení homeostázy a ztrátě kontroly v procesu hojení na různé chronické podněty. Pokud takové narušení trvá dlouhodobě, dochází k náhradě jaterního parenchymu fibrotickou tkání. Reparační mechanismy způsobují akumulaci součástí ECM, tedy zejména kolagenu, fibronektinu a proteoglykanů. Centrální úlohu zde hrají hepatické stellátární buňky, které mají schopnost produkce jak ECM, tak MMP i TIMP dle aktuální potřeby. V poslední době se však ukazuje, že schopnost produkce MMP mají také hepatocyty. Antifibrotickou úlohu mají pravděpodobně MMP-1, MMP-8 a MMP-13, právě jejich zvýšená exprese má za následek významně nižší fibrózu jater a zvýšenou proliferaci hepatocytů. Podobně MMP-9 je asociovaný s apoptózou stellátárních buněk a MMP-2 se sníženou expresí kolagenu typu I (nikoliv s jeho degradací).

Regrese jaterní fibrózy: Intenzita jaterní fibrózy je klíčovým prediktorem dlouhodobého vývoje jaterního onemocnění, proto je důležité mít možnost určit, zda je regrese jaterní fibrózy možná a do jaké míry a čím je základní onemocnění způsobené. Oproti jiným orgánům se v případě jater jedná obvykle o velmi zdoluhavý proces trvající mnohdy i desítky let. Regrese fibrózy byla dobře dokumentovaná u řady jaterních onemocnění, kde je možné léčit základní příčinu jaterního poškození. Může nastat při ukončení jaterního inzultu, např. při ukončení abusu alkoholu, či cílenou léčbou. To se týká zejména virových hepatitid, ale také autoimunitní hepatitidy, Wilsonovy choroby, primární biliární cholangitidy, hereditární hemochromatózy a dalších. MMP jsou v hojně míře produkované zejména makrofágy, neutrofilů, dendritickými buňkami a řadou dalších. Jedním z dalších podstatných mechanismů regrese fibrózy mohou být tzv. SPMs (specialized proresolving mediators), které jsou známé zatím výhradně v souvislosti s regresí fibrózy při NASH. Jedná se o skupinu lipidových molekul odvozených od omega-3-polynenasycených mastných kyselin, které mohou do značné míry působit blahodárně na intenzitu infiltrace zánětlivými buňkami. Jejich bližší znalost by do budoucna mohla znamenat další potenciální terapeutický cíl.

Největší studie na průkaz regrese jaterní fibrózy byly provedeny u chronické hepatitidy C, a to zejména v době „interferonové“, kdy nejlepším ukazatelem míry jaterní fibrózy byla jaterní biopsie. Od doby zavedení přímo působících antivirotik (DAA) úspěšnost léčby přesahuje 95 %. Průkaz regrese fibrózy se za poslední dekádu posunul spíše směrem k neinvazivním metodám v současnosti. U většiny studií probíhalo kontrolní vyšetření obvykle v odstupu 6–18 měsíců po ukončení protivirové léčby. Historicky nejobsáhlejší studie Poynarida, která zahrnuje více než 3000 pacientů s provedením párových biopsií před a po léčbě interferonem či pegylovaným interferonem a ribavirinem dokumentovala regresi v METAVIR skóre alespoň o jeden stupeň u 20 % nemocných, u 65 % se potom stupeň fibrózy nezměnil a naopak k progresi došlo u 15 % jedinců. Nejlepších výsledků bylo pochopitelně dosaženo u pacientů, kteří dosáhli setrvalé virologické odpovědi (SVR). To je dobře patrné také ze studie D'Ambrosio et al. V době DAA a měření tuhosti jater neinvazivními metodami je však dokumentována již řada dalších studií prokazujících významný pokles tuhosti jater, zejména v precirhotických játrech či v nízkém stupni jaterní cirhózy dle Laennacka, výsledky se průběžně zlepšují v čase i po 144 týdnech po ukončení léčby.

Ke zlepšení dochází v průměru u 40-50 % nemocných. Studie SOLAR-2 se zaměřila na vysokou účinnost protivirové léčby DAA také u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou a prokázala, že u vyléčených může dojít k normalizaci jaterních funkcí. Nutno podotknout, že dosažení SVR je také spojeno s významným snížením rizika

vzniku HCC o více než 70 %, což bylo prokázáno ve studii čítající 62 000 jedinců a platí to jak pro léčbu interferonem, tak DAA. Žádná studie však nepotvrdila vymizení tohoto rizika a v čase incidence HCC zůstává stabilní mezi 1,5-2,3/100 patientských let u jedinců s cirhózou a dále již neklesá.

Zavedení léčby chronické hepatitidy B nukleos(t)idovými analogy umožnila efektivní supresi replikace HBV. Virologická a biochemická odpověď velmi dobře koreluje s morfologií i funkcí jater i z dlouhodobého hlediska, větší studie byly provedeny z pochopitelných důvodů v Jihovýchodní Asii, kde po 6leté léčbě entekavirem došlo ke snížení fibrózy o 1 stupeň (dle Ishaka) u 88 % pacientů.

Obtížnější je situace u alkoholové nemoci jater. Obecně je velmi dobře dokumentováno výrazně lepší přežití u abstinujících, nicméně studií s párovými biopsiemi či neinvazivním měřením tuhosti jater je překvapivě jen velmi málo. Veldt se ve své práci z roku 2002 zabývá problematikou transplantace jater pro pokročilou alkoholovou cirhózu a prokázal, že řada pacientů evaluovaných k transplantaci je nakonec vyřazena z tohoto procesu pro významné zlepšení jaterní funkce při dlouhodobé abstinenci.

Závěr: Regrese jaterní fibrózy je fyziologický proces v případě ukončení působení inzultu (alkohol, virové hepatitidy, autoimunitní hepatitidy a řady dalších onemocnění), který podmiňuje chronickou hepatitidu. Jeho nejdůležitějšími představiteli jsou MMP a jejich inhibitory TIMP. Právě inhibice TIMP by v budoucnu mohla být slibným cílem nových léčiv, nicméně bude nutné dokonaleji identifikovat všechny specifické úlohy MMP i TIMP během přirozených i patofyziologických procesů. Problematika metabolismu ECM je však zřejmě výrazně složitější. Až nové technologie, které umožňují podrobnou jednobuněčnou analýzu specifických transkriptomů a proteomů jednotlivých typů buněk, které se tvorby a degradace ECM účastní, pravděpodobně vnesou více světla do problematiky mechanismu jaterního poškození a přinesou více naděje k identifikaci nových léčebných cílů. K takové metě jsme však ještě poměrně daleko.

Ref:

Ellis EL, Mann DA, *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 56, 1171 – 1180  
Friedman SL, Pinzani M, *Hepatology*, 2022, vol 75. 473 – 488  
Yoo HW, Park JY, *Scientific Reports*, vol 12 (1), 1-9  
Poynard T, Moussalli J, *Journal of Hepatology*, vol 59, 675 – 683  
Manns M, Samuel D, *Lancet Infectious Diseases*, vol 16, 685 - 697

## **OKULTNÍ HBV INFEKCE A 5 KLINICKÝCH PŘÍPADŮ**

---

Aster V<sup>1</sup>, Rozsypal H<sup>1</sup>, Kadeřávková P<sup>2</sup>, Rudová T<sup>2</sup>, Slížek M<sup>2</sup>, Drabová Z<sup>2</sup>, Fraňková S<sup>3</sup>, Benešová M<sup>2</sup>, Králíčková B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a FN Bulovka, Praha

<sup>2</sup>Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, FN Bulovka, Praha

<sup>3</sup>Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Východiska: Okultní virová hepatitis B (OHB) je typ HBV infekce, kdy je HBV DNA v séru pozitivní a HBsAg negativní z důvodu mutace genu HBsAg. Prevalence OHB je

velmi variabilní a dle regionů kolísá v rozmezích od 1% do 87%. Většina případů OHB je anti-HBc IgG pozitivní (séropozitivní OHB), zatímco 20% může být anti-HBc IgG negativní (séronegativní OHB). Dokumentovány byly celkem 3 klinické formy OHB: 1) perioda tzv. diagnostického okna při akutní HBV infekci, 2) stav s negativní anamnézou HBV infekce a 3) chronická HBV infekce. OHB je častější u osob ko-infikovaných virem HCV, či HIV. Autoři popisují 5 pacientů s OHB, léčených na Infekční klinice Bulovka. Soubor a jeho definování: Na Infekční klinice FN Bulovka bylo od r. 2019 do r. 2022 léčeno 5 pacientů s OHB ve věku od 33 do 64 let, 1 žena a 4 muži. Všichni pacienti byli anti-HBc IgG pozitivní a u všech byla zachycena současná HBV DNA pozitivita a HBsAg negativita.

Výsledky: U 67-leté ženy s mnoha komorbiditami byl v březnu 2020 diagnostikován Hodgkinův lymfom. Podstoupila 6 sérií chemoterapie a bylo dosaženo kompletní remise. V listopadu 2020 byla hospitalizována s klinickými známkami hepatitidy. Přes pro signifikantní HBV virémii zahájenou léčbu entecavirem docházelo k progresi zhoršování jaterních funkcí. Jaterní transplantace nebyla indikována vzhledem k významným komorbiditám. Klinický stav byl komplikován sepsí a superinfekcí COVID-10. Pacientka zemřela v prosinci 2020 na hepatorenální selhání.

45-letý muž, aktivní toxikoman, byl hospitalisován v dubnu 2021 pro bolesti břicha, signifikantní hepatomegalii a elevaci ALT. Pro HBV DNA pozitivitu byla zahájena léčba lamivudinem. Vzhledem k mnohočetným jaterním lézím prokázala následná jaterní biopsie adenokarcinom. Onkologická léčba nebyla indikována pro progresi hepatorenálního selhávání. Na vlastní žádost byl pacient propuštěn.

61-letý muž byl hospitalisován v lednu 2019 pro ikterickou hepatitidu. Pro nízké hodnoty virémie v řádu stovek HBV DNA nebyla protivirová léčba indikována. Došlo k rychlému poklesu hodnot bilirubinu i transamináz. Při následných kontrolách byly hodnoty HBsAg opakovaně negativní, ale k trvalé HBV DNA negativitě bylo dosaženo až po 2 letech. V březnu 2020 podstoupil prostatektomii a následnou radioterapii pro adenokarcinom prostaty s dosažením remise.

44-letý HIV- muž s recentní infekcí COVID-19 a v kontaktu s HIV+ a HBV+ přítelem byl hospitalisován v květnu 2021 pro známky ikterické hepatitidy se vstupně desítkovými hodnotami HBsAg a miliónovými hodnotami HBV DNA. Po měsíci je HBsAg opakovaně negativní s přetrvávající postupně klesající HBV virémií. Ještě 5. měsíc onemocnění přetrvává mírná aktivita transamináz a minimální HBV DNA pozitivita. Negativity HBV DNA a normalizace jaterních testů bylo dosaženo až 9. měsíc onemocnění.

33-letý HIV- muž s rizikovými pohlavními styky a v kontaktu s HIV-pozitivním přítelem, po chemoterapii a orchiektomii pro embryonální karcinom varlete, byl hospitalisován v březnu a dubnu 2019 pro ikterickou hepatitidu. Vstupně je HBsAg pozitivní, HBV virémie dosahuje hodnot desítek miliónů. Byla zahájena protivirová léčba tenofovirem, s následným klinickým zlepšením. HBsAg byl následně pozitivní jen v řádu desetin jednotek, negativní po 8 měsících při pozitivní HBV virémií. HBV DNA negativity bylo dosaženo až po 14 měsících, léčba tenofovirem byla ukončena 24. měsíc. 3 měsíce po vysazení léčby je opět HBV DNA pozitivní při trvalé HBsAg negativitě.

Závěr: Bylo dokumentováno 5 případů s OHB, z nich 4 měli maligní komorbidity. OHB je typ HBV infekce s podobnými klinickými důsledky, jako má HBsAg pozitivní HBV infekce. Používání pouze HBsAg a protilátek jako screeningových metod v diagnostice HBV infekce může být příčinou nediodagnostikované, či pozdě diagnostikované hepatitidy B a špatné prognózy pacienta. Prevencí nediodagnostikované HBV infekce může být testování HBV DNA u HBsAg negativních rizikových pacientů (HIV, HCV



koinfekce a maligní komorbidity), zejména anti-HBc IgG pozitivních, ale i anti-HBc IgG negativních.

## **JATERNÍ SELHÁNÍ V NÁVAZNOSTI NA VAKCINACI PROTI COVID-19**

---

*Husa P ml.*

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

V březnu 2020 necelé 4 měsíce od objevení prvních případů v čínském Wu-chanu vyhlásila Světová zdravotnická organizace pandemii onemocnění covid-19 vyvolané virem SARS-CoV-2. Díky své mimořádné nakažlivosti se virus rychle rozšířil po celém světě a vyvolal největší pandemii od řádění Španělské chřipky v letech 1918-1920. Naléhavost pandemie vedla k urychlení běžně roky trvajícím vývoji a testování vakcín, k čemuž přispěly i znalosti z předchozího výzkumu vakcín proti příbuzným koronaviřům vyvolávajícím onemocnění SARS a MERS. První vakcíny se objevují již v průběhu roku 2020. Vakcína Comirnaty vyvinutá konsorciem firem Pfizer-BioNTech a Spikevax od firmy Moderna byly v USA registrovány v listopadu 2020 jako vůbec první vakcíny založené na přenosu mRNA. V následujícím roce byly aplikovány miliardy dávek mRNA vakcín po celém světě.

Kazuistika: 53letá žena léčena s migrénami a arteriální hypertenzí bez anamnézy preexistujícího jaterního onemocnění byla vakcinována první dávkou Comirnaty dne 30.4.2021. Po očkování se objevil přechodně otok paže a axilární lymfadenopatie. Dne 5.5.2021 byla přijata na interní oddělení pro tlak v epigastriu, průjem a tmavou moč. Ve vstupních odběrech krve byla zjištěna významná elevace aktivity transamináz a lehce zvýšený bilirubin. Bez specifické léčby dochází ke spontánní normalizaci laboratorních výsledků i ústupu klinických potíží v průběhu 3 týdnů. Následné došetřování neodhalilo jinou příčinu jaterního poškození. V listopadu 2021 byla na vlastní žádost pacientky provedena aplikace 2. dávky očkování proti covid-19. Zvolena jiná mRNA vakcína Spikevax. Po vakcinaci zcela bez potíží a bez známek jaterního poškození v laboratorních odběrech.

Fáze III klinického výzkumu i zkušenosti z reálného světa prokázaly bezpečnost mRNA vakcín. Incidence závažných vedlejších účinků se ukázala jako nízká. Jednalo se zejména o alergické reakce a myokarditidy. Jaterní poškození po aplikaci mRNA bylo hlášeno jen výjimečně a většinou se jednalo pouze o asymptomatické zvýšení aktivity transamináz. Bylo hlášeno pouze několik jednotlivých případů jaterního selhání v návaznosti na podání mRNA vakcíny.

## **VÝRAZNÁ JATERNÍ LÉZE V RÁMCI MIS-A S ROZVOJEM PO COVIDU-19**

---

*Stebel R, Husa P*

*Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, Brno, Česká republika*

Již více než dva roky čelí celý svět infekci vyvolané SARS CoV-2. Maximální pozornost je věnována zejména „akutní fázi“ covidu-19. Obávaná je samotná primární virová

pneumonie s akutním respiračním selháním, dále rovněž trombembolické komplikace a sekundární bakteriální infekce. Závažný průběh covidu-19 je charakteristický pro seniory a polymorbidní pacienty. S rostoucím stupněm poznání patogeneze covidu-19 dnes nicméně stále častěji nacházíme v odborné literatuře případy časných poinfekčních autoinflamatorních komplikací, které se rozvíjejí, často u dosud zdravých mladých jedinců, s odstupem až několika týdnů po samotné infekci SARS CoV-2. Nejlépe jsou tyto autoinflamatorní komplikace popsány u dětských pacientů (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, PIMS). Zahrnují kombinaci příznaků typických pro Kawasakiho nemoc, akutní myokarditidu a syndrom toxického šoku. Patogeneze PIMS dosud není zcela jasná, dává se do souvislosti s perzistujícím hyperinflamatorním stavem po proběhlé infekci, charakteristická je výrazná elevace prozánětlivých cytokinů, včetně interleukinu-6.

Již v červnu 2020 byly popsány první případy podobného systémového zánětlivého syndromu rovněž u dospělých (Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults, MIS-A). Jedná se o autoinflamatorní proces rozvíjející se nejčastěji u mladých mužů (nad 21 let), typicky s odstupem 4 až 6 týdnů po (převážně lehkém) průběhu covidu-19. Americká CDC (Centers for Disease Control and Prevention) uvádí klinická a laboratorní charakteristiky, které by pacient s MIS-A měl splňovat. Zdůrazňována je nutnost vyloučení jiných příčin syndromu systémového zánětu, zejména pak bakteriálních infekcí (jedná se o diagnózu „per exclusionem“). Mezi klinická kritéria patří horečka a současně přítomnost minimálně tři z následujících příznaků. Primárními klinickými příznaky jsou závažné postižení srdce (perimyokarditida, aneuryzma koronární tepny, nově vzniklá dysfunkce levé či pravé srdeční komory, komorová tachykardie, AV blokáda 2. či 3. stupně) a vyrážka s nehnisavou konjunktivitidou. Mezi sekundární kritéria jsou řazeny nově vzniklé neurologické příznaky (encefalopatie, epileptický záchvat, meningeální příznaky a periferní neuropatie, včetně syndromu Guillain-Barré), dále hypotenze, bolesti břicha, průjem a zvracení. Mezi laboratorní kritéria CDC řadí trombocytopenii a elevaci minimálně dvou z uvedených zánětlivých markerů (C-reaktivní protein, ferritin, interleukin-6, rychlost sedimentace erytrocytů, prokalcitonin). Charakteristická je rovněž akutní jaterní léze s elevací aminotransferáz a hepatosplenomegalií. Terapie MIS-A zahrnuje podání kortikosteroidů, v další linii pak imunosupresivní dávky intravenózních imunoglobulinů (IVIG), monoklonální protilátky proti receptoru interleukinu-6 (tocilizumab) a některá imunosupresiva (anakinra, baricitinib). Samozřejmostí je podpůrná terapie, včetně léčby srdečního selhání a dysrytmií.

V předkládané kazuistice prezentujeme případ MIS-A s výraznou jaterní lézí u dosud zdravého muže středního věku, který byl přeložen na infekční kliniku pro febrilne nejasné etiologie a současně příznaky akutního srdečního selhání při perimyokarditidě a polyserositidě. Stav se rozvinul přibližně jeden měsíc po lehkém průběhu covidu-19. Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

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

---

Pítová V, Fraňková S, Šperl J

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

**Úvod:** Vyléčení chronické hepatitidy C (dosažení setrvalé virologické odpovědi, SVR) má pro pacienty řadu přínosů spojených se zastavením zánětlivě-nekrotického procesu v játrech a progresi 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. Cílem studie bylo zjistit vývoj tělesné hmotnosti, výskyt diabetu mellitu, hypercholesterolemie, hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a onemocnění štítné žlázy u pacientů léčených přímo působícími antivirotiky (DAA) po dosažení SVR.

**Metody:** Sledovaný soubor tvořilo 184 pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli léčeni na našem pracovišti kombinací DAA a dosáhli SVR. Jednalo se o 106 mužů a 78 žen, průměrný věk byl 54 let. Padesát osm pacientů (32 %) mělo kompenzovanou jaterní cirhózu před léčbou. 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). Byla hodnocena změna váhy, změna tuhosti jater, výskyt hypertenze, hypercholesterolemie, diabetu mellitu a onemocnění štítné žlázy 3 roky po léčbě.

**Výsledky:** Průměrná tělesná hmotnost pacientů před léčbou byla  $79,8 \pm 15,1$  kg. Devadesát dva pacientů (50 %) přibralo více než 1 kg, 26 pacientů zhublo více než 1 kg a 66 pacientů nezměnilo svou tělesnou hmotnost. Tři roky po dosažení SVR došlo k vzestupu průměrné tělesné hmotnosti na  $82,8 \pm 17,0$  kg. Nárůst hmotnosti po léčbě byl při hodnocení párovým t-testem signifikantní ( $p < 0,0001$ ). Počet pacientů, kteří přibrali se neodlišoval věkem od pacientů, u kterých nedošlo ke změně váhy (54,6 vs. 53,9, N.S.). Vzestup tělesné hmotnosti byl signifikantně vyšší u pacientů infikovaných genotypem 3 v porovnání s pacienty, s genotypem 1 (6,0 kg vs. 1,0 kg,  $p < 0,013$ ). Prokázali jsme signifikantní regresi jaterní fibrózy (12,6 kPa vs. 8,2 kPa,  $p < 0,0001$ ), k signifikantní změně obsahu tuků v játrech (CAP) nedošlo (255 dB/m vs. 264 dB/m,  $p = 0,1$ ). Tři roky po léčbě jsme zjistili signifikantní vzestup počtu pacientů s hypertenzí (60 vs. 82,  $p < 0,024$ ) a hypercholesterolémií (18 vs. 42,  $p < 0,001$ ).

**Závěr:** U vyšetřeného souboru pacientů jsme sice prokázali signifikantní vzestup tělesné hmotnosti po léčbě, nelze ho ale zatím jednoznačně označit za následek léčby chronické hepatitidy C s dosažením SVR. I přes vzestup tělesné hmotnosti jsme nezjistili zvýšení stupně jaterní steatózy. Infekce genotypem 3 se zdá být rizikovým faktorem vzestupu tělesné hmotnosti po léčbě. Sledováním vývoje tělesné hmotnosti u pacientů po dosažení SVR je nutno se dále zabývat, identifikovat pacienty ohrožené rozvojem metabolického syndromu a navrhnout příslušnou intervenci.

# Vliv telmisartanu na nealkoholovou tukovou chorobu jater u myší

---

Kučera O, Staňková P, Peterová E, Melek J, Maseko TE, Rychtrmoc D, Lotková H, Podhola M, Červinková Z

Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, ČR

**Úvod:** Aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS), ke které typicky dochází u metabolického syndromu, hraje významnou roli rovněž v patogenezi nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD), zejména pak při progresi nealkoholové steatohepatitidy (NASH). Výsledky recentních humánních studií i experimentálních prací poukazují na pozitivní vliv inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátorů angiotensinových receptorů na zpomalení rozvoje NAFLD. Byly identifikovány 2 typy receptorů pro angiotensin II, AT1 a AT2. Znamé fyziologické účinky aktivace RAAS (vazokonstrikce, sekrece aldosteronu, facilitace sympatického systému, přestavba levé komory a cévní hladké svaloviny aj.) i nepříznivé účinky na játra (aktivace fibrogenese, proproliferační a prozánětlivý vliv) jsou zprostředkované stimulací AT1 receptoru. Stimulace AT2 receptorů naopak vykazuje opačné a z pohledu civilizačních onemocnění příznivé účinky (vazodilatace, natriureza, inhibice sekrece reninu, modulace zánětlivé odpovědi apod.). Telmisartan je vysoce specifický blokátor AT1 receptoru, který se díky své lipofilítě značně kumuluje v játrech. Navíc byl u telmisartanu prokázán parciální agonistický účinek na PPAR $\gamma$  receptory (Peroxisome Proliferator Activated Receptors  $\gamma$ ), jejichž stimulace se využívá při léčbě diabetes mellitus 2. typu (glitazony).

**Cíl:** Cílem naší práce bylo zjistit, zda telmisartan vykazuje příznivý vliv na nutričně navozenou NASH u myší se zaměřením na mechanismus jeho působení.

**Metodika:** Samci myší C57Bl/6J o počáteční tělesné hmotnosti 25 g byli krmeni ad libitum po dobu 36 týdnů standardní dietou (PicoLab RD 20) a vodou (CD skupina), nebo k navození NASH dietou západního stylu (AIN-76A) a glukózo-fruktózovým sirupem (WD skupina). Od 31. týdne byla zvířata obou skupin rozdělena do 2 podskupin (každá po 8 zvířatech) a po dobu 6 týdnů jim bylo žaludeční sondou podáváno denně vehikulum (CD, WD), resp. vehikulum s telmisartanem (Micardis 80 mg) v dávce 5 mg/kg/den (TCD, TWD). Poté byla zvířata usmrcena a byly změřeny tělesné parametry, aktivity transamináz v plazmě (ALT, AST), exprese vybraných genů (qRT-PCT), připraveny a vyhodnoceny histologické preparáty jater (hematoxylin-eosin, Sirius red).

**Výsledky:** Úspěšná indukce NASH u myší (WD skupina) byla prokázána histopatologicky (steatóza, lobulární zánět, fibróza), zvýšeným obsahem triacylglycerolů a cholesterolu v játrech i zvýšenými plazmatickými aktivitami ALT a AST. Podávání telmisartanu myším s indukovanou NASH (TWD skupina) vedlo ke snížení hmotnosti myší ( $p < 0,001$ ), absolutní i relativní hmotnosti jater ( $p < 0,001$ ), hmotnosti viscerálního tuku ( $p < 0,001$ ) a obsahu cholesterolu v játrech ( $p < 0,001$ ) v porovnání s WD skupinou. Telmisartan rovněž u TWD skupiny signifikantně snížil plazmatické aktivity ALT a AST ( $p < 0,001$ ), a to až na úroveň intaktních kontrol (CD skupina). Podávání telmisartanu rovněž vedlo ke snížení stupně steatózy v histologických vzorcích (TWD). Z profibrogenních genů, které byly u WD skupiny zvýšeně v játrech exprimovány, telmisartan signifikantně snížil pouze expresi genu pro tkáňový inhibitor metaloproteáz-1 ( $p < 0,001$ ).

Závěr: V našem experimentálním, nutričním modelu NASH telmisartan pozitivně ovlivňuje morfologické, biochemické a některé histologické a molekulárně biologické parametry, což potvrzuje příznivý účinek inhibice aktivace RAAS na rozvoj NAFLD. Tato práce byla podpořena grantem INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046 spolufinancovaného Evropskou unií a programem Univerzity Karlovy Cooperatio. Tato přednáška je součástí rozsáhlejšího experimentu, proto by měla předcházet před přednáškou Mgr. Pavly Staňkové, Ph.D.

## **VLIV TEMISARTANU NA ENERGETICKÝ METABOLISMUS JATER MYŠÍ S NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBU JATER**

---

Staňková P<sup>1</sup>, Kučera O<sup>1</sup>, Peterová E<sup>1,2</sup>, Dušek J<sup>1</sup>, Elkalaf M<sup>1</sup>, Žádníková P<sup>1</sup>, Rychtrmoc D<sup>1</sup>, Červinková Z<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav fyziologie;

<sup>2</sup>Ústav lékařské biochemie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, ČR

Úvod a cíle: Ztráta metabolické flexibility u nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD) má za následek změnu funkcí jaterních mitochondrií. V předchozí studii jsme prokázali, že NAFLD vede ke snížení aktivity mitochondriální sukcinátdehydrogenázy (SDH) a k akumulaci sukcinátu, signální molekuly významné pro indukci zánětu, fibrózy a maligní transformace. V současnosti neexistuje účinná farmakoterapie NAFLD. Jelikož se jedná o systémové komplexní onemocnění, musí potenciální lék působit na více úrovních. Telmisartan je hojně užívané antihypertenzivum se známým bezpečnostním profilem. Funguje jako antagonist receptoru 1 angiotensinu II (ATIIR1), což má za následek kompenzační aktivaci ATIIR2-Ang-(1-7)-Mas osy. Telmisartan vykazuje v řadě tkání protizánětlivé, antifibrotické a antioxidantní účinky. Některá data ukazují, že také ovlivňuje buněčnou signalizaci prostřednictvím aktivace PPAR receptorů a AMP-aktivovaných protein kináz, čímž přímo zasahuje do regulace energetického metabolismu. Cílem práce bylo popsat vliv telmisartanu na mitochondriální respiraci u myší s NAFLD.

Metody: Myší samci kmene C57Bl/6J byli po dobu 36 týdnů krmeni ad libitum kontrolní dietou (CD, PicoLab RD 20, LabDiet), nebo dietou západního stylu (WD, AIN-76A WD, TestDiet, pitná voda s přídavkem glukózy a fruktózy). Po 30 týdnech byla zvířata z obou skupin rozdělena do dvou podskupin, kterým bylo žaludeční sondou po dobu 6 týdnů podáváno denně vehikulum (CD, WD), resp. vehikulum s telmisartanem (Micardis 80 mg) v dávce 5 mg/kg/den (TCD, TWD). Zvířata byla na konci experimentu usmrcena v narkóze. Mitochondriální respirace byla hodnocena v jaterním homogenátu pomocí vysokoúčinné respirometrie (OROBOROS Oxygraph-2k) s využitím SUIT (substrates-uncoupler-inhibitors-titration) referenčních protokolů. Ve vzorcích byla rovněž měřena aktivita a genová a proteinová exprese (RT-PCR, Western blot) SDH a receptoru pro sukcinát (SUNCR1)

Výsledky a závěry: WD dieta indukovala u myší obezitu a NAFLD, což bylo potvrzeno pomocí morfologických parametrů, histologicky, biochemicky a hodnocením exprese řady genů. Na mitochondriální úrovni vedlo krmení WD dietou v porovnání s CD skupinou k signifikantnímu ( $p < 0,05$ ) snížení respirace aktivované sukcinátem jak v přítomnosti ADP (OXPHOS-stav), tak v přítomnosti rozpřahovače (ET-stav). Respirace

aktivovaná NADH-dependentnými substrátmi ovplyvnená nebola, čo je v súlade s výsledkami našich predchádzajúcich štúdií. Rovnako došlo k významnému zníženiu aktivity SDH ( $p < 0,001$ ) a zníženiu genovej expozície ( $p < 0,001$ ) podjednotiek SDHA, SDHB, SDHD, SDHF2 (SDH assembly factor 2) a SUNC1 ( $p < 0,001$ ). Aplikácia telmisartanu (TWD) naviedla v porovnaní s WD skupinou významné zvýšenie respirácie aktivovanej sukcinátu, aktivity a expozície podjednotiek SDH ( $p < 0,5$ ) a SUNC1 ( $p < 0,001$ ) takmer na úroveň CD skupiny. Podanie telmisartanu myšiam kŕmeným WD diétou indukovalo v porovnaní s CD skupinou tiež zvýšenie respirácie aktivovanej NADH-dependentnými substrátmi v OXPHOS ( $p < 0,01$ ) i ET-stavu ( $p < 0,05$ ). U TWD skupiny sme toto zvýšenie nepozorovali. Zhrnutím možno povedať, že podanie telmisartanu myšiam s NAFLD viedlo k významnému zlepšeniu energetických parametrov jaterných mitochondrií. Vzhľadom na to, že telmisartan tiež významne ovplyvnil morfológiu a ďalšie parametre, je otázkou, či ide o priamy účinok telmisartanu na jatra a jaterné mitochondrie, alebo o komplexný účinok ovplyvňujúci metabolickú flexibilitu. To bude predmetom ďalších štúdií a analýz.

Táto práca bola podporená grantom INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/001/0046 spolufinancovaného Európskou úniou.

## FLUORESCENČNÁ – VIAC AKO ANGIOGRAFICKÁ FARBA

---

Šranková M<sup>1</sup>, Dvořák A<sup>1</sup>, Martínek M<sup>2</sup>, Šebec P<sup>2</sup>, Klán P<sup>2,3</sup>, Vítek L<sup>1</sup>, Muchová L<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratór pre výskum chorôb pečene a metabolizmu krvi, Ústav lekárskej biochemie a laboratórnej diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha, Česká republika

<sup>2</sup>RECETOX

<sup>3</sup>Ústav chémie, Prírodovedecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Česká republika

**Úvod:** Oxid uhľový (CO) je toxický plyn, ktorý je ale v nízkej koncentrácii produkovaný endogénne v organizme, kde pôsobí ako gasotransmitter ovplyvňujúci radu fyziologických procesov. V pečeni hrá významnú úlohu pri udržiavaní cievného tonusu a tiež v procese vylučovania žľožových kyselín. CO tiež vykazuje protizápalové a antiproliferačné účinky. Na využitie terapeutického potenciálu CO je potrebné ho dopraviť priamo do miesta predpokladaného účinku. Pre tento účel sa vyvíjajú molekuly schopné uvoľňovať CO (CORM; CO releasing molecules). Veľmi sľubnú skupinu tvoria fotoCORM molekuly, ktoré kontrolovane uvoľňujúce CO po excitácii svetlom. V tejto práci sme sa zaoberali fotochemickou degradáciou fluoresceínu, látky, ktorá sa bežne používa v klinickej praxi pri tzv. fluoresceínovej angiografii. **Metódy:** Na indukciu fotodegradácie fluoresceínu bolo použité biele svetlo (LED, I = 160 600 mW/cm<sup>2</sup>). Uvoľňovanie CO bolo analyzované plynovou chromatografiou s detektorom redukujúcich plynov (GC/RGA) a produkcia singletového kyslíku spektrofotometrickou sondou ABDA (9,10-antracéndiyl-bis(metylén)dimalónová kyselina). Pre in vitro experimenty bola použitá bunková línia HepG2 (ľudský hepatoblastóm). Cytotoxická bola skúmaná pomocou MTT testu, koncentrácia metabolitov Krebsovho cyklu plynovou chromatografiou s hmotnostným detektorom (GC/MS) a distribúcia fáz bunkového cyklu prietokovou cytometriou (FC). **Výsledky:** Identifikovali sme dva produkty fotochemickej degradácie a senzitivizácie fluoresceínu, CO (s chemickým výťažkom 40 %) a singletový kyslík ( $\phi = 0,04$ ).

V prítomnosti HepG2 buniek sme pozorovali razantný pokles viability ( $\gg 30\%$  kontroly, 75–2400  $\mu\text{M}$ ), pričom tento pokles úmerne závisel na koncentrácii  $\text{O}_2$  v atmosfére. V HepG2 bunkách v prítomnosti ožarovaného fluoresceínu sme tiež pozorovali zníženie metabolickej aktivity vo forme poklesu koncentrácie metabolitov Krebsovoho cyklu (laktát a citrát  $< 30\%$  kontroly, 2-hydroxyglutarát a 2-oxoglutarát  $< 10\%$  kontroly) a zníženie proliferácie (signifikantný pokles buniek v G2 fáze o 18% voči kontrole).

Záver: Fotoaktiváciou a fotodegradáciou fluoresceínu vznikajú biologicky aktívne látky, z ktorých sme identifikovali CO a singletový kyslík. Tieto majú vplyv na viabilitu, metabolizmus a proliferáciu HepG2 buniek. Z našich výsledkov vyplýva, že fluoresceín po jeho fotoaktivácii uvoľňuje relatívne veľké množstvo CO, a preto môže byť použitý ako efektívny CORM.

Táto práca bola podporená Grantovou agentúrou Karlovej univerzity (projekt GAUK 314621).

## Vliv BILIRUBINU A FENOFIBRÁTU NA INTERMEDIÁRNÍ METABOLISMUS JATERNÍ BUŇKY

---

Pospíšilová K<sup>1</sup>, Dvořák A<sup>1</sup>, Vecka M<sup>2</sup>, Vitek L<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu;

<sup>2</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy;

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

Úvod: Bilirubin (BR) je důležitý endogenní antioxidant s výraznými metabolickými účinky.

Epidemiologické studie poukazují na negativní asociaci mezi koncentracemi BR a výskytem nemocí souvisejících se zvýšeným oxidačním stresem, jako jsou metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, hyperlipoproteinémie, kardiovaskulární či nádorová onemocnění. Efekt BR na lipidový metabolismus je zprostředkovan aktivací nukleárního receptoru PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ). Cílem studie bylo posoudit vliv BR na tvorbu meziproduktů Krebsova cyklu v jaterních buňkách.

Metodika: Na buněčné linii lidského hepatoblastomu (HepG2) byl studován vliv expozice BR a fenofibrátu (FF) agonisty PPAR $\alpha$  (3 dny; 5/25  $\mu\text{M}$ /I BR/FF). Buněčná viabilita byla měřena pomocí MTT testu. Analýza mastných kyselin (FA) byla měřena plynovou chromatografií (GC-FID). Koncentrace intermediátů Krebsova cyklu (citrát, malát, 2-hydroxyglutarát, 2-oxoglutarát, fumarát, glutamát, laktát) byly měřeny pomocí plynové chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS).

Výsledky: Testované koncentrace BR ani FF neměly vliv na buněčnou viabilitu. Expozice HepG2 buněk BR a FF vedla k poklesu množství celkových mastných kyselin doprovázenému zvýšením koncentrace malátu (zvýšení o 253 % a o 282% u BR, respektive FF oproti kontrole;  $P < 0,05$ ), ostatní intermediáty byly zvýšeny nesignifikantně (Po ovlivnění BR a FF byla koncentrace citrátu vyšší o 331, resp. 117 %, 2-oxoglutarátu o 291, resp. 382 %, glutamátu o 334, resp. 401 %, 2-hydroxyglutarátu o 231, resp. 283 %, fumarátu o 218, resp. 227 % a laktátu o 208, resp. 506 %).

Závěr: Expozice HepG2 buněk BR a FF vedla ke zvýšené oxidaci mastných kyselin

a up-regulaci Krebsova cyklu. Naše výsledky poukazují na synergický efekt působení BR s FF a mohly by vysvětlit některé metabolické efekty bilirubinu pozorované v klinických studiích.

## **POROVNÁNÍ ÚČINKŮ OLEÁTU A PALMITÁTU NA BUŇKY HEPATOMOVÝCH LINIÍ HEPG2 A HEPARG**

---

*Maseko TE, Elkalaf M, Žádníková P, Melek J, Staňková P, Peterová E, Rychtrmoc D, Lotková H, Červinková Z, Kučera O*

*Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, ČR*

**Úvod:** Prevalence nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD) v posledních letech dramaticky stoupá. Přestože je výzkumu tohoto onemocnění věnováno velké úsilí, není dosud zcela objasněna jeho patogeneze. Pro studium NAFLD se hojně využívají zvířecí in vivo modely tohoto onemocnění, nicméně je jen velmi omezený počet in vitro modelů. Hlavním cílem této práce bylo porovnat citlivost 2 buněčných hepatomových linií (HepG2 a HepaRG) vůči lipotoxickému působení oleátu (OA) a palmitátu (PA) v různých koncentracích a poměrech. Druhým cílem bylo vybrat vhodnější buněčnou linii a optimální poměr a koncentraci mastných kyselin (FAs) pro indukci steatózy jako model NAFLD in vitro.

**Metodika:** Buňky HepG2 a HepaRG linií byly kultivovány dle doporučených protokolů k dosažení požadované density, ev. diferenciaci (HepaRG). Následně byly buňky vystaveny 24h působení oleátu (OA) a palmitátu (PA) v různých koncentracích (0,5 – 2 mmol/l) a různých poměrech (3/0; 2/1; 1/1; 1/2 a 0/3). Steatóza byla ověřena mikroskopicky a stanovením obsahu triacylglycerolů (TAG) v buňkách (Triglyceride Colorimetric Assay). Lipotoxický účinek FAs byl hodnocen pomocí aktivit buněčných dehydrogenáz (WST-1), aktivity laktátdehydrogenázy (LDH) v kulturačním médiu, resp. LDH leakage, aktivity kaspázy-3 a tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS, DCFDA). Mitochondriální membránový potenciál (MMP) byl vizualizován pomocí fluorescenční mikroskopie (fluorescenční sonda JC-1). Respirace mitochondrií byla hodnocena pomocí měření konzumpce kyslíku (OCR, Agilent Seahorse XFe96 analyzer).

**Výsledky:** Oleát i palmitát vykazují na dávce závislou toxicitu u obou buněčných linií. Lipotoxicita PA je signifikantně vyšší než OA, což potvrzuje pokles viability (WST-1) již po expozici 1 mM PA ( $p < 0,001$ ), vyšší aktivita kaspázy-3, LDH leakage a rovněž vyšší pokles MMP u HepG2 i HepaRG buněk. Zajímavým nálezem je nižší toxicita kombinace obou mastných kyselin ve stejné celkové koncentraci než toxicita samotného OA u HepG2 buněk. Překvapivým nálezem je vyšší produkce ROS u HepG2 vystavených 2 mM OA než po expozici 2 mM PA. HepG2 buňky po expozici FAs akumulují efektivněji TAG než HepaRG buňky. Dalším zajímavým nálezem je rozdílná toxicita OA a PA u HepG2 buněk kultivovaných v absenci či přítomnosti kolagenu. Zatímco kultivace HepG2 buněk na kolagenu snižuje toxicitu 2 mM OA ( $p < 0,001$ ), toxicita PA je naopak v přítomnosti kolagenu vyšší ( $p < 0,001$ ), což dokazují výsledky aktivity kaspázy-3 a LDH leakage. Tento efekt nebyl pozorován u HepaRG buněk.

**Závěry:** Kombinace OA+PA vykazuje nižší toxický účinek na HepG2 i HepaRG buňky než samotný PA či OA v odpovídající celkové koncentraci, přičemž lipotoxicita



PA je výrazně vyšší než OA. Jako vhodný model pro studium steatózy in vitro se jeví HepaRG buňky vystavené působení oleátu a palmitátu v poměru 2/1 a celkové koncentraci 1 mmol/l. Zajímavým nálezem je zvýšení toxicity PA a snížení toxicity OA při kultivaci buněk HepG2 linie v přítomnosti kolagenu. Podpořeno granty GAUK (336221) a INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046 spolufinancovaného Evropskou unií.

## **NEJČASTĚJŠÍ CHYBY V PREANALYTICKÉ FÁZI Z POHLEDU HEPATOLOGICKÉ LABORATOŘE ÚLBLD VFN**

---

*Pauková M, Subhanová I, Petr T, Vitek L*

*Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze*

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu (Hepatologická laboratoř) ÚLBLD VFN a 1. LF UK je specializovaná na vyšetření pacientů s jaterními nemocemi, která zahrnují poruchy metabolismu hemu, mědi, železa a žlučových kyselin. Tato vyšetření jsou v některých případech prováděna v této laboratoři jako na jediném pracovišti v České republice.

U většiny pacientů neznáme ani základní klinická data, která mohou pomoci ve správné interpretaci naměřených výsledků. U vysokého procenta analyzovaných vzorků není dodržena preanalytická fáze, a proto nemohou být vydány kompletní výsledky, v krajních případech nelze vzorky vyhodnotit. Nejčastější problém je, že vzorky na vyšetření porfyrinů nejsou chráněny od odběru až do příjmu v laboratoři před světlem. U porfobilinogenu, který je jedním z markerů ataky akutní porfyrie, je stabilita vzorku 8 hodin po odběru, ale pouze za podmínky, že zkumavka se vzorkem bude chráněna před světlem. Na základě dlouhodobého sledování chyb lze vyhodnotit, že 40 % z celkových 3000 žádánek za rok je chybně vyplněných a 1 ze 3 vzorků na vyšetření porfyrinů nemá dodržené preanalytické podmínky, jako jsou nedodržení času odběru, neoznačení zkumavky či prošlá stabilita vzorku.

Závěr: Pro validitu výsledků vyšetření prováděných v Hepatologické laboratoři ÚLBLD VFN je nezbytné dodržení preanalytických podmínek, velmi účelná je kooperace mezi indikujícím lékařem a laboratorními pracovníky.

## **VLIV BARIATRICKÉ ENDOSKOPIE NA PRŮBĚH NAFLD, PŘEDEVŠÍM NA ZMĚNY PARAMETRŮ JATERNÍ FIBRÓZY A STEATÓZY (PILOTNÍ PROSPEKTIVNÍ STUDIE – PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY)**

---

*Vašura A, Machytka E, Urban O, Bužga M, Macháčková J*

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

Úvod: Spolu s nárůstem výskytu obezity a také dalších složek metabolického syndromu v populaci narůstá i výskyt nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD),

jehož výskyt v celosvětové populaci činí asi 25%. V závislosti na konkrétních studiích se ukazuje, že zhruba asi 1/3 těchto pacientů může rozvinout zánět jaterního parenchymu spojený s akumulací tuku tzv. nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) v jejímž důsledku může docházet k progresivní fibrotizaci jater s možností rozvinutí jaterní cirhózy s jejími všemi komplikacemi. Kromě neblahého vlivu na samotnou jaterní funkci je ale NAFLD spojeno s vyšším rizikem mimojaterních komplikací, ať už metabolických či jiných projevů např. na kardiovaskulárnímu systému apod. Pacienti s obezitou jsou NAFLD ohrožení mnohem více, a proto je snaha řady týmů najít terapeutický postup, který vede k redukci váhy. Vliv chirurgické bariatrie na míru fibrotizace jater a steatózu jater je již široce probádán, ale existuje jen málo studií věnujících se méně invazivní bariatrické endoskopii.

**Metody:** V rámci studie jsme zařadili 34 pacientů, z nich 26 pacientů dokončilo 6měsíční kontroly. Všichni pacienti měli jako endoskopickou bariatrii zavedení intragastrického balónu (IGB) a to u 15 pacientů typ Orbera určený na 6 měsíců a 19 pacientů dostalo typ Spatz3 určený na 12 měsíců. V rámci screeningu a kontroly po 6 měsících byla provedena měření elastografie jater pomocí metody shearwave UZ přístrojem značky Samsung, a to v módu point shearwave elastografie (point SE), 2D shearwave elastografie (2D SE), dále pomocí přístroje Fibroscan změřenou opět elastografií (FE) a také obsah tuku v játrech pomocí parametru CAP, dále byly měřeny antropometrické parametry, biochemicky vstupně vyloučeny ostatní hepatopatie, sledovány další biochemické parametry a složky metabolického syndromu.

**Výsledky:** Po úvodním screeningu byl IGB implantován celkem 34 pacientům z 43 screenovaných. Z toho 26 pacientů podstoupilo kontroly v 6 měsíci především vyšetření elastografie jater. U 4 pacientů byl IGB předčasně extrahován a 2 pacienti odstoupili od studie před ukončením 6. měsíce. Soubor byl rozdělen pro statistické zpracování na 2 podskupiny, kdy první představovala pacienty s TWL <10%, kde bylo 15 pacientů s celkovou váhou vstupně  $109 \pm 21,8$  kg a v 6. měsíci  $103 \pm 20,4$  kg ( $p=0,403$ ), vstupní BMI  $36,4 \pm 3,93$  a v 6 měsíci  $34,2 \pm 3,72$  ( $p=0,132$ ). Ve skupině s TWL >10% bylo 9 pacientů s průměrnou TWL  $16,4 \pm 5,25\%$ , EWL  $0,54 \pm 0,16\%$ , o hmotnosti vstupně  $101 \pm 10,8$  kg a v 6. měsíci  $84,4 \pm 10,2$  kg ( $p=0,004$ ), BMI vstupně  $36,3 \pm 3,19$  a v 6 měsíci  $30,3 \pm 2,57$  ( $p=0,001$ ). Při zaměření na změny jaterní elasticity a steatózy u první skupiny s TWL <10% byly hodnoty pro point SE, 2D SE, FE a CAP vstupně  $3,79 \pm 0,81$  kPa;  $5,00 \pm 1,28$  kPa;  $5,66 \pm 2,72$  a  $290 \pm 61,0$  a v 6. měsíci byly hodnoty  $3,51 \pm 0,72$  kPa ( $p=0,338$ );  $4,93 \pm 0,86$  kPa ( $p=0,855$ );  $4,52 \pm 1,26$  kPa ( $p=0,163$ ) a CAP  $272 \pm 45,6$  ( $p=0,382$ ); u druhé podskupiny s TWL >10% byly hodnoty pro point SE, 2D SE, FE a CAP vstupně  $3,90 \pm 1,05$  kPa;  $6,06 \pm 2,44$  kPa;  $5,26 \pm 1,72$  a  $289 \pm 56,0$  a v 6. měsíci byly hodnoty  $3,46 \pm 0,42$  kPa ( $p=0,265$ );  $4,87 \pm 0,82$  kPa ( $p=0,196$ );  $3,96 \pm 0,86$  kPa ( $p=0,072$ ) a CAP  $246 \pm 56,0$  ( $p=0,157$ ).

**Závěr:** V rámci elastografické analýzy tuhosti jater a obsahu tuku v jaterní tkáni jsme zjistili pozitivní trend ve zlepšení všech parametrů, především v podskupině s výraznějším poklesem hmotnosti (TWL > 10%), Výhledově by bylo vhodné doplnit soubor o větší počet analyzovaných pacientů k dosažení lepší statistické významnosti.

## PRVNÍ ZKUŠENOSTI Z REÁLNÉ PRAXE- 2. LINIE LÉČBY PBC

---

Husová L, Mejlík V, Drápalová V, Němec P

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Úvod: Primární biliární cholangitida (PBC) je chronické autoimunní onemocnění, které je charakterizováno cholestázou trvající déle než 6 měsíců. Diagnóza je založena na přítomnosti cholestázy, průkazu specifických protilátek nebo typickém histologickém nálezu. Neléčené onemocnění vede k rozvoji jaterní cirhózy s možnými jejími komplikacemi, které vedou k transplantaci jater či smrti pacienta. Základem léčby PBC je kyselina ursodeoxycholová (UDCA). Bohužel až 50 % pacientů má neadekvátní odpověď na léčbu UDCA nebo tuto léčbu netoleruje. Jediná schválená léčba 2. linie PBC je kyselina obeticholová (OCA), která je novou nadějí v léčbě pro nemocné s diagnózou PBC.

Výsledky: V Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně byla zahájena terapie OCA u celkem 18 pacientek s PBC, které neadekvátně odpověděly na terapii UDCA. Jednalo se o pacientky průměrného věku 59 let (40 – 77let). Ve 3měsíční léčby byla ukončena terapie u 6 nemocných pro nesplnění úhradových podmínek zdravotních pojišťoven (pokles ALP o 10 % a více), u dalších 5 pacientek byla ukončena terapie v roce léčby, rovněž po nesplnění úhradových podmínek (pokles ALP o více jak 1,67násobku horní hranice normy). Po roce léčby pokračuje 5 nemocných v léčbě OCA a 2 nemocné se léčí méně než 12 měsíců. Dvě z nemocných, u kterých byla léčba ukončena po 3 měsících, byly následně pro zhoršující se funkci jater indikovány k transplantaci a následně byla provedena transplantace jater. U všech 5 nemocných, u kterých musela být léčba po roce ukončena však došlo k výraznému poklesu ALP, ale bez splnění úhradových kritérií. U všech 5 nemocných po dalších 6 měsících od ukončení terapie OCA následoval vzestup ALP. U dvou z těchto nemocných jsme po vysazení OCA za dalších 6 měsíců pozorovali zhoršení elasticity jater.

Závěr: Léčba kyselinou obeticholovou je novou nadějí léčby PBC, tam kde UDCA nestačí nebo ji pacient netoleruje. Je léčbou, která vede ke zlepšení kvality života a snižuje riziko transplantace jater či konečného stadia selhání jater. Bohužel přísná kritéria úhrady nedovolují preskripci u pacientů, kteří podmínky nespĺňujú, a přitom mají jistý benefit z této léčby.

## HODNOCENÍ STUPNĚ JATERNÍ FIBRÓZY POMOCÍ TRANSIENTNÍ ELASTOGRAFIE A JEJÍ KORELACE S BIOCHEMICKÝMI PARAMETRY V PRVNÍM KONTAKTU

---

Uzlová N<sup>1</sup>, Fraňková S<sup>2</sup>, Množil Střídová K<sup>1</sup>, Krátká K<sup>1</sup>, Libicharová P<sup>1</sup>, Rychlík I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha;

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Úvod: V posledních 10 letech došlo k významnému rozvoji neinvazivních metod stanovení stupně jaterní fibrózy, a to jak pomocí zobrazovacích metod, tak hodnocením biochemických parametrů a jejich algoritmů. Se stoupající prevalencí nealkoholové tukové nemoci jater (NAFLD) v rámci metabolického syndromu je

v klinické praxi potřeba snadno, rychle, efektivně a spolehlivě provádět screening nemocných s NAFLD a dalšími hepatopatiemi, který včas odhalí pokročilé jaterní onemocnění. Neinvasivní hodnocení fibrózy jater je proto v současné době nedílnou součástí hepatologického vyšetření.

Pokročilé jaterní onemocnění hodnotíme jako přítomnost těžké jaterní fibrózy, tedy stadium F3 dle Metavir, nebo tuhosti jater nad 10 kPa při elastografickém vyšetření, nebo hodnota Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score nad 9,8.

Cílem studie bylo stanovit optimální screeningový algoritmus pro identifikaci významné jaterní fibrózy v běžné klinické praxi při prvním kontaktu s pacientem s jaterním onemocněním.

Metody: Studie probíhala na Interní klinice 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v letech 2017–2019. Studie se zúčastnilo celkem 89 pacientů (31 žen a 58 mužů), s jaterním onemocněním na základě NAFLD (37 %), HCV (26 %), HBV (15 %), alkoholové poškození jater (11 %), cholestatických onemocnění (4 %) a Wilsonovy choroby (1 %).

Pacienti podstoupili v jeden den vyšetření transienční elastografií (TE, FibroScan 502 a Compact 530, Echosens, Francie) a odběr krve k biochemickému vyšetření ke zhodnocení sérových markerů jaterní fibrózy (APRI skóre a ELF test (Enhanced Liver Fibrosis)). Výsledky TE a ELF testu byly hodnoceny dle skórovacích tabulek navržených výrobcem. K posouzení korelace kontinuálních proměnných byl použit Spearmanův test.

Výsledky: Medián věku pacientů byl 49 let (rozmezí 21–79 let), s mediánem BMI 27,5 (18,4–39,5). Medián tuhosti jater (Liver Stiffness Measurement, LSM) byl 6,7 kPa (2,9–54,2 kPa), medián hodnoty ELF testu byl 9,0 (rozmezí 7,3–12,6), medián APRI pak 0,40 (rozmezí 0,13–3,13).

Významná fibróza posouzená pomocí LSM byla přítomna u 18/89 (20,2 %) pacientů. Hodnoty LSM korelovaly s hodnotami ELF testu ( $r=0,59$ , CI 0,428–0,72,  $p<0,0001$ ), hodnotami APRI skóre ( $r=0,36$ , CI 0,12–0,556,  $p=0,003$ ) a s věkem pacientů ( $r=0,46$ , CI 0,27–0,61,  $p<0,0001$ ). S věkem rovněž korelovala hodnota ELF testu ( $r=0,68$ , CI 0,54–0,78,  $p<0,0001$ ). Do 41 let věku pacienta je riziko významné fibrózy nízké (do 5 % na základě hodnocení LSM).

Závěr: Sérové markery jaterní fibrózy vykazovaly v našem souboru dobrou korelaci s vyšetřením TE. Včasná identifikace pacientů s významnou fibrózou jater je zásadní pro stanovení prognózy pacienta a terapeutického postupu, včetně zařazení do programu surveillance HCC, zejména u starších pacientů.

## ALELA G PNPLA3 ZVYŠUJE RIZIKO JATERNÍ CIRHÓZY U SERPINA1 MZ HETEROZYGOTŮ

Fraňková S<sup>1</sup>, Rábeková Z<sup>1</sup>, Neřoldová M<sup>2</sup>, Varyš D<sup>1</sup>, Fabián O<sup>3</sup>, Květoň M<sup>3</sup>, Hubáček JA<sup>4</sup>, Adámková V<sup>5</sup>, Špičák J<sup>1</sup>, Jirsa M<sup>2</sup>, Šperl J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Laboratoř experimentální hepatologie, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>3</sup>Pracoviště klinické a experimentální patologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

<sup>4</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

<sup>5</sup>Pracoviště preventivní kardiologie, Kardiocentrum, IKEM, 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. Recentně bylo prokázáno, že MZ heterozygoti mají zvýšené riziko rozvoje cirhózy jater, pokud mají jaterní chorobu jiné etiologie. Mechanismus tohoto rizika dosud nebyl objasněn. Cílem naší studie bylo ověřit synergii mezi Z alelou SERPINA1 a nepříznivými alelami dalších genů modifikujících průběh jaterních onemocnění.

Soubor pacientů a metody: Do studie bylo zařazeno 1079 kandidátů transplantace jater s jaterní cirhózou různé etiologie (642 mužů a 437 žen, průměrný věk 54 let), etiologie cirhózy byla následující: 352 etylická, 309 cholestatická, 217 virová, 142 NASH a 59 metabolická. Do studie nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou při deficitu A1AT se ZZ genotypem. Kontrolní skupinu tvořilo 3329 jedinců ze souboru studie MONICA (WHO Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Project).

Průkaz A1AT granulí v hepatocytech explantovaných jater byl proveden pomocí anti-A1AT polyklonální králičí protilátky (Cell Marque, Inc., Rocklin, CA, USA).

DNA byla izolována z periferní krve pacientů pomocí Qiagen QIAamp kitu (Qiagen, Hilden, Germany), lokus rs28929474 SERPINA1, rs738409 PNPLA3 a lokus rs1260326 GCKR byly genotypovány TaqMan SNP testem (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) metodou real-time PCR.

Výsledky: Frekvence SERPINA1 MZ heterozygotů byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů s cirhózou než ve skupině kontrolní, 56/1079 (5,2 %) vs. 89/3329 (2,7 %),  $p < 0,0001$ , MZ heterozygoti tedy mají zvýšené riziko jaterní cirhózy (OR 2,0, CI 95% 1,4–2,8).

K retrospektivnímu hodnocení bylo k dispozici 1009 histologických popisů explantovaných jater. PAS-D pozitivní granula byla popsána u 52/56 (93 %) MZ heterozygotů a jen u 18 z 953 (1,9 %) MM homozygotů ( $p < 0,0001$ ). Čtyřicet šest z 56 vzorků MZ heterozygotů bylo vyšetřeno imunohistochemicky a ve všech případech se jednalo o granula A1AT.

Distribuce genotypů rs738409 PNPLA3 v podskupinách MZ heterozygotů SERPINA1 byla následující: 21 CC (37,5 %), 24 CG (42,9 %) a 11 GG (19,6 %) u pacientů s cirhózou a 59 CC (66,3 %), 26 CG (29,2 %) a 4 GG (4,5 %) v kontrolní skupině. Frekvence nepříznivé alely G byla signifikantně vyšší u nosičů MZ genotypu SERPINA1 s cirhózou než u zdravých jedinců s identickým SERPINA1 genotypem, přítomnost alely G PNPLA3 zvyšovala riziko jaterní cirhózy více než třikrát ( $p = 0,001$ ; OR = 3,278, CI 95% 1,633–6,581). I přes malý rozsah souboru byla statistická síla Yatestova chí-kvadrát testu 0,91. Naopak frekvence variant TM6SF2 a GCKR ve skupinách SERPINA1 MZ heterozygotů se signifikantně nelišila mezi skupinou pacientů s cirhózou a skupinou kontrolní.

Závěr: Naše výsledky naznačují, že rizikové genotypy PNPLA3 na pozadí SERPINA1 MZ heterozygotů dále napomáhají precipitaci A1AT v hepatocytech a urychlují tak vývoj cirhózy u chronických onemocnění jater.

# PORTOSINUSOIDÁLNÍ CÉVNÍ NEMOC – STARONOVÁ NOSOLOGICKÁ JEDNOTKA S NOVÝMI DIAGNOSTICKÝMI KRITÉRII, KAZUISTIKA

---

Šembera Š, Fejfar T, Jirkovsky V, Hulek P

*II. interní gastroenterologická klinika, LF a FN Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika*

74letý nemocný byl vyšetřován pro refrakterní ascites nejasné etiologie. Dle vyšetření ascitické tekutiny se jednalo o transudát typický pro portální hypertenzi, nicméně u nemocného nebyla prokázána jaterní cirhóza ani obstrukce toku krve skrze játra pomocí zobrazovacího vyšetření. Elastograficky měřená tuhost jaterní tkáně byla zvýšená, nicméně ne natolik, aby vysvětlila refrakterní ascites. Portosystémový gradient byl při nepřímém měření 8,5mm rtuti. Jaterní biopsie neprokázala jaterní cirhózu. Na základě těchto nálezů byla diagnostikována portosinusoidální cévní nemoc, dříve nazývaná idiopatická necirhotická portální hypertenze. Nemocnému byl zaveden TIPS (transjugulární portosystémová intrahepatická spojka). Při výkonu byl měřen portosystémový gradient přímo, jeho hodnota činila 28 mm rtuti, po výkonu klesla na 13. TIPS byl efektivní v řešení refrakterního ascitu.

Portosinusoidální cévní nemoc (ang. portosinusoidal vascular disease) je diagnózou, která byla do nedávna nazývána idiopatická nacirhotická portální hypertenze. Jde o nemoc, která je charakterizována trombózami malých větviček portální žíly, ty jsou patrné pouze na mikroskopické úrovni. Tyto trombózy v portálních prostorech vytvářejí různé histologické obrazy (regenerativní nodulární hyperplasie, hepatoportální skleróza, cirhózu s nekompletními septy a jiné), které mohou být v histologickém obraze velmi diskrétní či mohou zcela chybět. Dle aktualizovaného konsenzu z Bavena je nově nemoc diagnostikována při průkazu portální hypertenze a vyloučení jaterní cirhózy a prehepatální či posthepatální příčiny, nově tedy není třeba zachytit specifické histologické obrazy nemoci. Nad toto je třeba vyloučit jiná specifická onemocnění (např. kongenitální jaterní fibrózu, městnavé srdeční selhání, stav po transplantaci krvetvorných kmenových buněk a jiné). Elasticita jaterní tkáně u této nemoci bývá většinou mírně zvýšena, tuhost však nedosahuje hodnot, kdy u nemocného s jaterní cirhózou pozorujeme známky portální hypertenze (>25 kPa). Nemoc je asociována s trombofilními stavy, protilátkovými imunodeficity (běžný variabilní imunodeficit), užíváním některých léků (např. Azathioprin), může být idiopatická. Terapie portální hypertenze vychází z doporučení platných pro léčbu nemocných s jaterní cirhózou. V běžné klinické praxi nemocné s touto chorobou mnohdy mylně zaměňujeme za nemocné s jaterní cirhózou.

# SÉROVÉ SULFATOVANÉ ŽLUČOVÉ KYSELINY JAKO POTENCIÁLNÍ MARKERY NEALKOHOLOVÉ STEATOHEPATITIDY

Nováková B<sup>1,2</sup>, Žížalová K<sup>2</sup>, Šmíd V<sup>1</sup>, Dvořák K<sup>1</sup>, Kuběna A<sup>2</sup>, Víték L<sup>2</sup>, Leníček M<sup>2</sup>, Brůha R<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Česká republika

**Úvod:** Žlučové kyseliny (ŽK) prostřednictvím vazby na receptory mnoha orgánů ovlivňují chod lidského metabolismu. Změny v sérových koncentracích ŽK by se proto potenciálně mohly stát predikčním markerem závažnosti nealkoholového onemocnění jater (NAFLD) spjatého s metabolickou dysregulací. V pilotním měření jsme ze spektra běžných a minoritních ŽK identifikovali dvě kandidátní sulfatované ŽK: kyselinu 3-sulfo glykochenodeoxycholovou (GCDCA-3S) a 3-sulfo glykoursodeoxycholovou (GUDCA-3S), signifikantně zvýšené u pacientů s nealkoholovou steatohepatidou (NASH) oproti prosté steatóze (NAFL) a negativním kontrolám. Naším cílem bylo pozorovaný efekt ověřit na validační skupině pacientů s NAFLD diagnostikovanou jaterní biopsií, za druhé pak zjistit predikční možnosti koncentrací GCDCA-3S a GUDCA-3S, především schopnost zlepšit odhad pacientova onemocnění bez invazivních metod.

**Metody:** Na validační kohortě bioptovaných pacientů s NAFLD (NASH n=36, NAFL n=24) jsme metodou LC-MS/MS kvantifikovali koncentrace GCDCA-3S a GUDCA-3S v lačném séru. Koncentrace obou ŽK jsme porovnali mezi skupinami NASH a NAFL, a otestovali případnou interakci s přítomností cirhózy či fibrózy pomocí obecného lineárního modelu (GLM). Schopnost klinicky diskriminovat mezi skupinami jsme testovali pomocí GLM a ROC křivky. Model zahrnoval také proměnné jako věk, pohlaví a BMI pacienta a rovněž přítomnost cirhózy/fibrózy.

**Výsledky:** S rozlišením NASH/NAFL souvisí statisticky významně koncentrace GCDCA-3S, avšak nikoli GUDCA-3S. Pacienti s NASH měli cca 5x vyšší koncentrace GCDCA-3S ve srovnání s NAFL (pro NASH medián 0.236  $\mu\text{mol/l}$ , pro NAFL 0.0497  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.001$ ; plocha pod ROC křivkou = 0.784,  $p < 0.001$ ). Rozdíl mezi NAFL a NASH zůstal významný i v lineárním modelu zahrnujícím informaci o přítomnosti fibrózy či cirhózy:  $p = 0.007$  NAFL/NASH,  $p < 0.001$  cirhóza/fibróza/0. Fibróza či cirhóza měly na koncentraci GCDCA-3S také statisticky signifikantní dopad, který je srovnatelný ve skupině NAFL i NASH. Koncentrace GUDCA-3S se ve validační kohortě mezi skupinami signifikantně nelišily. Zobecněný lineární model prokázal jako signifikantní prediktor NAFL/NASH logaritmickou koncentraci GCDCA-3S ( $p = 0.0236$ ), avšak nikoli GUDCA-3S ( $p = 0.257$ ), přičemž jediným signifikantním confounding faktorem byla cirhóza/fibróza/0,  $p = 0.0323$ .

**Závěr:** Sérové koncentrace sulfatované ŽK GCDCA-3S, nikoli však GUDCA-3S, jsou nadějným, neinvazivním markerem NASH.

Práce byla podpořena grantem ČR-RVO-VFN00064165.

# ABSTRAKTA - SEKCE ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ NELÉKAŘSKÝCH PROFESÍ

---

## NEJČASTĚJŠÍ CHYBY V PREANALYTICKÉ FÁZI Z POHLEDU HEPATOLOGICKÉ LABORATOŘE ÚLBLD VFN

---

*Pauková M, Subhanová I, Petr T, Vitek L*

*Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze*

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolismu hemu (Hepatologická laboratoř) ÚLBLD VFN a 1. LF UK je specializovaná na vyšetření pacientů s jaterními nemocemi, která zahrnují poruchy metabolismu hemu, mědi, železa a žlučových kyselin. Tato vyšetření jsou v některých případech prováděna v této laboratoři jako na jediném pracovišti v České republice.

U většiny pacientů neznáme ani základní klinická data, která mohou pomoci ve správné interpretaci naměřených výsledků. U vysokého procenta analyzovaných vzorků není dodržena preanalytická fáze, a proto nemohou být vydány kompletní výsledky, v krajních případech nelze vzorky vyhodnotit. Nejčastější problém je, že vzorky na vyšetření porfyrinů nejsou chráněny od odběru až do příjmu v laboratoři před světlem. U porfobilinogenu, který je jedním z markerů ataky akutní porfyrie, je stabilita vzorku 8 hodin po odběru, ale pouze za podmínky, že zkumavka se vzorkem bude chráněna před světlem. Na základě dlouhodobého sledování chyb lze vyhodnotit, že 40 % z celkových 3000 žádanek za rok je chybně vyplněných a 1 ze 3 vzorků na vyšetření porfyrinů nemá dodržené preanalytické podmínky, jako jsou nedodržení času odběru, neoznačení zkumavky či prošlá stabilita vzorku.

Závěr: Pro validitu výsledků vyšetření prováděných v Hepatologické laboratoři ÚLBLD VFN je nezbytné dodržení preanalytických podmínek, velmi účelná je kooperace mezi indikujícím lékařem a laboratorními pracovníky.

## ŽIVOT S „CÉČKEM“

---

*Andrea Brucknerová*

*IKEM Praha*

Úvod: Výskyt a léčba virové hepatitidy C (dále jen HCV) v dnešní době již není tabu. Hepatotropní viry napadají jaterní buňky, vzniká zánět (hepatitis) a jizvení jaterní tkáně (fibróza).

Jsou označovány písmeny A, B, C, D a E, podle nich jsou pak pojmenovány jednotlivé hepatitidy.

Termín hepatitis poprvé použil římský lékař Caelius Aurelianus v 5. století našeho letopočtu.

Až v osmdesátých letech 20. století byl objeven virus C, do té doby byl znám pouze virus A a B.

V té době se začaly množit komplikace u pacientů po krevní transfuzi a neodpovídal jim ani jeden z virů A nebo B. Hlavním způsobem přenosu HCV infekce je přímý



kontakt s nakaženou krví. První rizikovou skupinou nakažených jsou pacienti, kteří podstoupili transfuzi před rokem 1992, od té doby je zavedeno plošné testování dárců krve na virové hepatitidy. Druhou významnou skupinu tvoří uživatelé nitrožilních drog. Cíl: Prezentací bych chtěla představit problematiku vzniku HCV infekce, její diagnostiku a úspěšnost léčby.

Metodika: Důležitým předpokladem úspěšné léčby HCV infekce je včasný záchyt pacientů.

Velmi důležitá je spolupráce s praktickými a odbornými lékaři. Komunikujeme s K centry a adiktology, kteří jsou v kontaktu s uživateli drog a díky jejich pomoci přicházejí klienti do naší odborné ambulance k vyšetření. Během jedné návštěvy jim kromě odběru krve provedeme vyšetření tuhosti jater přístrojem Fibroscan, ultrazvuk břicha, rychlostest průkazu HCV RNA na analyzátoru GeneXpert. Na základě výsledků pak lékař klienta edukuje o důležitosti užívání léků a jejich vlivu na úspěšnost léčby.

Výsledky: Léčba HCV infekce je v dnešní době velmi úspěšná, po třech až šesti měsících lze dosáhnout trvalé virologické odpovědi, kdy virus v krvi není prokázán.

Závěr: HCV infekce je jednoduše léčitelná a zcela vyléčitelná za předpokladu, že pacient se dostane do odborné ambulance včas. Očkovat se nedá, zcela zásadní je screening. Není pravda, že uživatelé drog jsou obtížně léčitelní, jsou jen obtížně dosažitelní.

## ABSTRAKTA - POSTERY

---

### SPEKTROSKOPIE PLAZMY – NÁSTROJ ČASNÉ DIAGNOSTIKY HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU?

---

Hříbek P<sup>1</sup>, Habartová L<sup>2</sup>, Kubíčková K<sup>1</sup>, Klasová J<sup>1</sup>, Urbánek P<sup>1</sup>, Setnička V<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha;

<sup>2</sup>Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha

Úvod: Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastějším zhoubným primárním nádorem jater. Téměř vždy se vyskytuje v terénu chronické jaterní choroby, nejčastěji ve stádiu jaterní cirhózy. Současný způsob skríninku HCC u rizikových pacientů je prováděn ultrazvukovým vyšetřením jater v 6měsíčních intervalech. Senzitivita UZ pro časná stádia je však nízká – cca 60 %. UZ je rovněž výrazně expert dependentní metodou. Jediný biochemický marker používaný v souvislosti s HCC je alfa-fetoprotein, nicméně pro skrínink onemocnění nevykazuje dostatečnou spolehlivost. S ohledem na výše uvedené existuje naléhavá potřeba exaktního laboratorního markeru pro časný HCC s dostatečnou senzitivitou a specificitou. Řada patologických procesů včetně karcinogeneze může vést ke změnám v koncentraci, struktuře a prostorové konformaci biomolekul. Spektroskopická analýza krevní plazmy je vhodnou modalitou k detekci takových změn. Metodika: V pilotní studii bylo zhodnoceno 18 subjektů s jaterní cirhózou (z toho 8 s HCC). Plazma pacientů byla podrobena komplexní analýze za pomoci unikátní kombinace metod: Ramanova spektroskopie, elektronický cirkulární dichroismus, infračervená spektroskopie, Ramanova optická aktivita. Výsledky: Byly detekovány některé biomolekuly plazmy cirhotiků, které vykazovaly dostatečnou senzitivitu a specificitu pro diagnostiku HCC. Spektroskopie vykazovala pro rozlišení pacientů s jaterní cirhózou s HCC a bez něj senzitivitu 88 % a specificitu

90 %, plocha pod křivkou byla 0,975. závěr: Spektroskopie krevní plazmy tak může být slibnou metodou pro časnou diagnostiku HCC u rizikových skupin. dedikace: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-08-00525. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Změna rakovinného metabolického profilu HepG2 na oxidativní metabolismus podobný hepatocytům

Elkalaf M, Rychtrmoc D, Staňková P, Červinková Z, Kučera O

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

HepG2 je slavná lidská hepatomová buněčná linie a byla použita v tisících experimentů a publikací jako in vitro model polarizovaných lidských hepatocytů díky své dostupnosti a sekreci proteinů. Tyto buňky byly izolovány z dobře diferencovaného hepatocelulárního karcinomu, a proto byly mnohokrát použity ve studiích hepatotoxicity a metabolismu léčiv. HepG2 se snadno pěstují a jsou ekonomičtější než izolované primární hepatocyty, avšak jejich metabolický fenotyp vykazuje tendenci k více glykolytickým rakovinným buněčným liniím, což komplikuje interpretaci výsledků tam, kde je ovlivněn mitochondriální metabolismus. Bylo provedeno několik studií zahrnujících výměnu složek buněčného kultivačního média a zbavení buněk klíčových živin, například glukózy, aby se zvýšil mitochondriální oxidativní metabolismus HepG2. Vypracovali jsme kultivační postup, který umožňuje HepG2 buňkám zvýšit oxidační metabolismus. V této práci ukazujeme rozdíl v morfologii a metabolickém profilu dvou fenotypů HepG2 a porovnáváme je s fenotypem čerstvě izolovaných primárních potkaních hepatocytů. Použili jsme respiometrii na mikrotitračních destičkách a respiometrii s vysokým rozlišením, abychom zdůraznili hlavní změny v mitochondriálním dýchání a schopnosti oxidovat mastné kyseliny jako mitochondriální substrát.

## **VLIV TEMISARTANU NA JATERNÍ EXPRESI GENŮ U MYŠÍ S EXPERIMENTÁLNĚ NAVOZENOU NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBU JATER**

---

*Peterová E, Staňková P, Melek J, Červinková Z, Kučera O*

*Ústav fyziologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, ČR*

Úvod: Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) je charakterizovaná nadměrným ukládáním lipidů v hepatocytech a zahrnuje spektrum poškození jater od prosté steatózy po nealkoholovou steatohepatitidu (NASH), pokročilou fibrózu a cirhózu. Řada studií naznačuje, že vzniká nerovnováha v renin-angiotensinovém systému, který ovlivňuje i metabolismus lipidů a glukózy. Antihypertenzivum telmisartan je antagonist receptoru 1 angiotensinu II (ATIIR1), který se nachází též na jaterních hvězdicových buňkách, resp. myofibroblastech a adipocytech. Telmisartan by inhibicí ATIIR1 mohl ovlivňovat patogenezi NAFLD na více úrovních.

Pro lepší pochopení mechanismu účinku telmisartanu in vivo jsme zjišťovali expresi genů v jaterní tkáni kontrolních myší a myší s NASH léčených telmisartanem.

Sledované geny byly rozděleny do tří skupin. Skupina genů ovlivňující fibrogenezi obsahovala geny pro profibrogenní cytokin TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1),

kolagen typu I, hladkosvalový  $\alpha$ -aktin a inhibitor metaloproteáz TIMP-1.

Skupina zaměřující se na funkci mitochondrií obsahovala geny pro podjednotky sukcinátdehydrogenázy SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, faktory ovlivňující její dozrání SDHAf1 a SDHAf2, transkripční faktor Sirtulin 3, regulační protein TRAP-1 a receptor pro sukcinát SUNCR1. Do třetí skupiny byly zařazeny geny pro enzymy/proteiny ovlivňující metabolismus lipidů a glukózy - acetyl-CoA karboxyláza (ACC), acyl-CoA: diacylglycerolacyltransferáza (DGAT2), uncoupling protein-2 (UCP-2) a glukóza-6-fosfatáza (G6PC).

Metody: Samci myši C57BL/6J byli rozděleni do dvou skupin a krmeni ad libitum po dobu 30 týdnů standardní kontrolní dietou (CD) a vodou, resp. dietou západního stylu (WD) a vodou obsahující glukózu (18,1 g/l) a fruktózu (24 g/l). Poté byla zvířata obou skupin rozdělena do dvou podskupin, kterým po dobu 6 týdnů bylo žaludeční sondou denně aplikováno vehikulum (CD, WD), resp. telmisartan v dávce 5 mg/kg/den (TCD, TWD). Myši byly utraceny v celkové anestezii a vzorky jater byly uchovány v RNAprotect Tissue Reagent. Celková RNA byla extrahována činidlem TRIzol reagent. Reverzní transkripce RNA byla provedena cDNA Reverse Transcription Kit a exprese genů byla kvantifikována pomocí TaqMan Gene Expression Assays s využitím systému QuantStudio 6 real-time PCR.

Výsledky: U WD skupiny došlo k nárůstu genové exprese kolagenu typu I ( $p < 0,001$ ) a TIMP-1 ( $p < 0,001$ ). Telmisartan signifikantně snížil expresi TIMP-1 ( $p < 0,001$ ) oproti WD. Genová exprese podjednotek SDHA ( $p < 0,001$ ), SDHB ( $p < 0,001$ ) a SDHD ( $p < 0,001$ ), faktorů SDHAf2 ( $p < 0,01$ ), Sirtulinu 3 ( $p < 0,001$ ), TRAP-1 ( $p < 0,01$ ) a receptoru SUNCR1 ( $p < 0,001$ ) u WD skupiny oproti kontrolní CD skupině signifikantně klesá. Podávání telmisartanu (TWD) indukuje nárůst exprese těchto genů oproti WD skupině. U skupiny WD klesá exprese G6PC ( $p < 0,001$ ) a stoupá exprese UCP-2 ( $p < 0,001$ ), nicméně u těchto genů není exprese telmisartanem ovlivněna.

Závěr: Dle literatury<sup>1</sup> telmisartan v myším modelu NASH snižuje velikost adipocytů bez ovlivnění příjmu potravy. Naše výsledky naznačují, že by tento efekt mohl být zprostředkovan indukcí exprese genů sukcinátdehydrogenázového komplexu, která při NASH klesá. Při útlumu dýchacího řetězce dochází k hromadění NADH + H<sup>+</sup> a FADH<sub>2</sub>, zvyšuje se poměr NADH/NAD<sup>+</sup> a dochází k inhibici  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenázy a isocitrátdehydrogenázy. Negativní zpětnou vazbou dochází k inhibici citrátového cyklu, hromadění acetyl-CoA a liponeogenezi, čemuž odpovídá pokles exprese G6PC a nárůst exprese UCP-2, který může fungovat jako metabolický spínač podporující metabolismus mastných kyselin před utilizací glukózy. S poklesem velikosti adipocytů po podání telmisartanu souvisí také pokles exprese TIMP-1, který v myším modelu nutričně indukované obezity podporuje vývoj tukové tkáně<sup>2</sup>.

Tato práce byla podpořena grantem INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046 spolufinancovaného Evropskou unií.

1. Kudo H, et al. Telmisartan attenuates progression of steatohepatitis in mice: role of hepatic macrophage infiltration and effects on adipose tissue. *Liver International* 29.7 (2009): 988-96.
2. Lijnen, HR, et al. Deficiency of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) impairs nutritionally

# VLIV DAPAGLIFLOZINU NA DIETNĚ NAVOZENOU NEALKOHOLOVOU TUKOVOU CHOROBU JATER U MYŠÍ

Rychtrmoc D, Staňková P, Peterová E, Lotková H, Elkalaf M, Žádníková P, Červinková Z, Kučera O

Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Hradec Králové, Česká republika

**Úvod:** Inhibitory SGLT2 byly uvedeny do klinické praxe pro léčbu diabetes mellitus 2. typu. S narůstajícími zkušenostmi se rozšiřují i jejich uvažované indikace. Díky dobré toleranci a příznivým metabolickým, kardio- a renoprotektivním účinkům se zkoušejí i u diabetiků s nealkoholovou tukovou chorobou jater (NAFLD). Mechanizmy účinku v této indikaci nejsou spolehlivě objasněny. Se zástupcem skupiny SGLT2 inhibitorů, dapagliflozinem (DAPA) jsme proto provedli experiment na myších s dietně navozenou NAFLD.

**Materiál a metody:** Samce myší kmene C57Bl/6J se vstupní tělesnou hmotností 25 g (n=32) jsme po dobu 36 týdnů krmili buď kontrolní dietou (CD; Picolab RD 20, Labdiet), nebo vysokotukovou dietou (WD; AIN-76A, WD, TestDiet) doplněnou o glukózu (18,1 g/l) a fruktózu (24 g/l) v pitné vodě. Od 31. týdne byla zvířata obou skupin rozdělena do 2 podskupin a po dobu 6 týdnů jim bylo žaludeční sondou podáváno denně vehikulum (CD, WD), resp. vehikulum s dapagliflozinem (Forxiga 10 mg) v dávce 1 mg/kg/den (DCD, DWD). Na konci 36týdenního experimentu byly myši usmrceny a stanoveny morfologické a biochemické ukazatele pokročilosti NAFLD a případného ovlivnění progresu choroby. Jaterní homogenáty byly hodnoceny vysokoúčinnou respirometrií (OROBOROS Oxygraph-2k) a byla z nich stanovena genová exprese RT-PCR.

**Výsledky:** Hmotnost těla, hmotnost jater, hmotnost viscerální tukové tkáně ani koncentrace triacylglycerolů a cholesterolu v jaterních homogenátech nebyly dapagliflozinem změněny oproti kontrolním zvířatům. Dapagliflozin u myší s navozenou NAFLD zvyšoval hladiny ALT a AST v porovnání s WD skupinou ( $p < 0,05$ ). Histologicky hodnocená steatóza ani pokročilost lobulárního zánětu nebyly DAPA ovlivněny. Genová exprese profibrogenního cytokinu TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1), kolagenu typu I (Col1A) a hladkosvalového  $\alpha$ -aktinu (SMA) nebyla dapagliflozinem (DWD skupina) signifikantně ovlivněna oproti WD skupině. Exprese inhibitoru metaloproteáz (TIMP-1) u DWD skupiny byla signifikantně zvýšena oproti WD skupině ( $p < 0,001$ ). Genovou expresí podjednotek A, B a D sukcinátdehydrogenázy, ani receptoru pro sukcinát (SUNCR1), které jsou u WD skupiny oproti CD skupině snižené, dapagliflozin signifikantně neovlivnil. DAPA zvýšil genovou expresi proapoptického proteinu Bcl-2 ( $p < 0,05$ ; DWD vs. WD). Respirometricky stanovené parametry mitochondriálních funkcí neovlivňoval DAPA u žádných z diet.

**Závěr:** Zatímco v humánních studiích podávání DAPA u NAFLD jsou nekonzistentně hlášeny účinky na jaterní transaminázy, histologické parametry či ukazatele inzulinové rezistence, v našem experimentálním uspořádání neměl DAPA na morfologické parametry vliv. Rovněž změny v genové expresi vybraných genů v tomto zvířecím modelu nepodporují přínos DAPA v terapii NAFLD.

Tato práce byla podpořena grantem INOMED CZ.02.1.01/0.0/0.0/18\_069/0010046  
spolufinancovaným státním rozpočtem České republiky a Evropskou unií  
z Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání (OP VVV).  
Studie je součástí rozsáhlejšího experimentu, který bude prezentován kolegyněmi a  
kolegy z našeho pracoviště.



**Odkazy:** 1. SPC Doptelet®, datum poslední revize textu 31. 3. 2021. 2. Jurczak W et al. Phase 3 randomised study of avatorombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018; 183(3):479–490.

**CLD** – chronické onemocnění jater (Chronic Liver Disease)

### Zkrácená informace o léčivém přípravku Doptelet®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název přípravku:** Doptelet 20 mg potahovaná tableta. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje avatorombopagum 20 mg ve formě avatorombopagu males. Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými ošedivými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Terapeutické indikace:** Indikováno k léčbě těžké trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří mají postupit invazivní zákrok a k léčbě primární chronické imunální trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refraktní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny). **Dávkování a způsob podání:** Léčba se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění. **Chronické onemocnění jater:** Před zahájením léčby přípravkem Doptelet a v den zákroku je třeba provést vyšetření počtu trombocytů. Doporučená denní dávka avatorombopagu závisí na počtu trombocytů pacienta (viz tabulka 1 v SPC). Podávání přípravku by mělo být zahájeno 10 až 13 dní před plánovaným zákrokem. Pacient by měl zákrok podstoupit 5 až 8 dní po poslední dávce avatorombopagu. Avatorombopag by se neměl užívat déle než 5 dní. **Chronická imunální trombocytopenie:** Ke snížení rizika krvácení je třeba použít nejnižší dávku přípravku Doptelet nutnou k dosažení a udržení počtu trombocytů v hodnotě  $\geq 50 \times 10^9/l$  podle potřeby. Avatorombopag se nemá používat k normalizaci počtu trombocytů. Doporučená zahajovací dávka přípravku Doptelet je 20 mg (1 tableta) jednou denně s jídlem. Po zahájení léčby je třeba nejméně jednou týdně provádět vyhodnocení počtu trombocytů, dokud nebude dosaženo stabilního počtu trombocytů  $\geq 50 \times 10^9/l$  a  $\leq 150 \times 10^9/l$ . Počet trombocytů je potřeba nadále sledovat. Úpravy dávky vycházejí z následného počtu trombocytů. Nemá se překračovat denní dávka 40 mg (2 tablety). Věnujte prosím pozornost doporučenému dávkování v případě současně podávaných středních nebo silných duálních induktorů nebo inhibitorů CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo se samotnými CYP2C9 u pacientů s chronickou imunální trombocytopenií a v případě zvláštních populací – viz SPC. **Způsob podání:** Přípravek Doptelet je určen k perorálnímu podání a tablety by se měly užívat s jídlem.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění a opatření:** Je známo, že u pacientů s chronickým onemocněním jater hrozí zvýšené riziko tromboembolických příhod. U pacientů s chronickou imunální trombocytopenií se vyskytl tromboembolický příhod (arteriální nebo venózní) u pacientů užívajících avatorombopag. Po ukončení léčby avatorombopagem se u většiny pacientů počet trombocytů vrátí na výchozí hodnoty během 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to může vést ke krvácení. Při současném podávání přípravku Doptelet se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 nebo se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C9 je však nutná opatrnost, protože tyto léky mohou zvyšovat expozici avatorombopagu. Předpokládá se, že zmnožený retikulin v kostní dřeti je výsledkem stimulace tromboopoietinového (TPO) receptoru. Proto se před léčbou a během léčby avatorombopagem doporučuje vyšetření buněčných morfologických abnormalit pomocí nátěru periferní krve a kompletního krevního obrazu. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s chronickým onemocněním jater.

**Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné užívání avatorombopagu se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. flukonazol) zvyšuje expozici avatorombopagu. Současné užívání středně silných nebo silných duálních induktorů CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. rifampicin, enzalutamid)

**Doptelet®**  
(avatorombopag) tablety

# Osvobod'te se

od komplikací spojených s podáním  
transfuze trombocytů<sup>1,2</sup>

Doptelet® je indikován k léčbě těžké trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří mají podstoupit invazivní zákrok.<sup>1</sup>

snížení expozici avatorombopagu a může vést ke snížení účinku na počet trombocytů. **Fertiilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání avatorombopagu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání přípravku Doptelet se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti avatorombopagu v mateřském mléce, o jeho účincích na kojene dítě ani účincích na tvorbu mléka. Na základě posouzení prospektivní kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Doptelet. Vliv avatorombopagu na plodnost u člověka nebyl prokázán a riziko nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** Bolest hlavy, únava. **Časté:** trombocytopenie, anémie, splenomegalie, hyperlipidémie, snížená chuť k jídlu, závrať, diskomfort v hlavě, migréna, parestezie, hypertenze, apatie, dyspnoe, nauzea, průjem, zvracení, bolest horní části břicha, flatulence, vyrážka, akné, ptechie, pruritus, alergie, bolest zad, bolest končetin, myalgie, muskuloskeletální bolest, sténie, zvýšená glykémie, zvýšený počet trombocytů, snížená glykémie, zvýšený počet krevních triglyceridů, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, snížený počet trombocytů, zvýšená hladina alaninaminotransferazy, zvýšený gastrin v krvi. **Upozornění:** nežádoucí účinky s frekvencí méně časté: tromboembolické příhody, trombocytopenie po přerušení léčby u pacientů s chronickou imunální trombocytopenií. Z dostupných údajů nelze určit frekvenci výskytu hypersenzitivních reakcí, které zahrnují pruritus, vyrážku nebo otok obličeje a jazyka. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC kapitola 4.8. **Držitel registračního rozhodnutí:** Swedish Orphan Bivoltum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/119/1373/001-003. **Datum revize textu:** 31. 3. 2021.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

REF-9732

### Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:

Swedish Orphan Bivoltum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 257 222 034. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

### URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasi-nezadouci-ucinek>, nebo firmě Swedish Orphan Bivoltum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: [drugsafety@sobi.com](mailto:drugsafety@sobi.com).

### PP-13637, datum přípravy: listopad 2021

Doptelet® je ochrannou známkou AkaRx, Inc. Sobi je ochrannou známkou Swedich Orphan Bivoltum AB (publ.). © 2021 Swedich Orphan Bivoltum AB (publ.). Všechna práva vyhrazena.

Další informace o přípravku získáte na adrese:

**Swedish Orphan Bivoltum s.r.o.**

**Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4**

tel.: +420 257 222 034

e-mail: [mail.cz@sobi.com](mailto:mail.cz@sobi.com)

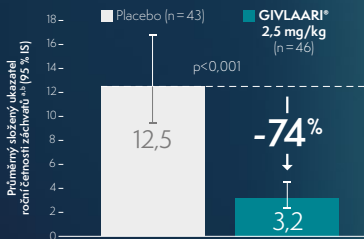
[www.sobi.com](http://www.sobi.com)





**GIVLAARI<sup>®</sup>▼ (givosiran) je indikován k léčbě akutní hepatální porfyrie (AHP) u dospělých a dospívajících od 12 let<sup>1</sup>**

**V klinických studiích snížil lék GIVLAARI<sup>®</sup> v porovnání s placebem počet záchvatů u pacientů s akutní hepatální porfyrií<sup>2</sup>**



Pacienti léčení přípravkem GIVLAARI<sup>®</sup> uváděli méně bolesti, snížené užívání heminu a zlepšenou kvalitu života, ve srovnání s placebem<sup>1</sup>

GIVLAARI<sup>®</sup> vykazoval v klinických studiích přijatelný profil bezpečnosti<sup>1</sup>

**Zkrácená informace o léčivém přípravku**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychle získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název přípravku a léková forma:** Givlaari 189 mg/ml injekční roztok. **Účinná látka:** givosiranum natrium. **ATC kód:** A16AX06. **Indikace:** akutní hepatální porfyrie (AHP) u dospělých a dospívajících od 12 let. **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou porfyrie. Doporučená dávka je 2,5 mg/kg jednou měsíčně podávaná subkutánní injekcí. Dávkování se odvíjí od aktuální tělesné hmotnosti. U pacientů ve věku > 65 let, pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, či lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. Přípravek nebývá studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Pro pacienty ve věku > 12 až < 18 let není vyžadována úprava dávky. U pacientů s klinicky relevantním zvýšením hladiny aminotransferáz, u kterých bylo dávčím přerušeno a následně došlo k úpravě hladiny aminotransferáz, se může zvážit pokračování v léčbě dávkou 1,25 mg/kg jednou měsíčně. **Kontraindikace** Závažná hypersenzitivita (např. anafylaxe) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění a opatření:** U pacientů s jinými podtypy AHP než akutní intermitentní porfyrie (AIP) jsou k dispozici omezené údaje. V klinických studiích došlo k anafylaxi, v tom případě je podávání přípravku třeba okamžitě přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Bylo pozorováno zvýšení hladiny aminotransferáz zejména v období mezi 3 až 5 měsíci po zahájení studiech dříve, než bylo provedeno funkční jaterní testy. Tyto testy se mají opakovat každý měsíc během prvních 6 měsíců léčby a poté dle klinické indikace. Při klinicky relevantním zvýšení hladiny aminotransferáz je třeba zvážit přerušeno nebo ukončení léčby. V případě následné úpravy hladiny aminotransferáz lze zvážit nové zahájení léčby po přerušeno dávkou 1,25 mg/kg. Údaje o účinnosti a bezpečnosti nižší dávky jsou omezené, zejména u pacientů, u kterých dříve došlo ke zvýšení aminotransferáz. O postupném navýšování dávky 1,25 mg/kg na dávku 2,5 mg/kg u pacientů, u kterých byla léčba přerušena kvůli zvýšené hladině aminotransferáz, nejsou k dispozici žádné údaje. Bylo hlášeno zvýšení hladin sérového kreatininu a snížení eGFR. V placebem kontrolované studii byla střední hodnota zvýšení hladin kreatininu ve 3 měsíci 6,5 μmol/l (0,07 mg/dl) a zvýšení vymizelo nebo bylo stabilizováno do 6. měsíce při pokračující léčbě givosiranelem v dávce 2,5 mg/kg jednou měsíčně. Progrese renálního poškození byla pozorována u některých pacientů s již přítomným renálním onemocněním. V těchto případech je potřeba pečlivě sledovat renální funkce. **Lékové a jiné interakce:** Bylo pozorováno mírné až střední snížení aktivity některých enzymů CYP450. Tím se zvyšuje plazmatická expozice určitých účinných látek: kofeinu, dextrometorfanu, omegarozolu, midazolamu. Nebyl vliv na expozici losartanu. Při současném užívání léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2 nebo CYP2D6 se doporučuje opatrnost. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání givosiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při výskytu mateřské toxicity. Dostupné farmakodynamické/toxicologické údaje u zvířat poukazují vylučování givosiranu do mléka, je třeba zvážit přerušeno kojení. Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na samici a samičí fertilitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji vyskytlí nežádoucí účinky jsou různé typy reakcí v místě aplikace injekce (36 %), nauzea (32,4 %) a únava (22,5 %). Nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, byly zvýšené hodnoty aminotransferáz (0,9 %) a anafylaktická reakce (0,9 %). Další velmi časté nežádoucí účinky jsou vyrážka, snížená glomerulární filtrace. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasi-nezadouci-ucinek. **Inkompatibility:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto není při této léčbě přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Podmínky uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v chladničce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Druh obalu a obsah balení:** Skleněná injekční lahvička s přívodou zátkou potaženou PTFE a hliníkovým odhrazovačem (flip-off) těsně uzavřenem. Každá injekční lahvička obsahuje 1 ml injekčního roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/120/1428/001. **Datum revize textu:** 3. srpna 2021. **Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky** <http://www.ema.europa.eu>

**Výběv léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Datum poslední revize textu zkrácené informace: 30. 9. 2021.**

\* Záchvaty byly definovány složeným ukazatelem, který zahrnoval záchvaty, které vyžadovaly hospitalizaci, urgentní návštěvu zdravotnického zařízení nebo intravenózní aplikaci heminu v domácním prostředí<sup>1</sup>

<sup>2</sup> Průměrná roční četnost záchvatů byla založena na negativním binomickém regresním modelu

**Reference:** 1. SPC Givlaari<sup>®</sup>, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Určeno pouze pro zdravotnické odborníky.

Vytvořeno a financováno společností Alnylam Pharmaceuticals.



Alnylam Czech s.r.o., Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika | e-mail: [infoczech@alnylam.com](mailto:infoczech@alnylam.com) | [www.alnylam.com](http://www.alnylam.com)

## Získejte přehled o vážnosti jaterní fibrózy z kapky krve

**Odpověď zajistí test ELF (Enhanced Liver Fibrosis)**

[siemens-healthineers.com/elf-test](https://siemens-healthineers.com/elf-test)



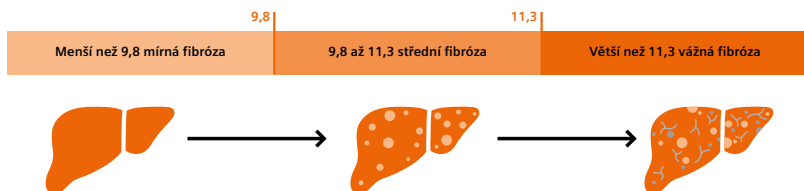
Test ELF měří tři přímé markery fibrózy jater – kyselinu hyaluronovou (HA), N-terminální peptid prokolagenu typu III (PIIINP) a tkáňový inhibitor metaloproteináz typu 1 (TIMP-1) – a nabízí číselné skóre odpovídající úrovni fibrózy. Test ELF lze společně s dalšími laboratorními a klinickými nálezy použít k vyhodnocení rizika progresu do cirhózy a LRE u pacientů s chronickým onemocněním jater.

**Test ELF může být použit několika způsoby:**

- jako pomůcka v diagnostice jaterní fibrózy,
- k posouzení rizika progresu NAFLD a NASH a rizika dalších nálezů spojených s poškozením jater,
- při monitorování progresu jaterní fibrózy,
- při monitorování efektivity terapie.

### Interpretace ELF skóre

Mezní hodnoty rizika pro progresi jaterní cirhózy nebo progresi klinických příhod souvisejících s játry během 4 let.







## Pomáháme utvářet budoucnost multiorgánové podpory

# 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



**ZKRAČENÁ 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 prokazovanými 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 neléčaných nukleosidy ve věku od 2 do 18 let s kompenzovaným onemocněním jater, s prokazovanými 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 neléčaní nukleosidy:** doporučená dávka u dospělých je 0,5 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla. **Pacienti refrakterní na lamivudin** (tj. s průkazem viemie při užívání lamivudinu nebo s přítomností mutací 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:** **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky. **Exacerbace hepatitidy:** Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním nebo s cirhózou mohou mít zvýšené riziko jaterní dekompenzace po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být v průběhu terapie pečlivě sledováni. **Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním:** U těchto pacientů mají být pečlivě monitorovány klinické a laboratorní parametry. **Pediatrická populace:** Byla pozorována nižší míra virologické odpovědi (HBV DNA <50 IU/ml) u pediatrických pacientů s vyšší hodnotou HBV DNA ≥ 8,0 log<sub>10</sub> 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 aktivity hepatitidy B, má být věnována pozornost vlivu entecaviru na budoucí možnosti léčby. Pacienti se významnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo metabolickými 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 ním kompetujících o aktivní tubulární sekreci, může zvyšovat koncentrace těchto léků v séru. **Pediatrická populace:** Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **Další informace – viz úplná informace o přípravku.** **Nežádoucí účinky V klinických studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky různého stupně závažnosti s alespoň možnou souvislostí s 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, 1<sup>st</sup> 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.****





















**GILEAD**

## JEDNODUCHÁ ODPOVĚĎ NA MNOHO OTÁZEK.

**EPCLUSA<sup>™</sup>**  
sofosbuvir/velpatasvir

JE PACIENT KOMORBIDNÍ

UŽIVA DLUHODOBĚ NÁVYKOVĚ LÁTKY

JAKÉ JE JEJÍ STADIUM CIRHÓZY?

BERE VÍCE LEKU

MÁ HEKTIČKÝ ŽIVOTNÍ STYL

JEDNÁ SE O DĚTSKÉHO PACIENTA

Nejedná se o skutečné pacienty.

Epclusa je indikována k léčbě chronické virové hepatitidy C (HCV) u pacientů ve věku od 3 let.<sup>1</sup>

1. EPCLUSA souhrn údajů o léčivém přípravku.

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

### EPCLUSA<sup>™</sup> ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

**Název:** Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety, Epclusa 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 užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. Doporučená dávka u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (> 30kg; jedna tableta o obsahu 400 mg/100 mg jednou denně nebo dvě tablety o obsahu 200 mg/50 mg jednou denně a od 17kg do < 30kg; 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:** Epclusa po dobu 12 týdnů. **U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:** lze zvážit přidání ribavirinu. **Pacienti s dekompenzovanou cirhózou:** Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. **Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A:** Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. **Starší pacienti:** Nevýžaduje žádná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa u dětí ve věku méně než 3 roky nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Pokyny pro dávkování ribavirinu:** podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz: SPČ a SPČ přípravku obsahující ribavirin.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin, trezalka tečkovaná) je kontraindikováno.

**Zvláštní upozornění:** **Závažná bradykardie a srdeční blokáda:** Při užívání režimů zahraničních sofosbuvir s amiodaronem by pozorovaný život ohrožující případy závratě a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby infekce HCV. Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Epclusa používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována. Další podrobnosti viz SPČ. **Současná infekce HCV/HIV:** Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reakce viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě pomocí působících antivirových. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. **Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahraničního NS5A:** Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahraničního NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresse klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti.

**Poruška funkce ledvin:** Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruškou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Epclusa může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby. **Užívání se středně silnými induktory P-gp a/nebo středně silnými induktory CYP:** Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního N-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 souběžné podávání se nedoporučuje. **Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV:** Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/ tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibátorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. **Použití u diabetických pacientů:** Po zahájení léčby přímo působícími antivirotiky může dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. Je tedy třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich anti-diabetickou medicínu. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. **Cirhóza třídy C dle CPT:** Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyly u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanoveny. **Pacienti po transplantaci jater:** Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyly hodnoceny. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů 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 jakékoliv interakce, které mají zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibátorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytů (OATP) 1B1 a OATP1B3. Souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP. Velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. **Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp a/nebo silnými induktory CYP** mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivě monitorovat hodnot INR. Farmakokinetika léčivých přípravků, které jsou metabolizovány játry, může být ovlivněna změnou funkce jater během léčby přímo působícími antivirovými souvisejícími s clearance viru HCV. Další možné interakce viz plná verze SPČ.

**Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

**Hlavní nežádoucí účinky:** Velmi časté: zvracení. Časté: vyrážka. Méně časté: angioedém. Při užívání režimů zahraničních sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci by pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPČ.

**Předávkování:** Neexistuje žádná specifická antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní podpůrná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

**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/1/16/1116/001-002

**Datum revize textu:** 01/2022

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

# congress prague

NA CELNÉ 826/8

150 00 PRAHA 5

ČESKÁ REPUBLIKA

TEL.: +420 241 445 759, +420 241 445 813, +420 241 445 815

E-MAIL: [OFFICE@CONGRESSPRAGUE.CZ](mailto:OFFICE@CONGRESSPRAGUE.CZ)

WEB: [WWW.CONGRESSPRAGUE.CZ](http://WWW.CONGRESSPRAGUE.CZ)