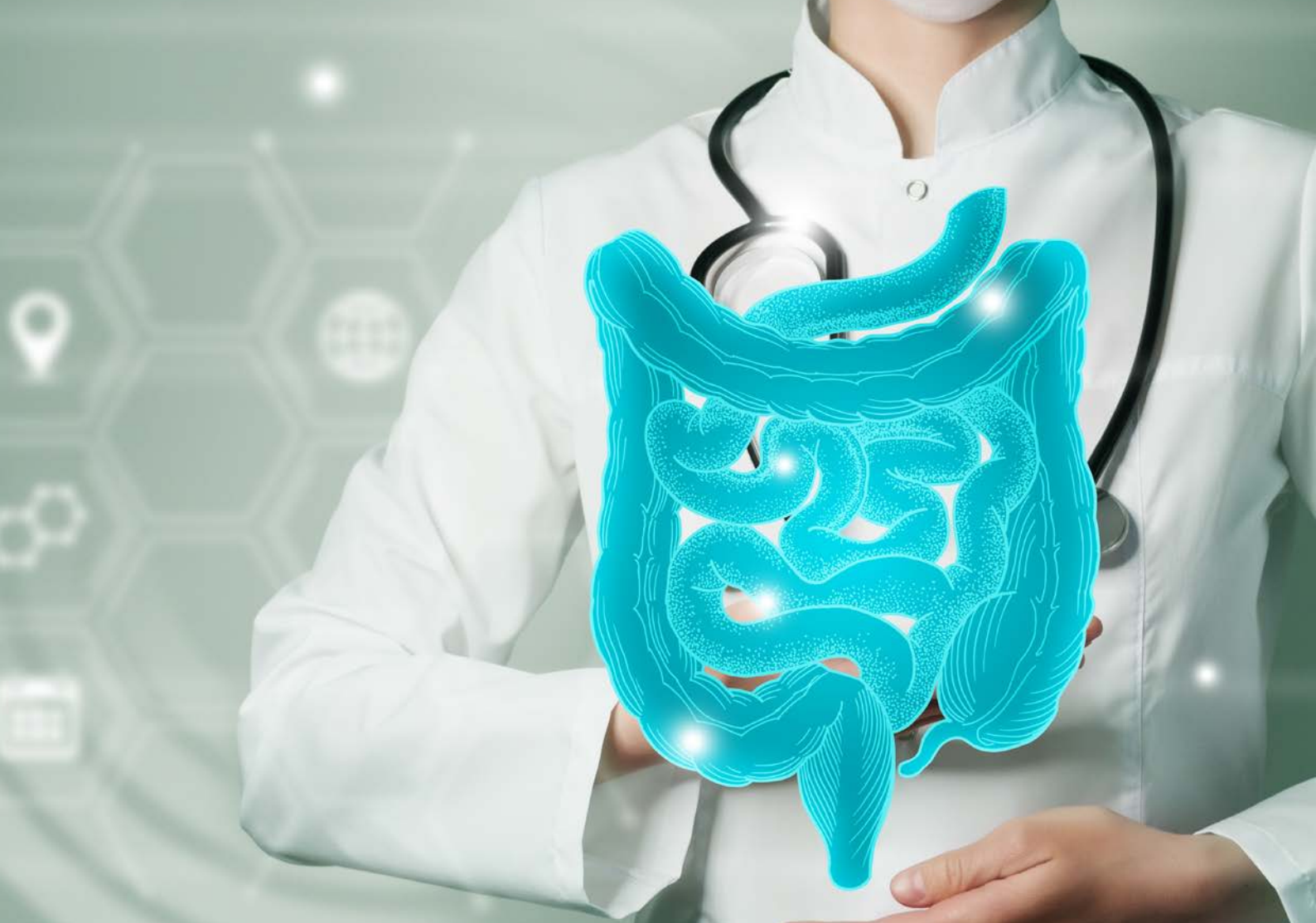




# Gastroenterologie

**Výběr článků ku příležitosti  
18. vzdělávacích a diskuzních  
gastroenterologických dnů**

14.–16. 11. 2024  
Hotel Thermal, Karlovy Vary

 **SOLEN**  
let s vámi

# Správný směr a rychlost?



Gapulsid®  
cinitaprid



## S Gapulsidem je to možné!

- Efektivní nejen v léčbě funkční dyspepsie, ale také GERD<sup>1</sup>
- Komplexní terapeutický mechanismus<sup>2</sup>
- Účinek od dolního jícnového svěrače až po tlusté střevo<sup>1</sup>
- Prokinetický a antiemetický efekt<sup>1, 2, 3</sup>
- Urychluje vyprazdňování žaludku<sup>1, 2</sup>

ZCELA NOVÉ  
PROKINETIKUM  
V ČR!<sup>4</sup>



### Zkrácená informace o přípravku: Gapulsid 1 mg tablety

**Složení:** Jedna tableta obsahuje 1 mg cinitapridu (ve formě hydrogen-tartarátu). **Indikace:** Gapulsid je indikován u dospělých pacientů k léčbě mírné až středně závažné dysmotilní dyspepsie a jako adjuvantní léčba gastroezofageálního refluxu u pacientů, u kterých léčba inhibitory protonové pumpy není dostačující. **Dávkování:** Dospělí (od 20 let): 1 tableta 3krát denně, 15 minut před každým jídlem. Zvýšení doporučené dávky nepřináší ani vyšší účinnost, ani nezlepšuje subjektivní pocit pacienta. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. **Způsob podání:** Perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; cinitaprid se nesmí podávat pacientům, u nichž by zvýšená stimulace motility žaludku mohla být škodlivá (přítomné krvácení, obstrukce, perforace, prokázaná tardivní dyskineze vyvolaná neuroleptiky). **Zvláštní upozornění:** U starších pacientů se může při prodloužené léčbě vyvinout tardivní dyskineze. Přípravek obsahuje laktózu. **Významné interakce:** Stimulace vyprazdňování žaludku může změnit absorpci některých léčivých přípravků. Cinitaprid potencuje účinek fenothiazinů a dalších antidopaminergních léčivých přípravků na CNS. Snížením vstřebávání může cinitaprid snížit účinek digoxinu. Atropinová anticholinergika a opioidní analgetika mohou snížit účinek cinitapridu na trávicí trakt. Podávání cinitapridu spolu s alkoholem, trankvilizéry, hypnotiky nebo narkotiky zesiluje sedativní účinky. Současné perorální nebo parenterální použití léčivých přípravků významně inhibujících CYP3A4 může změnit farmakokinetiku cinitapridu. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Užívání přípravku v těhotenství a v období kojení se nedoporučuje. **Hlavní nežádoucí účinky:** S frekvencí méně často se může vyskytnout ospalost. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr PVC/PVDC/Al obsahující 50 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační číslo:** 49/138/22-C. **Datum revize textu:** 16. 10. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Určeno pro odbornou veřejnost.

**Reference:** 1. SPC přípravku Gapulsid, datum revize textu 16. 10. 2023. 2. L. Hrdlička Gapulsid® (cinitaprid) – jedinečné prokinetikum indikované pro léčbu horní funkční dyspepsie i gastroezofageálního refluxu *Gastroent Hepatol* 2024; 78(4): 343–346. 3. Juan-R. Malagelada, Carolina Malagelada, Nausea and Vomiting *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition)*, 2010. 4. SUKL.CZ [online] LP GAPULSID [cit. 05-09-2024]: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/) (vyhledání CINITAPRID – A03FA08, Rozhodnutí o registraci jednotlivých LP).

# Slovo úvodem

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

při příležitosti 18. vzdělávacích a diskuzních gastroenterologických dnů jsme připravili supplementum časopisu Vnitřní lékařství. Toto speciální vydání přináší výběr zajímavých článků z oblasti gastroenterologie a hepatologie, publikovaných v posledních dvou letech. Cílem je nabídnout aktuální pohled na klíčová témata, která zásadním způsobem ovlivňují diagnostiku, léčbu a management pacientů s onemocněními gastrointestinálního traktu.

Témata zahrnují široké spektrum oblastí, od novinek v diagnostice a léčbě akutní pankreatitidy, idiopatických střevních zánětů a metabolicky asociovaného steatotického jaterního onemocnění (MASLD), až po pokroky v oblasti endoskopie, včetně využití umělé inteligence a moderních endoskopických technik. Kromě toho se autoři věnují aktuálním otázkám správného používání inhibitorů protonové pumpy, jejichž indikace a bezpečnostní profil se dostávají do popředí zájmu v klinické praxi. Důležitým tématem je i malnutrice u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, kde se stále hledají optimální přístupy k diagnostice a léčbě.

Věříme, že tento soubor článků nejen rozšíří vaše znalosti, ale také poskytne praktické nástroje pro každodenní klinickou praxi.

*S přáním inspirativního čtení  
redakce časopisu Vnitřní lékařství*

## Gastroenterologie

### Výběr článků ku příležitosti

#### 18. vzdělávacích a diskuzních gastroenterologických dnů

14.–16. 11. 2024 Hotel Thermal, Karlovy Vary

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o.

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25 55 39 33

Redakční úprava: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Foto na titulní straně: Shutterstock

ISBN 978-80-7471-514-3



# Obsah

## **Moderní přístupy v diagnostice a terapii gastrointestinálních onemocnění**

Přemysl Falt, Dana Ďuricová, Tomáš Fejfar, Štěpán Šembera, Ilja Tachecí. .... 6

## **Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy**

Štěpán Šembera, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí ..... 14

## **Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti**

Václav Šmíd, Karel Dvořák ..... 21

## **Malnutrice u chronického jaterního onemocnění**

Marie Ryšánková, Marek Šatný. .... 28

## **Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů**

Petra Mináriková. .... 36

## **Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu**

Přemysl Falt ..... 48

## **Aktuality v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii 2024**

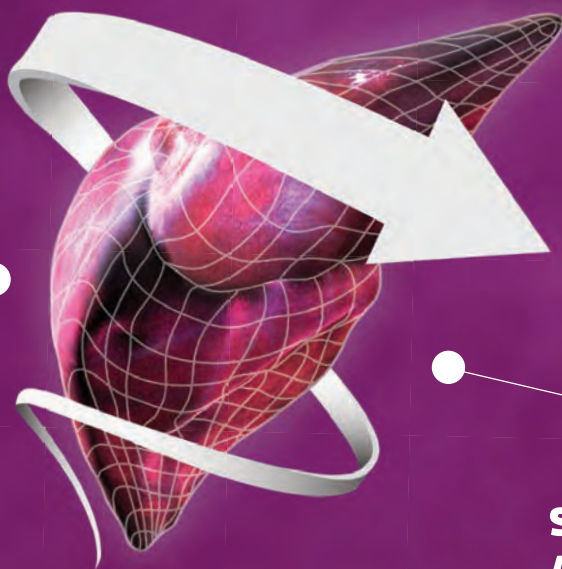
Dana Ďuricová, Ivana Mikoviny Kajzrlíková, Kateřina Košťálová, Lucie Zdrhová,  
Ondřej Urban, Václav Šmíd, Přemysl Falt, Ilja Tachecí. .... 58

# URSOSAN®

## ursodeoxycholová kyselina

**Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou<sup>1</sup>**

**Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH<sup>2,3</sup>**



**Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB<sup>4</sup>**

#### Literatura:

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

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky**.

**Složení:** Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radiotransparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. **Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu:** 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. **Disoluce žlučových kamenů:** obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let:** 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a 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 čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 7. 1. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

0115712754

**PRO.MED.CS Praha a.s.**

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

**www.promedcs.com**

**35** years  
CARE & INNOVATION

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

# Moderní přístupy v diagnostice a terapii gastrointestinálních onemocnění

Přemysl Falt<sup>1</sup>, Dana Ďuricová<sup>2</sup>, Tomáš Fejfar<sup>3</sup>, Štěpán Šembera<sup>3</sup>, Ilja Tachecí<sup>3</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE, Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Gastroenterologie, hepatologie a digestivní endoskopie jsou rychle se rozvíjející obory medicíny s množstvím recentních pokroků v diagnostice a léčbě v rozsahu celého gastrointestinálního traktu. Cílem naší práce je shrnout recentní pokroky na poli významných gastroenterologických situací, jako je akutní pankreatitida, funkční dyspepsie, racionální léčba inhibitory protonové pumpy a idiopatické střevní záněty. Pokrok zaznamenala i hepatologie v přístupu k cholestatickým chorobám, v léčbě alkoholové hepatitidy a nealkoholové choroby jater (NAFLD) a v poznání patofyziologie bilirubinu a žlučových kyselin. Digestivní endoskopie je invazivní částí gastroenterologie a zmíněna jsou klíčová témata jako screening karcinomu pankreatu, využití umělé inteligence, resekce nízkorizikových neoplázií trávicí trubice, endoskopie tenkého střeva a pankreatobiliárních cest a extraluminální expanze endoskopie v podobě endoskopické submukózní a transmurální disekce, různých typů myotomie a využití lumen apozičních stentů.

**Klíčová slova:** gastroenterologie, hepatologie, digestivní endoskopie.

## Modern approaches in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases

Gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy are rapidly evolving disciplines with significant advances in the diagnostics and treatment in the entire gastrointestinal tract. The aim of our article was to summarize new perspectives on relevant situations in gastroenterology and hepatology like acute pancreatitis, functional dyspepsia, rational indication of proton pump inhibitors, inflammatory bowel diseases (IBD), cholestatic liver diseases, alcohol induced hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and pathophysiology of bilirubin and bile acids. Digestive endoscopy represents an interventional part of gastroenterology and key recent topics are mentioned like pancreatic cancer screening, artificial intelligence, resection of low-risk neoplastic lesions, enteroscopy techniques, cholangio- and pancreatoscopy and extraluminal expansion of endoscopy techniques by means of endoscopic submucosal and transmural dissection, endoscopic myotomy and lumen apposing stents.

**Key words:** gastroenterology, hepatology, digestive endoscopy.

Stejně jako téměř ve všech ostatních oblastech medicíny lze i v gastroenterologii a hepatologii pozorovat velké množství změn, objevů a inovací. Každý rok jsou publikovány tisíce studií, publikací a titulů, které tento vývoj prokazují. Klinická praxe se permanentně mění a vyvíjí. V podstatě tedy není možné vytvořit úplný a komplexní přehled novinek, zcela pokrývající oba velké obory vnitřního lékařství. Určitou pomoc v orientaci mohou poskytnout souhrny zajímavých prací publikované významnými národními a nadnárodními odbornými

společnostmi a organizacemi, zpravidla spolu s doporučenými postupy. Následující odstavce tedy představují určitý výběr nejvýznamnějších či nejzajímavějších z nich, na základě osobních zkušeností, preferencí a odbornosti jednotlivých autorů sdělení.

## Gastroenterologie

Závažnou a široce studovanou gastroenterologickou problematiku představuje akutní pankreatitida. Z pohledu medicíny založené na

důkazech přetrvává celá řada kontroverzí v oblasti diagnostiky i léčby tohoto závažného a potenciálně smrtelného onemocnění. Všeobecně je doporučována časná a poměrně agresivní hydratace nemocných, přestože silné důkazy pro takový postup chybějí. Z tohoto pohledu zajímavá práce (Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis) byla publikována v prestižním New England Journal of Medicine (1). Prospektivní randomizovaná studie probíhala v 18 centrech, zařazeno bylo celkem 249 nemocných. Nemocní s agresivním infuzním protokolem dostávali bolusově úvodní dávku Ringer-laktátu v objemu 20 ml/kg a dále 3 ml/kg za hodinu postupnou infuzí. Pacienti ve skupině se středně intenzivní tekutinovou resuscitací dostávali v úvodu Ringer-laktát v objemu 10 ml/kg pouze v případě známek hypovolemie a dále 1,5 ml/kg za hodinu pokračující infuzí. Tekutinová nálož byla dále upravována podle klinického stavu. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován rozdílný výskyt středně těžké či těžké pankreatitidy (22,1 % vs. 17,3 %), studie byla předčasně zastavena pro signifikantně častější výskyt projevů hyperhydratace v první skupině (20,5 vs. 6,3 %). Pozoruhodná je také krátká střední doba (medián) hospitalizace (6 a 5 dní). Data naznačují nutnost přehodnocení dosavadního přístupu k rychlosti a objemu podávaných tekutin u nemocných s akutní pankreatitidou. V této souvislosti je důležité upozornit také na publikovaný adaptovaný klinický doporučený postup, který odpovídá na běžné otázky související s diagnostikou a léčbou tohoto závažného onemocnění (2). Pokud jsou alkohol i cholelitiáza jako příčina onemocnění vyloučeny, měly by se dále vylučovat poruchy metabolismu (hyperkalcemie nebo hypertriglyceridemie), vliv léků, mikrolitiáza, hereditární příčiny, autoimunitní pankreatitida, tumory pankreatu nebo Vaterské papily či anatomické anomálie (pancreas divisum). V iniciační fázi akutní pankreatitidy je doporučeno zvážit léčbu krystaloidními roztoky (především Ringer-laktátem) směřující k optimalizaci hemodynamických parametrů („goal-directed therapy“). Profylaktická léčba ATB není u nemocných s akutní pankreatitidou indikována, vynechání perorálního příjmu je doporučeno pouze při jasném důvodu (zvracení), enterální výživa je indikována do 72 hodin od příjetí. Při léčbě infikované pankreatické nekrózy je nutno individuálně zvážit, kdy je klinicky nutno provést drenáž nebo debridement časně a kdy je možno vyčkat a využít výhodnější, odložený výkon. U pacientů s akutní biliární pankreatitidou bez cholangitidy není indikováno urgentní ERCP.

Poněkud (neprávem) opomíjenou je oblast funkčních gastrointestinálních poruch. Recentně byl hodnocen vliv dietních opatření na léčbu dráždivého tračníku bez dominující zácpy (3). Randomizovaná byla porovnávána standardní dietní opatření (pravidelné jídlo, dostatek vlákniny, tekutin, redukce množství vypitého alkoholu, kávy, omezení pálivého koření), dieta označená jako low FODMAP (dieta chudá na sacharidy s krátkým řetězcem, které se špatně vstřebávají a jsou osmoticky aktivní v tenkém střevě – pšenice, cibule, česnek, luštěniny, mléčné výrobky, med, kvašené ovoce, květák a další) a bezlepková dieta. Všechny tři diety snížily obtíže nemocných srovnatelně, tradiční dietní omezení byla hodnocena jako levnější a snazší na dodržování. Změny mikrobiomu stolice byly obdobné u všech srovnávaných diet. Další zajímavou prací z této oblasti je dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie hodnotící efekt fekální bakte-

rioterapie (známé jako transplantace stolice) na symptomy a střevní mikrobiom ve 2. a 3. roce od podání léčby u nemocných s dráždivým tračníkem (4). Pacientům bylo aplikováno placebo nebo podána fekální bakterioterapie o objemu 30 g či 60 g přímo do duodena. Odpověď na léčbu byla pozorována v 26,3 % (u placeba), 69,1 % (30 g), respektive u 77,8 % (60 g) dva roky po podání léčby. Tři roky po podání léčby byl pozorován u jednotlivých skupin efekt u 27,0 %, 64,9 % a 71,8 % přičemž bylo dosaženo statisticky významného rozdílu mezi skupinou léčenou placebem a fekální bakterioterapií. Dysbióza stolice byla nižší pouze u nemocných léčených transplantací stolice. Nebyly pozorovány žádné dlouhodobé vedlejší účinky léčby.

V posledních letech se v rámci odborných společností v USA, Kanadě apod. objevují iniciativy zaměřené na racionalizaci léčby blokátory protonové pumpy (PPI). Důvodem je časté předepisování těchto léků bez jasné indikace, a to až v 2/3 případů, a hlavně potenciální nežádoucí účinky. Mezi ty patří chronické onemocnění ledvin, fraktury, demence a další. Kauzalita mezi užíváním léků a těmito vedlejšími efekty nebyla doposud často spolehlivě prokázána, přesto doporučuje Americká gastroenterologická asociace (AGA) u všech nemocných léčených PPI kontrolu indikací a při nejasné indikaci zvážit u každého nemocného vysazení, eventuálně snížení dávky. Jasnou indikací k dlouhodobé terapii PPI je refluxní choroba jícnu, a to zejména s refluxní esofagitidou, peptickými stenózami či s Barrettovým jícnem, dále některé případy eosinofilní esofagitidy. U nemocných s vysokým rizikem krvácení z horní části GIT je doporučeno léčbu PPI nevysazovat (5). Také v České republice vznikají v režii České gastroenterologické společnosti iniciativy vedoucí k monitoraci problematiky terapie PPI (dotazníkové průzkumy mezi gastroenterology, praktickými lékaři a internisty: <https://forms.office.com/pages/responsepage.aspx?id=DzilaT95UymIMkf0EenFjfh8vr8bPBMIaKfYaJmmLdUNOV5QTFQVDVHQk9DTzBZVE9TRzhSS0xKOC4u>) a směřující k doporučení racionální klinické praxe při indikaci i vysazování těchto léčiv.

V gastroenterologii je jednou z nejvýznamnějších oblastí základní i klinický výzkum v oblasti idiopatických střevních zánětů (IBD). V poslední

**Tab. 1.** Přehled registrovaných preparátů tzv. „malých molekul“

| Název účinné látky  | Název preparátu | Mechanismus účinku                                | Terapeutické indikace                                                   |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>tofacitinib</b>  | Xeljanz         | neselektivní JAK inhibitor (preferenčně JAK 1, 3) | <b>UC</b><br>RA, PsA, JIA, AS                                           |
| <b>filgotinib</b>   | Jyseleca        | selektivní JAK 1 inhibitor                        | <b>UC</b><br>RA                                                         |
| <b>upadacitinib</b> | Rinvoq          | selektivní JAK 1 inhibitor                        | <b>UC, CN*</b><br>RA, PsA, axiální spondylartrita, atopická dermatitida |
| <b>ozanimod</b>     | Zeposia         | modulátor S1P1 a S1P5 receptoru                   | <b>UC</b><br>roztroušená skleróza                                       |

JAK – Janus kináz enzymy; S1P – sfingosin-1-fosfát  
 UC – ulcerózní kolitida; CN – Crohnova nemoc; RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; JIA – juvenilní idiopatická artritida; AS – ankylozující spondylitida  
 \* probíhá proces registrace

době se setkáváme s významným rozšiřováním léčebného portfolia o nový typ perorální léčby (tzv. „malé molekuly“), zatím především u ulcerózní kolitidy. První skupinu těchto léčiv představují JAK inhibitory. JAK (Janus kinázy) jsou čtyři nitro-buněčné receptory (JAK 1, 2, 3 a tyrosin kináza 2), které zprostředkovávají odpovědi na různé cytokiny nebo růstové faktory zapojené do široké škály buněčných procesů, včetně zánětlivé odpovědi, hematopoézy a imunitních reakcí (6, 7). Prvním představitelem této skupiny je tofacitinib (neselektivní JAK inhibitor s preferenční inhibicí JAK 1 a 3), který byl registrován pro léčbu ulcerózní kolitidy již v roce 2018. V roce 2021 byl v Evropě registrován filgotinib (selektivní JAK 1 inhibitor) a o rok později upadacitinib (selektivní JAK 1 inhibitor). Kromě ulcerózní kolitidy jsou JAK inhibitory užívané i v léčbě revmatologických a kožních imunitně zprostředkovaných onemocnění a u upadacitinibu v současné době probíhá proces registrace i pro léčbu Crohnovy nemoci (Tab. 1). Druhou skupinu tzv. „malých molekul“ tvoří modulatory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), které se podílejí na regulaci důležitých imunologických a kardiovaskulárních účinků (8). Zatím jediným registrovaným zástupcem této skupiny je ozanimod (registrován pro léčbu ulcerózní kolitidy v roce 2022), což je modulator S1P1 a S1P5 receptoru, který reguluje migraci lymfocytů ze sekundárních lymfatických orgánů (lymfatické uzliny) do lymfatického a krevního řečiště. Vazbou ozanimodu na S1P1 receptor dochází k „zablokování“ migrace lymfocytů do periferního řečiště. Kromě ulcerózní kolitidy je ozanimod používán v léčbě relaps-remitentní roztroušené sklerózy a aktuálně probíhají klinické studie u pacientů s Crohnovou nemocí (Tab. 1).

Všechny registrované „malé molekuly“ jsou v současné době indikovány pro léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou, u kterých selhala konvenční nebo biologická léčba nebo tuto léčbu netolerují. Vyznačují se rychlým nástupem účinku, jsou proto vhodné pro léčbu jak v indukční, tak i udržovací fázi. Účinnost JAK inhibitorů byla prokázána nejenom u biologicky naivních, ale i u pacientů již dříve léčených biologickými preparáty (9–11). U ozanimodu byla pozorována vyšší účinnost u biologicky (anti-TNF) naivních pacientů ve srovnání s anti-TNF exponovanými nemocnými (8).

Velkou výhodou „malých molekul“ je proti biologickým preparátům také možnost perorálního podávání, absence imunogenicity (tvorby protilékových protilátek léčeným jedincem) a celkově kratší poločas eliminace, což představuje výhodu v případě potřeby rychlého přerušení léčby. Při respektování bezpečnostního profilu těchto léčiv a jejich potencionálních rizik s ohledem na konkrétního pacienta (průběh a aktivita střevního onemocnění, případné komorbidity) poskytují malé molekuly velmi příznivý poměr rizika a benefitu a významně rozšiřují terapeutické možnosti pro nemocné s IBD.

## Hepatologie

Evropská asociace pro studium jater (EASL) vydala v roce 2022 prakticky současně několik nových doporučených postupů: pro diagnostiku a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (12), diagnostiku a léčbu cystických lézí jater (13), léčbu jaterní encefalopatie (14) a diagnostiku a léčbu hemochromatózy (15).

Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (PSC) se mimo aktualizace diagnostického algoritmu

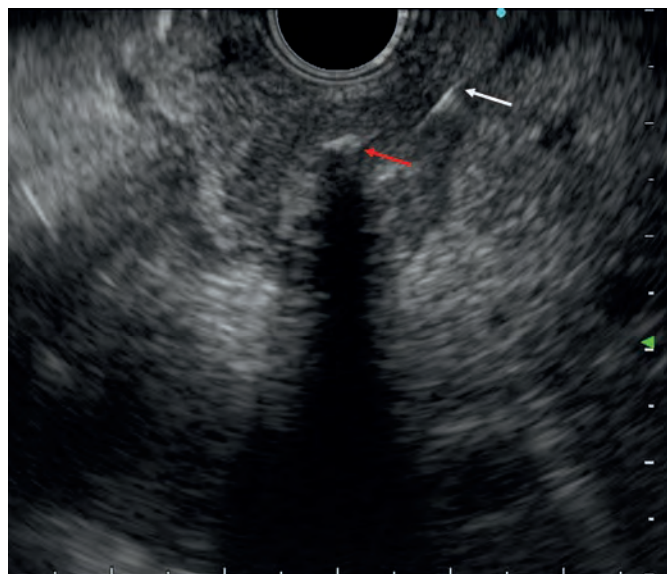
věnuje více i současnému pohledu na endoskopickou léčbu významných neboli relevantních striktur žlučových ductů pomocí balonové dilatace nebo krátkodobé stentáže. Nové doporučení přináší zejména v oblasti farmakoterapie, kde potvrzuje indikaci ursodeoxycholové kyseliny v dávce 15–20 mg/kg/den a zavedení bezafibrátu (PPAR  $\alpha$ ,  $\gamma$  agonista) do první linie léčby pruritu. Efekt bezafibrátu v byl v této indikaci dobře dokumentován ve studii FITCH (Fibrates for itch) (16), která prokázala signifikantní redukci pruritu u nemocných s PSC u 45 % nemocných (vs. 11 % ve skupině s placebem).

Velice zajímavé jsou publikované výsledky multicentrické studie ze 6 center v USA zapojených do programu transplantace jater pro alkoholovou steatohepatitidu z let 2007–2020 (17). Autoři referují výsledky transplantace u 241 nemocných. 210 nemocných z toho bylo transplantováno při první atace alkoholové hepatitidy, 31 nemocných již mělo v anamnéze předchozí ataky onemocnění. Jinak byly skupiny shodné. Jedno- a tříleté přežívání po transplantaci bylo signifikantně lepší u nemocných bez předchozí anamnézy jaterní dekompenzace na podkladě steatohepatitidy. Předchozí dekompenzace byla spojena i se signifikantně vyšším rizikem škodlivého požívání alkoholu. Autoři tedy navrhuji první dekompenzaci jako kritérium pro případné zařazení nemocného k transplantaci. Práce tím dále přispívá k probíhající diskuzi o vhodnosti indikace transplantace jater u nemocných s akutní alkoholovou steatohepatitidou nereagující na podání kortikoidů. Současně je na tomto místě ale nutné zdůraznit, že v České republice je diagnóza akutní alkoholové steatohepatitidy k transplantaci jater stále kontraindikací.

Další důležitá práce je z oblasti léčby chronických cholestatických chorob a dokladuje pozitivní efekt kyseliny obeticholové v 2. linii léčby primární biliární cholangitidy (18). Indikace nemocných k léčbě vycházela z registrační studie POISE, přičemž přináší data z reálné klinické praxe. Autoři porovnali skupinu 209 nemocných léčených dle POISE kritérií s neléčenými skupinami 1381 a 2135 nemocných ze dvou PBC registrů (Global PBC a PBC-UK). Nemocní byli sledováni a léčeni v průměru 6 let a léčba kyselinou obeticholovou byla spojena se signifikantně delším dožitím bez potřeby transplantace (2 % vs. 10 a 13 %).

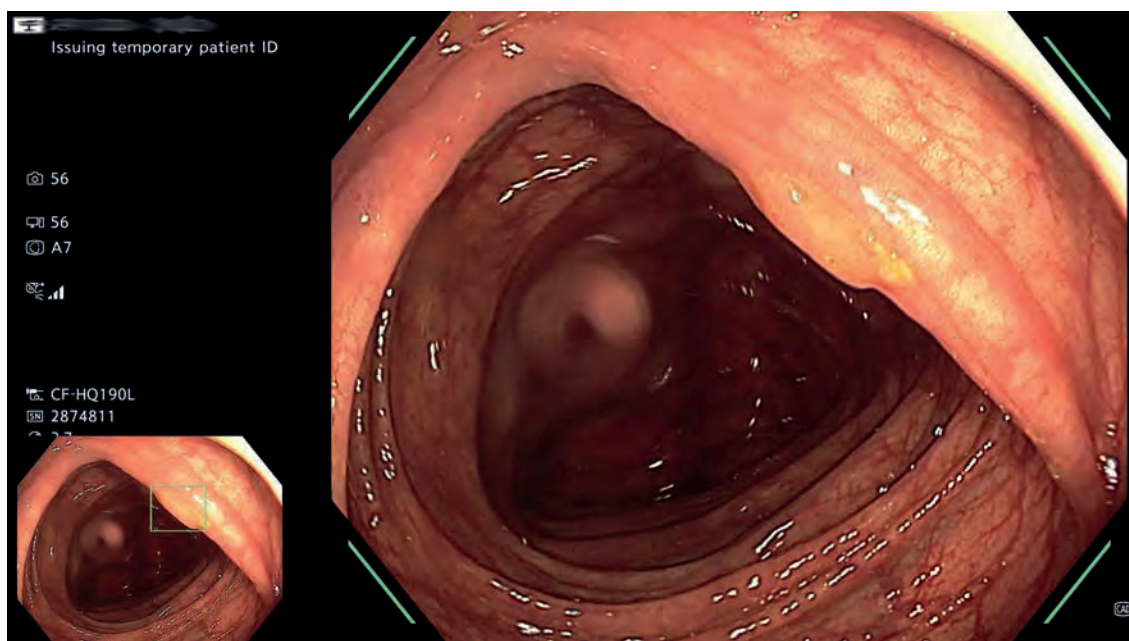
Rok 2022 byl spojen s významnými publikačními aktivitami také domácích autorů. Žižalová s kol. publikovala práci na téma využití sérových hladin žlučových kyselin jako možného neinvazivního markeru klinicky významné portální hypertenze (19). S přítomností klinicky významné portální hypertenze (portosystémový tlakový gradient minimálně 10 mm Hg) silně korelovaly ze zkoumaného spektra žlučových kyselin sérové hladiny taurochenodeoxycholové (TCDCA) a glykochenodeoxycholové kyseliny (GCDCA). Zejména sérové hladiny TCDCA pak prokázaly vysokou senzitivitu, přiměřenou specifitu a vysokou prediktivní hodnotu pro přítomnost klinicky významné portální hypertenze. Výsledky byly dále validovány na kontrolní skupině 214 nemocných, kteří též podstoupili invazivní měření portosystémového gradientu, a to s obdobným nálezem (AUROCs pro TCDCA, GCDCA:  $0,96 \pm 0,01$  a  $0,92 \pm 0,03$ ). Autoři též sestavili prediktivní model klinicky významné portální hypertenze s využitím žlučových kyselin a dalších (dnes již známých a validovaných) neinvazivních ukazatelů a navrhuji použití kombinovaného portálního indexu tvořeného velikostí sleziny v dlouhé ose, AST/ALT poměrem a TCDCA.

**Obr. 1.** Periapulární hypoechogenní ložisko hlavy pankreatu vel. 17 mm obsahující artefakt plastového stentu procházejícího distálním choledochem (červená šipka) a s jehlou při odběru biopsie (bílá šipka), z resekátu duktální adenokarcinom T1 N0 M0



Bilirubin je znám jako silný endogenní antioxidant s imunomodulačním účinkem. Na jeho potenciálně prospěšný účinek se zaměřila společná česko-slovenská práce dokumentující vyšší hladiny celkového sérového bilirubinu a prevalenci Gilbertova syndromu u českých a slovenských vrcholových sportovců v porovnání se standardní českou populací (20). Analýza byla provedena u 536 vrcholových sportovců. K porovnání byla použita data 2594 subjektů ze studie post-MONICA reprezentující obecnou českou populaci. Analýzou byly prokázány signifikantně vyšší hladiny bilirubinu ve skupině sportovců (11,6 vs 9,6  $\mu\text{mol/l}$ ) i vyšší prevalence Gilbertova syndromu (22 % vs. 9,6 %). Autoři dávají tyto nálezy do souvislosti s možnou predispozicí k lepším sportovním výkonům u subjektů

**Obr. 2.** Umělá inteligence při diagnostické koloskopii – v levém zmenšeném obrázku automaticky identifikována drobná pilovitá léze na řase orálního transversa



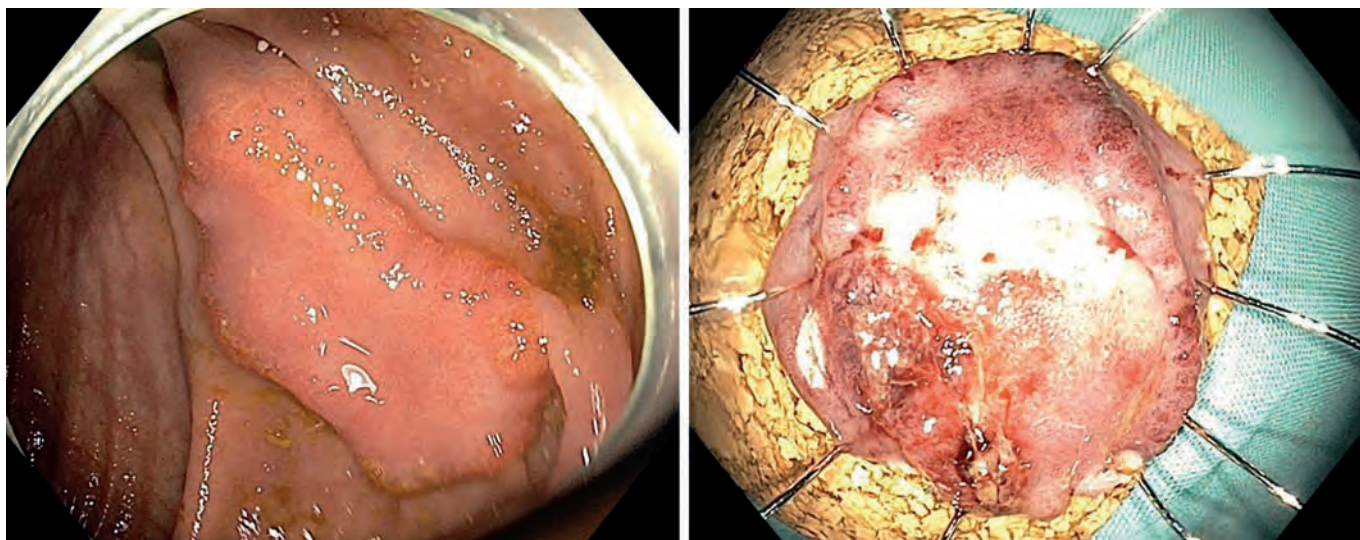
vystavených výrazné fyzické zátěži s potřebou rychlé regenerace. Další zajímavou a rozsáhlou prací, kterou je třeba uvést, je prospektivní intervenční dvojité slepá randomizovaná studie publikovaná Šmídem a kol. (21). Autory bylo randomizováno 60 nemocných s nealkoholovou tukovou chorobou jater (NAFLD) k podání omega-3 mastných kyselin nebo placebo a prospektivně 12 měsíců sledováno. Léčba vedla k signifikantnímu poklesu GGT jako známému ukazateli kardiovaskulární mortality i rizika rozvoje diabetes mellitus 2. typu u nemocných s NAFLD. Dále u nemocných, kteří současně redukovali hmotnost, léčba potencovala snížení jaterní steatózy dokumentované pomocí MR spektroskopie. Podávání omega-3 nenasycených mastných kyselin též vedlo ke změně složení lipidového spektra se zvýšením dokosahexaenové a eikosapentaenové kyseliny, které bylo prokázáno již po 3 měsících léčby. Léčba proti tomu nevedla ke snížení stupně jaterní fibrózy měřené pomocí elastografie jater, což je i dle závěru autorů vzhledem ke krátkodobosti intervence očekávatelné.

## Digestivní endoskopie

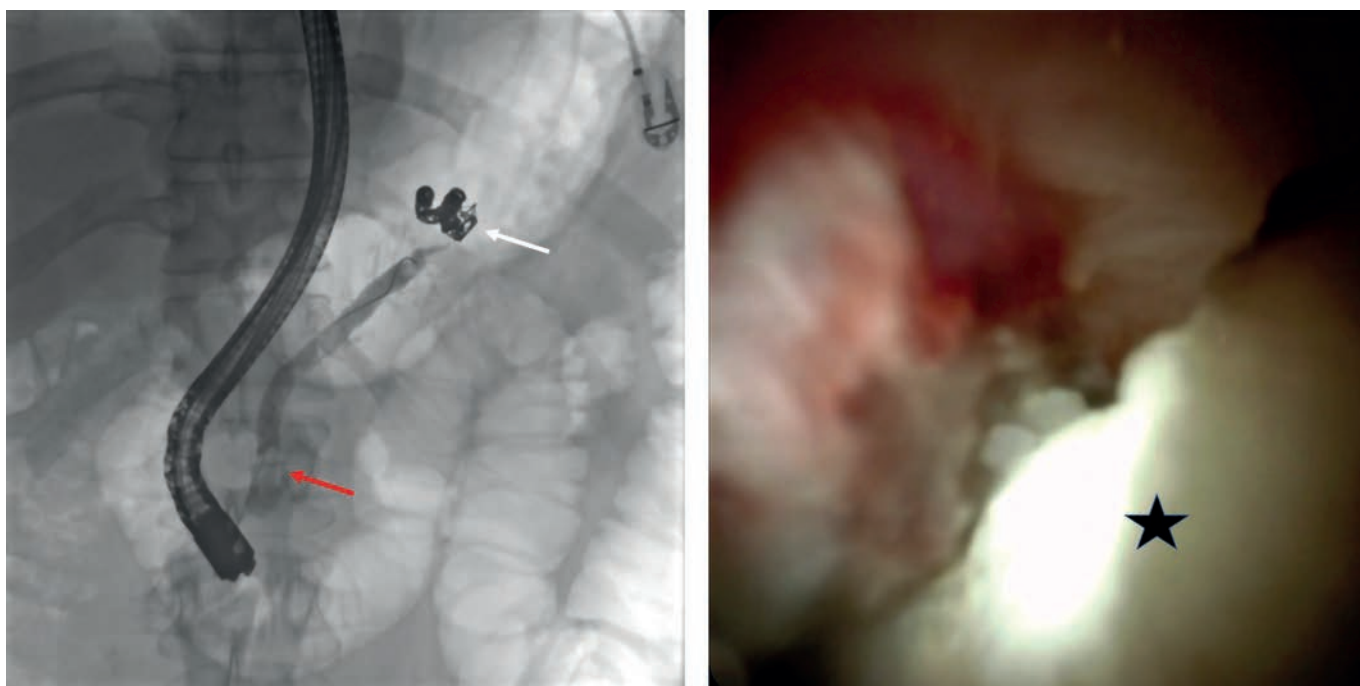
Digestivní endoskopie je rychle se rozvíjející diagnostická a terapeutická modalita využitelná prakticky ve všech částech trávicí trubice včetně pankreatobiliární oblasti. Minimálně invazivní léčba vybraných benigních a maligních nádorových onemocnění se stává metodou volby a nahrazuje tak léčbu chirurgickou a symptomatickou. Nejvýznamnější pokroky v digestivní endoskopii lze rozdělit na diagnostiku a časný záchyt některých gastrointestinálních onemocnění, léčbu časných neoplazií trávicí trubice a lumenální a extralumenální expanzi endoskopických technik.

Od počátku tisíciletí fungující program screeningu kolorektálního karcinomu (K RK) v ČR je klíčovým důvodem významného poklesu incidence a mortality na tato onemocnění. Další výzvou současné gastroenterologie v oblasti časného vyhledávání chorob je karcinom pankreatu s rychle se zvyšující incidencí a velmi špatnou prognózou

**Obr. 3.** Neoplastická léze cékoascendentního přechodu u nemocného s vysokým operačním rizikem (vlevo), resekát po endoskopické transmurní resekci (FTR) našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce G1 adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí (sm1) bez dalších rizikových známek



**Obr. 4.** Endoskopická retrográdní pankreatikografie u nemocného s chronickou algickou pankreatitidou s wirsungolitiázou v distální části vývodu (červená šipka) a prestenotickou dilatací vývodu, dále je patrný coiling po ošetření krvácení z pseudoaneuryzmatu lienální tepny (bílá šipka), vpravo pankreatikoskopie se zobrazeným bělavou litiázou (černá hvězdička), který byl následně rozdrcen elektrohydraulickou litotrypsí



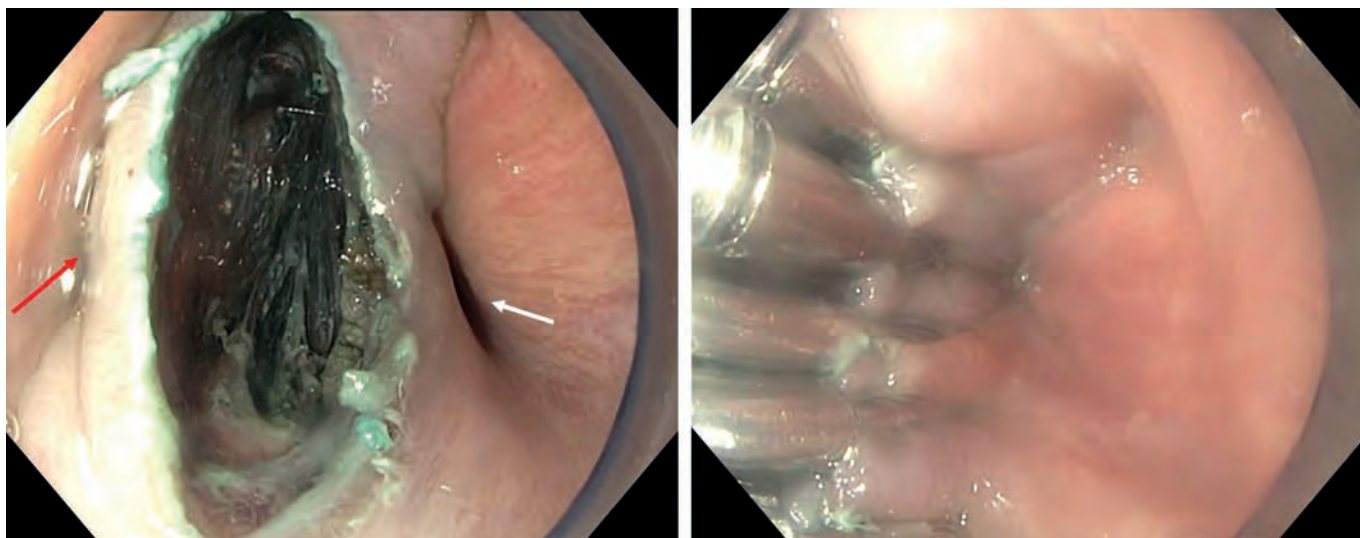
(průměrné 5leté přežití nedosahuje 10 %). Současné pokroky v zobrazování pankreatu pomocí expertní endosonografie a magnetické rezonance umožňují záchyt ložisek pankreatu menších než 2 nebo dokonce 1 cm, které lze potenciálně kurativně chirurgicky resekovat s možným 5letým přežitím až 40 % (22, 23) (Obr. 1). V České republice je proto ve vybraných endoskopických centrech zahajován program časnýho záchytu karcinomu pankreatu ve skupině osob s vysokým rizikem jeho vzniku. Typickou indikací je tzv. familiární karcinom pankreatu, definovaný jako výskyt onemocnění alespoň u dvou příbuzných na stejné straně rodu, z nichž alespoň jeden je příbuzným 1. stupně, dále hereditární chronická pankreatitida a některé genetické syndromy (Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, FAMMM, BRCA-2, Li-Fraumeni) a další (24). Jako rizikový faktor je diskutován i recentní

diabetes mellitus (tzv. typ 3c) vznikající jako paraneoplastický projev onemocnění (25).

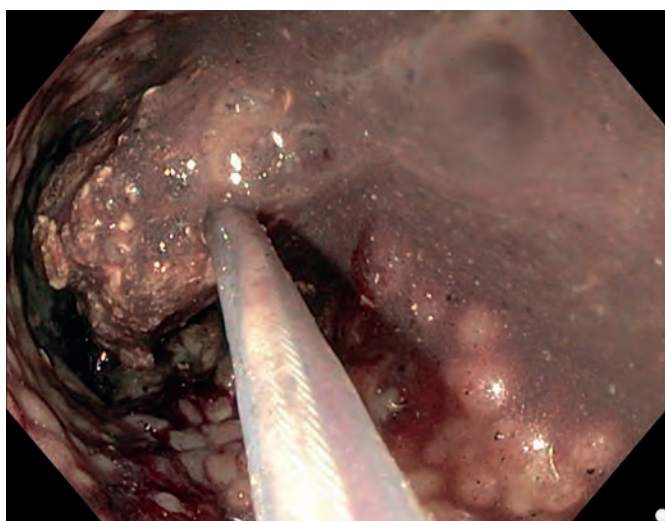
Další, rychle se rozvíjející oblastí digestivní endoskopie je využití umělé inteligence. Ze všech studovaných indikací je třeba zmínit v klinické praxi její již komerčně dostupné využití v detekci neoplastických lézí při diagnostické koloskopii (26) (Obr. 2) a její potenciál při jinak zdoluhavém manuálním odečítání nálezu kapslové enteroskopie (27).

Mini-invazivní techniky endoskopické resekce se již definitivně staly metodou volby v léčbě vybraných časných neoplazií jícnu, žaludku, duodena a tlustého střeva (28). Populačně nejvýznamnější je možnost kurativní endoskopické léčby nízkorizikového T1 kolorektálního karcinomu, který je definován R0 en bloc resekci, maximálně povrchovou invazí do submukózy (sm1) a absencí dalších rizikových faktorů

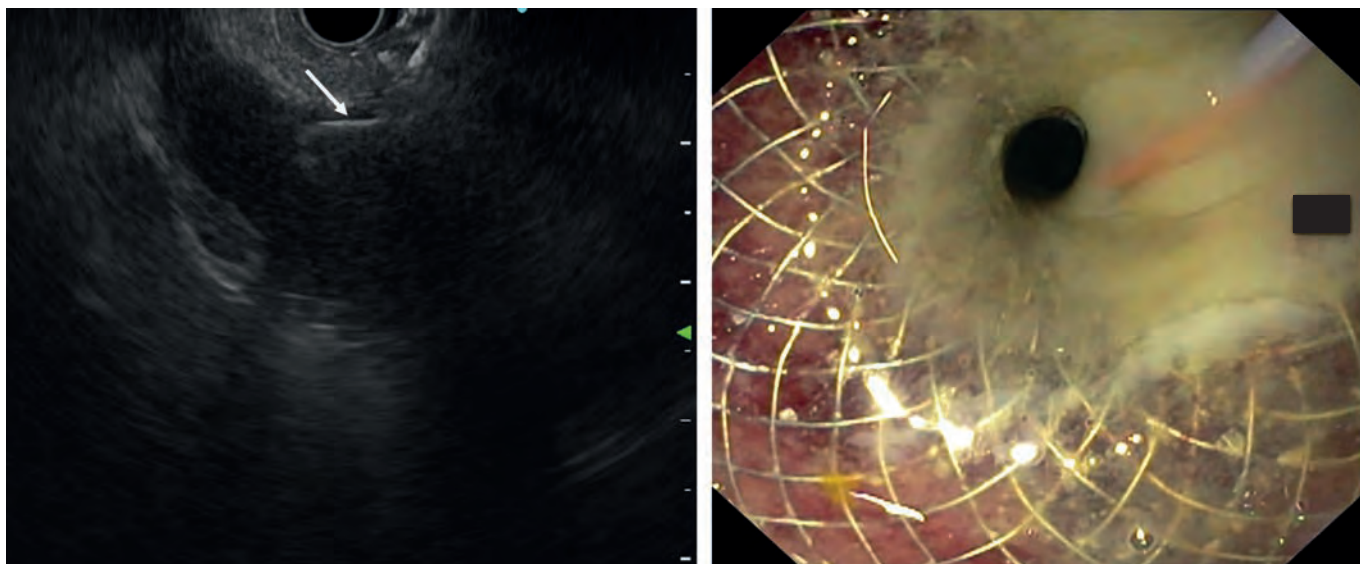
**Obr. 5.** Z-POEM – incize a vstup do septa oddělujícího Zenkerův divertikl (červená šipka) a jícen (bílá šipka) s již příčně přerušeným krikofaryngeálním svalem, vpravo kompletní uzávěr incize endoklipy



**Obr. 6.** Endoskopická nekrektomie po transgastrické drenáži a zpřístupnění ohraničené pankreatické nekrózy lumen-apozičním stentem, patrná nekrotická hmota uchopená kličkou a stěna dutiny tvořená granulační tkání



**Obr. 7.** Endoskopická cholecystoduodenostomie – vlevo endosonografický obraz akutní kalkulózní cholecystitidy s pericholecystitidou a empyémem, patrný transduodenálně zavedený lumen apoziční stent (část ve žlučníku označena bílou šipkou), vpravo je duodenální část stentu se zavedeným vodičem a vytékajícím hnisem



přítomnosti lymfatických metastáz (nízká diferenciacie, lymfovaskulární invaze a pokročilý budding) (29). Kromě již dobře zavedené a rutinně prováděné endoskopické polypektomie a endoskopické slizniční resekce (EMR) zaznamenaly největšího rozvoje techniky endoskopické submukózní disekce (ESD) a endoskopické transmukální resekce (FTR) schopné en bloc resekce rozsáhlejších, fixovaných a obtížně lokalizovaných kolorektálních lézí (30) (Obr. 3).

Dalším významným pokrokem digestivní endoskopie je schopnost dosažení, vizualizace a terapie v dlouhou dobu nedostupných částech gastrointestinálního traktu (tenké střevo, žlučové cesty včetně žlučníku, pankreatický vývod a chirurgicky vyřazené části trávicí trubice). K již zavedeným metodám hluboké enteroskopie, jako je jednobalónová, dvoubalónová a manuální spirální enteroskopie se nově přiřadila technika tzv. motorizované spirální enteroskopie, která je při kratším procedurálním času schopna hluboké sondáže tenkého střeva orálním i análním přístupem a dle potřeby ve většině případů i panenteroskopie s využitím běžných terapeutických procedur (biopsie, dilatace stenóz,

resekce polypů a neoplastických lézí, koagulace angiektází, stavění krvácení, extrakce cizích těles apod.) (31). Vyšetření žlučových cest pomocí cholangioskopu zavedeného pracovním kanálem duodenoskopu (tzv. systém „mother baby“) s možností biopsie a elektrohydraulické nebo laserové litotrypsy se stalo metodou volby u nemocných s indeterminovanou stenózou žlučových cest a obtížnou hepatiko-, choledo- a cystikolitiázou (32, 33). Stejný systém lze ve vybraných případech využít i k tzv. pankreatikoskopii u vybraných nemocných s chronickou pankreatitidou (Obr. 4).

Moderní digestivní endoskopie není omezena pouze na lumen trávicí trubice, ale expanduje i do její stěny (tzv. „třetí prostor“) a extramurálně. V submukóze probíhá již výše zmíněná endoskopická submukózní disekce (ESD) slizničních neoplázií v různých modifikacích nebo resekce submukózních lézí pomocí tzv. submukózního tunelu (STER). Dalším příkladem může být tzv. intermuskulární disekce některých rektálních lézí probíhající mezi longitudinální a cirkulární vrstvou muscularis propria (34). Vytvoření submukózního tunelu s následným kontrolovaným přerušением svalové vrstvy (myotomií) se stalo také efektivní a bezpečnou alternativou chirurgické léčby některých dysmotilitních poruch, jako je achalázie (perorální endoskopická myotomie – POEM), Zenkerův divertikl (Z-POEM) nebo gastroparéza

(G-POEM) (35, 36) (Obr. 5). Mezi extramurální techniky lze řadit také již zmíněný koncept endoskopické transmurní resekce (FTR). Jde o resekci neoplazie spolu s celou tloušťkou stěny pomoci dedikovaného nástavce endoskopu, umožňujícího současně efektivní uzavření perforace stěny (speciálním klipem) způsobené transmurní resekci pomocí kličky. V klinické praxi je již rozšířena modifikace (zjednodušení) s použitím tzv. „over-the-scope“ (OTS) klipu, který je nasazen ještě před vlastní resekci kolorektálních nebo vzácněji duodenálních neoplázií (37). Terapeutické echoendoskopy a koncept tzv. lumen-apozičních stentů (LAMS) umožňuje kontrolované propojení dutých orgánů nebo kolekcí s apoziční peritoneální povrchů a tím i minimalizaci rizika kontaminace peritoneální dutiny. Tato technika se již stala metodou volby v drenáži symptomatických pankreatických a retroperitoneálních kolekcí a čím dál častěji se používá i k cholecystogastro- nebo duodenostomii u pacientů s akutní cholecystitidou nevhodných k operačnímu řešení, paliativnímu řešení maligní obstrukce duodena (choledochoduodenoanastomóza, gastroenteroanastomóza) a v situacích chirurgicky alterované anatomie (EDGE, duodenojejunoanastomóza) (38). Vzhledem k technické náročnosti, potenciální rizikovosti a nutnosti komplexní péče jsou tyto typy výkonů určeny do specializovaných endoskopických center (Obr. 6 a 7).

## LITERATURA

1. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;387(11):989-1000.
2. Manak J. 2022. Těžká akutní pankreatitida. Klinické doporučené postupy [online]. Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR) [Cit. 6. 4. 2023]. Available from: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/37-tezka-akutni-pankreatitida-final.pdf>
3. Rej A, Sanders DS, Shaw CC, et al. Efficacy and Acceptability of Dietary Therapies in Non-Constipated Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Trial of Traditional Dietary Advice, the Low FODMAP Diet, and the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2876-87 e15.
4. El-Salhy M, Winkel R, Casen C, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology*. 2022;163(4):982-94 e14.
5. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-42.
6. Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(7):789-804.
7. Pippis EJ, Yacyshyn BR. Clinical and Mechanistic Characteristics of Current JAK Inhibitors in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(10):1674-83.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-91.
9. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Ulcerative Colitis Based on Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Failure Status. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):591-601 e8.
10. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2 b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-84.
11. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multi-centre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761-806.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of cystic liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(4):1083-108.
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807-24.
15. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European As-

- sociation for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77(2):479-502.
16. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(3):734-43 e6.
17. Weinberg EM, Dukewich M, Jakhete N, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcohol-Associated Hepatitis and a History of Prior Liver Decompensation. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(12):1990-8.
18. Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1630-42 e3.
19. Zizalova K, Novakova B, Vecka M, et al. Serum concentration of taurochenodeoxycholic acid predicts clinically significant portal hypertension. *Liver Int*. 2023;43(4):888-95.
20. Woronyczova J, Novakova M, Lenicek M, et al. Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes. *Sports Med Open*. 2022;8(1):84.
21. Smid V, Dvorak K, Sedivy P, et al. Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Lipid Metabolism in Patients With Metabolic Syndrome and NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;6(6):1336-49.
22. Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, et al. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size: Positive Implications for Future Targeted Screening. *Pancreas*. 2016;45(7):1062-6.
23. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology*. 2018;155(3):740-51 e2.
24. Vaněk P, Zoundjiekpon V, Slodička P, et al. Screening karcinomu pankreatu: Nastal čas vykročit? *Gastroenterol Hepatol*. 2021;75(5):390-8.
25. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500 e2.
26. Lu Z, Zhang L, Yao L, et al. Assessment of the Role of Artificial Intelligence in the Association Between Time of Day and Colonoscopy Quality. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2253840.
27. Jain S, Seal A, Ojha A, Yazidi A, et al. A deep CNN model for anomaly detection and localization in wireless capsule endoscopy images. *Comput Biol Med*. 2021;137:104789.
28. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(6):591-622.
29. Falt P. Endoscopic treatment of early colorectal cancer. *Vnitr Lek*. 2022;68(6):355-62.
30. Falt P, Zapletalova J, Urban O. Endoscopic full-thickness resection versus endoscopic submucosal dissection in the treatment of colonic neoplastic lesions  $\leq$  30 mm-a single-

-center experience. Surg Endosc. 2022;36(3):2062-9.

31. Papaefthymiou A, Ramai D, Maida M, et al. Performance and safety of motorized spiral enteroscopy: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2023.

32. Urban O, Evinova E, Fojtik P, et al. Digital cholangioscopy: the diagnostic yield and impact on management of patients with biliary stricture. Scand J Gastroenterol. 2018;53(10-11):1364-7.

33. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2019;51(5):472-91.

34. Moons LMG, Bastiaansen BAJ, Richir MC, et al. Endoscopic intermuscular dissection for deep submucosal invasive cancer in the rectum: a new endoscopic approach. Endoscopy. 2022;54(10):993-8.

35. Weusten B, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2020;52(6):498-515.

36. Weusten B, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2020;52(7):600-14.

37. Dolan RD, Bazarbashi AN, McCarty TR, et al. Endoscopic full-thickness resection of colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2022;95(2):216-24 e18.

38. van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2022;54(2):185-205.



## FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



## X

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



## LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**  
o možnostech medicínského vzdělávání

# Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy

Štěpán Šembera, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou dostupné v klinické praxi již 35 let a za dobu svého používání se staly velmi často předepisovanou medikací. V některých zemích je užívá okolo 10 % populace. Je tomu tak pro jejich schopnost nejúčinněji potlačovat produkci kyseliny chlorovodíkové žaludeční sliznicí, a tím efektivně léčit zejména vředovou chorobu gastroduodena a gastroezofageální refluxní chorobu. Dále jsou tyto léky široce využívány v prevenci těchto nemocí i při léčbě funkční dyspepsie. Zdánlivě příznivý bezpečnostní profil těchto léků získal při jejich širokém nasazení v populaci za posledních 15 let významné trhliny. Užívání PPI je spojeno s rizikem vzniku klostridiové kolitidy, s akutním i chronickým renálním poškozením, osteoporotickými frakturami i malabsorpcí některých mikronutrientů. Rizika spojená s užíváním PPI by měla předepisující lékaře vést ke správně vedené farmakoterapii.

**Klíčová slova:** inhibitory protonové pumpy, vředová choroba gastroduodena, refluxní ezofagitida, *Helicobacter pylori*, funkční dyspepsie, nežádoucí účinky, komplikace.

## When to use proton pump inhibitors

Proton pump inhibitors (PPIs) have been available in clinical practice for 35 years, and during the time of their use, they have become a very frequently used medication. In some countries, around 10% of the population uses them. This is due to their ability to most effectively suppress the production of hydrochloric acid by the gastric mucosa, thereby treating primarily peptic ulcer disease of the gastroduodenum and gastroesophageal reflux disease. Furthermore, these drugs are widely used in the prevention of these diseases and in the treatment of functional dyspepsia. The seemingly favorable safety profile of these drugs has acquired significant flaws with their widespread use in the population over the last 15 years. The use of PPIs is associated with the risk of developing clostridial colitis, acute and chronic renal injury, osteoporotic fractures, and malabsorption of some micronutrients. The risks associated with the use of PPIs should lead prescribing doctors to properly managed pharmacotherapy.

**Key words:** proton pump inhibitors, gastroduodenal ulcer disease, reflux esophagitis, *Helicobacter pylori*, functional dyspepsia, side effects, complications.

## Úvod

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou léky, které jsou již mnoho let rutinně využívány v běžné klinické praxi pro svou schopnost velmi dobře snižovat intragastrické pH. Míra použití PPI je velmi vysoká, tyto léky dlouhodobě užívá v některých západních zemích okolo 10 % dospělé populace. V Anglii jsou PPI dokonce druhý nejpředepisovanější lék. Velmi časté využití PPI je důvodem, proč jsou sledovány možné nežádoucí účinky spojené s užíváním těchto léků a ty jsou důvodem k opatrnosti při preskripci.

## Profil skupiny

Omeprazol byl schválen pro klinické použití a začal se v klinické praxi užívat před 35 lety, v roce 1989. Od té doby byly na trh uvedeny další molekuly z rodiny inhibitorů protonové pumpy (PPI), a sice esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol a dexlansoprazol, přičemž poslední jmenovaný v ČR není registrován.

PPI jsou acidolabilní slabé báze, účinná látka musí být před prostředím žaludku chráněna acidorezistentním obalem tak, aby dosáhla tenkého střeva. Produkují se proto jako potahované tablety

# Omeprazol STADA



## ZASAHUJE NEŽÁDOUCÍ OHNISKA

- Inhibitor protonové pumpy, který blokuje tvorbu žaludeční kyseliny
- K léčbě a prevenci relapsu žaludečních a duodenálních vředů a refluxní ezofagitidy
- Lze používat do kombinace s NSA jako prevenci a léčbu žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSA
- Ve formě enterosolventních tvrdých tobolek



### Zkrácená informace o přípravku: Omeprazol Stada 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

**Indikační skupina:** inhibitory protonové pumpy. **Složení:** Jedna tableta obsahuje omeprazol 20 mg. **Indikace:** Dospělí: k léčbě duodenálních vředů, prevenci relapsu duodenálních vředů, léčbě žaludečních vředů, prevenci relapsu žaludečních vředů, eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky, léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID, prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů, léčbě refluxní ezofagitidy, dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou, léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu, léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu. Pediatrická populace: Děti starší než 1 rok a ≥ 10 kg: léčba refluxní ezofagitidy, symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu. Děti starší než 4 roky a dospívající: léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori* v kombinaci s antibiotiky. **Dávkování a způsob užívání:** Dospělí: doporučená denní dávka je obvykle 20 mg jednou denně. Děti: obvykle 10–20 mg. Podrobné dávkování viz SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Omeprazol se nesmí podávat současně s nelfinavirem. **Interakce:** např.: léčivé látky s absorpcí závislou na pH, nelfinavir, atazanavir, digoxin, klopidoogrel aj. Pro více informací viz SPC. **Hlavní nežádoucí účinky:** bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni). **Upozornění:** V přítomnosti alarmujících symptomů, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna, při podezření na žaludeční vřed je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmiřňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení diagnózy. Nezbytné souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy vyžaduje opatrnost a pečlivé klinické monitorování, dávka 20 mg se nesmí překročit. Některé děti s chronickými chorobami mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ale dlouhodobá léčba se nedoporučuje. Omeprazol inhibuje CYP2C19. **Těhotenství a kojení:** Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství, je vylučován do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojení při užívání doporučených dávek. **Balení na trhu:** 30 a 100 tobolek. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 10.3.2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 611 18 Bad Vilbel, Německo. **Registrační číslo:** 09/440/09-C

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku.

nebo želatinové kapsle. Mechanismus účinku PPI spočívá v kovalentní vazbě na H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázu, čímž dojde k její úplné blokádě. Syntéza nového enzymu buňce zabere až 46 hodin. Léky s takto robustním mechanismem suprese sekrece bazí mají své limity ve farmakokinetické rovině, ty vysvětlují nedostatečný klinický účinek u některých nemocných. PPI může blokovat H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázu pouze v případě, že je tato pumpa exprimována na luminální membráně buňky. K tomu dochází až na základě stimulace potravou. Nikdy nedochází k expresi všech H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPáz na membráně pól buňky, ve skutečnosti jich buňka „vystavuje“ asi 2/3. Dalším úskalím je velmi krátký poločas účinku léků, který se pohybuje mezi 0,5 až 1 hodinou u omeprazolu, nejvýše však dosahuje 2 hodin (rabeprazol, pantoprazol). A nakonec i čas, ve kterém léčivo dosahuje maximálních plazmatických koncentrací, je také variabilní, u omeprazolu je 0,5 až 3,5 hodiny, u pantoprazolu 2–3 hodiny, u rabeprazolu 2–5 hodin. Z toho vyplývá náročnost načasování užití léku před prvním denním jídlem a podává vysvětlení pro případný nedostatečný efekt. To také vysvětluje, proč je vhodné nemocnému s nedostatečným efektem léku doporučit delší odstup jídla od užití léku, namísto tradiční půlhodiny až 1 hodinu. S tímto však lze pracovat pouze u symptomatických nemocných, kteří jsou motivováni odkládat takto dlouho první denní jídlo. Další strategií, jak čelit těmto úskalím, je navýšit dávkování léku na 2x denně, eventuálně změnit lék za jiný ze skupiny PPI (1).

Dle některých studií na zvířatech i lidech je patrné, že blokáda H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy kovalentní vazbou PPI není ireverzibilní. Obnovení sekrece kyseliny chlorovodíkové bylo u lidí pozorováno po efektivní léčbě omeprazolem již po 24 hodinách. Pouze u pantoprazolu se tato doba pohybuje až v délce odpovídající syntéze nových enzymů (46 hodin) (2).

Všechny PPI jsou v játrech více či méně metabolizovány cytochromem P450 2C19, viz tabulka 1. Metabolická aktivita jedinců pro CYP2C19 je zásadní pro efektivitu léčby PPI. V kavkazské populaci je asi 3 % pomalých metabolizátorů, kdežto ultrarychlých a rychlých metabolizátorů je v populaci 32 %. Medián intragastrického pH je u těchto rychlých metabolizátorů při užití PPI 3–4, u osob se střední úrovní metabolismu 4–5 a u pomalých metabolizátorů 6. Menší vliv variant v CYP2C19 v populaci byl pozorován u esomeprazolu a rabeprazolu. U omeprazolu a esomeprazolu je pozorována inhibice CYP2C19 v čase, což vede k navýšování plazmatických hladin a prodlužování biologického poločasu (3).

Stran interakce s jinými léky je omeprazol nejvíce rizikový, typická interakce nastává s klopido-grelem, u nějž dochází ke snížení efektu, naopak pantoprazol se jeví stran interakcí s jinými léky jako

nejbezpečnější. Nicméně na toto téma proběhla jedna randomizovaná zaslepená studie, která prokázala dobrý gastroprotektivní efekt omeprazolu, aniž by byl pozorován zvýšený výskyt trombotických příhod (4).

## Indikace

Snížení gastrického pH má přínos při prevenci a léčbě peptického vředu spolu s jeho hlavní komplikací – krvácením, při eradikaci *Helicobacter pylori*, při léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu, při léčbě gastroezofageální refluxní choroby včetně Barrettova jícnu a v případě funkční dyspepsie spojené s hyperaciditou.

Výčet terapeutických indikací popsaný v SPC (Souhrn údajů o léčivém přípravku) se pro jednotlivá léčiva ze skupiny PPI liší. Nejužší jsou pro pantoprazol a rabeprazol, které lze použít dle SPC při léčbě vředové choroby gastroduodena, erozivní refluxní ezofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu. Omeprazol, esomeprazol a lansoprazol lze nadto indikovat při prevenci vředové choroby gastroduodena u rizikové populace, prevenci vzniku peptického vředu v souvislosti s užitím nesteroidních antirevmatik (NSAID) a při léčbě refluxní choroby gastroduodenální bez refluxní ezofagitidy. Ostatní použití těchto léků je třeba vnímat jako „off-label“, tedy i například v situaci, kdy lék podáváme při léčbě funkční dyspepsie. PPI v léčbě eosinofilní ezofagitidy či chronické pankreatitidy s pankreatickou substitucí jsou specifické indikace, které nebudou v tomto textu blíže komentovány.

Indikace léčby PPI je v případě léčby vředové choroby gastroduodena podložena silnými argumenty. Metaanalýza 30 dvojité zaslepených randomizovaných zkoušek prokázala o 15 % lepší zhojení ulcerace žaludku či duodena při použití omeprazolu v porovnání s cimetidinem či ranitidinem ( $p < 0,001$ ) po 2 týdnech léčby (5). V případě krvácení do horní části trávicího traktu je doporučeno podání vysoké dávky PPI intravenózně, ve studiích bylo prokázáno, že tento režim vede k nižšímu výskytu krvácení či stigmat krvácení při endoskopii (Forrest I a IIA a IIB). Popsané dávkování tedy vede k menší potřebě endoskopické léčby. Studie však neprokázaly nižší četnost úmrtí v souvislosti s krvácením, méně recidiv krvácení či menší potřebu chirurgického řešení krvácení (6). Délka léčby ulcerace pomocí PPI závisí na charakteristice ulcerace (velikost, komplikace, etiologie...) a je určena gastroenterologem. Léčba obvykle trvá 1–3 měsíce.

Jednou z nejčastějších a zároveň nejproblematictějších indikací léčby PPI zůstává takzvaná gastroprotektce, tedy prevence vzniku vředu a recidivy vředu v souvislosti s rizikovými situacemi (7). Různá

**Tab. 1.** Farmakokinetické vlastnosti PPI

|                                                            | Omeprazol | Esomeprazol | Lansoprazol | Pantoprazol       | Rabeprazol                                  |
|------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------------|---------------------------------------------|
| <b>Biologická dostupnost, %</b>                            | 30–40     | 64–90       | 80–85       | 77                | 52                                          |
| <b>Čas dosažení maximální plazmatické hladiny (hodiny)</b> | 0,5–3,5   | 1,5         | 1,7         | 2–3               | 2–5                                         |
| <b>Vazba na proteiny, %</b>                                | 95        | 97          | 97          | 98                | 96,3                                        |
| <b>Biologický poločas, hodiny</b>                          | 0,5–1     | 1–1,5       | 1,6         | 1–1,9             | 1–2                                         |
| <b>Primární exkrece</b>                                    | Játra     | Játra       | Játra       | Játra             | Játra                                       |
| <b>Metabolismus v játrech</b>                              | CYP2C19   | CYP2C19     | CYP2C19     | CYP2C19<br>CYP3A4 | Neenzymatická clearance (malý vliv CYP2C19) |

doporučení navrhuji užití PPI jako prevenci vředové choroby v těchto případech:

- nemocní užívající 2 a více antitrombotik (8),
- nemocní užívající kyselinu acetylosalicilovou (ASA) s antikoagulantem (9),
- nemocní užívající duální antiagregační léčbu (10),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě vyžadující léčbu NSAID (11, 12),
- nemocní užívající NSAID, kteří mají střední nebo vysoké riziko krvácení (anamnéza ulcerace, věk vyšší než 65 let, vysoké dávky NSAID, kombinace s ASA, kortikoterapií, antikoagulací) (13),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě nebo nemocní s vícečetnými rizikovými faktory pro krvácení do trávicí trubice (vysoký věk, antikoagulační terapie, kortikoterapie, terapie NSAID vč. ASA, infekce *H. pylori*), kteří vyžadují antitrombotickou léčbu (14).

Tato pravidla lze zjednodušit a empiricky vyjádřit pomocí akronymu TUNA2, který se k tomu začal používat:

- Thienopyridiny
- Ulcerace
- NSAID
- Aspirin
- Antikoagulace

Pokud nemocný splňuje 2 a více rizikových faktorů, prevence vzniku ulcerace pomocí PPI je indikována.

Tato doporučení jsou založena na slabých důkazech a spíše odrážejí názor expertů.

Pro úspěšnou eradikaci *Helicobacter pylori* (H. p.) je PPI zásadní. Kvalitní studie prokázaly, že použití PPI dosahuje vyšší míry eradikace H. p. oproti H2 blokátorům. To se přisuzuje zlepšení dostupnosti acidolabilních antibiotik a potencionálně i inhibičnímu efektu na množení bakterie (1). Diskuze se vede o dávce PPI, která má být užita. Teoreticky platí, že při vyšším pH žaludku se dosahuje vyšší míry eradikace *H. pylori*. Některé studie, které porovnávaly léčbu esomeprazolem 20 mg 2x denně vs. esomeprazol 40 mg 2x denně prokazují, že vysokodávkové schéma může mít kladný efekt na eradikaci H. p. (15, 16). Studie z evropského registru eradikace *H. pylori* (HpEurReg) ukazují zvyšování dávky PPI v užívaných schématech v některých částech Evropy (17).

## Gastroezofageální choroba jícnu

PPI při léčbě refluxní ezofagitidy jsou efektivnější než H2 blokátory, ev. než kombinace H2 blokátoru s prokinetikem (26 RCT v součtu zahrnující 4032 nemocných, poměr šancí – RR 0,51, 95% konfidenční interval CI 0,44–0,59). H2 blokátor je nicméně v porovnání s placebem také efektivní (10 RCT, 1241 nemocných, RR 0,74, 95% CI = 0,66–0,84) (18). PPI jsou také efektivní pro udržení zhojené refluxní ezofagitidy v terénu trvalého refluxu. Ve studii zkoumající endoskopický relaps onemocnění po iniciálním залечení omeprazolem (40 mg/den) následovaným udržovací léčbou ranitidin udržel remisi během 1 roku u 49 % nemocných, kdežto omeprazol u 80 % nemocných,  $p = 0,003$  (19). V případě neerozivní refluxní choroby je efektivita PPI nižší z řady důvodů (vliv dysmotility

horní části trávicí trubice, duodeno-gastro-ezofageální reflux, viscerální hypersenzitivita). PPI vs. placebo jsou efektivní s  $RR = 0,71, 0,65–0,78$ , H2 blokátory vs. placebo mají taktéž pozitivní efekt s  $RR = 0,78, 0,62–0,97$ .

## Funkční dyspepsie

Funkční dyspepsie představují různé symptomy spojené s horní částí trávicí trubice (jako jsou pocity plnosti, nechutenství, tlaku po jídle či bolestivosti v epigastriu) s negativním endoskopickým nálezem, které se nepodaří vysvětlit jinak, během 6 měsíců vyšetřování. Tyto potíže jsou častým důvodem návštěvy gastroenterologa, praktického lékaře či internisty. Již randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie z roku 1998 prokázala, že omeprazol přinese úplnou úlevu od obtíží při funkční dyspepsii signifikantně častěji než placebo (38 % vs. 28 %,  $p = 0,002$ ) (20). PPI lze tedy u nemocných s funkční dyspepsií v terapii zvažovat, minimálně je však potřeba mít na mysli, že jde o „off-label“ použití. Dále je vhodné zvážit užití H2 blokátoru, který má pro toto použití indikaci v SPC. U nemocných, kterým PPI nepřinese žádnou úlevu od obtíží typu funkční dyspepsie, je jejich další preskripce zbytečná, protože se jedná v tomto případě o symptomatickou terapii. Léčit funkční dyspepsii pomocí PPI doporučuje Britská společnost pro gastroenterologii s upřesněním, že onemocnění nereaguje na podávání vyšších dávek léků, je tedy doporučeno užívat nízké dávky (21).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde doporučuje tyto indikace spolu s časovým faktorem – viz tabulka 2.

## Nežádoucí účinky

V posledních dekádách se hromadí varovné informace ohledně nevhodného nadužívání PPI. Ty vycházejí jednak z velmi četného používání PPI a jednak z četných zpráv o nežádoucích účincích. Dle populačních studií tyto léky používá v některých zemích 7–15 % všech obyvatel, v případě lidí starších 70 let to může být i 40 % (22). Situaci v České republice můžeme ilustrovat na datech z NZIS (Národní zdravotnický informační systém), dle kterých se množství předepsaných PPI za posledních 15 let zdvojnásobilo a v roce 2022 dosáhlo více než 300 milionů průměrných denních udržovacích dávek PPI, což v přepočtu odpovídá 8 % populace užívajících PPI vč. dětí. Jde o veřejná data, která nebyla publikována v recenzované vědecké studii. Práce brněnských autorů z roku 2020 na datech do roku 2018 ukazuje obdobná data (23). Nadto, z analýzy dat ze zdravotních záznamů ze Spojených států z let 2002–2009 nebyla u 62 % všech ambulantních pacientů užívajících PPI zjevná diagnóza indikující užití PPI ani obtíže vyžadující PPI ani riziková ko-medikace vyžadující PPI.

Bezpečnostní profil PPI se zpočátku jevil velmi dobře a i nyní již známé nežádoucí účinky užívání PPI jsou relativně málo časté. Avšak v situaci, kdy tyto léky užívá okolo 10 % populace, přičemž u značné části těchto nemocných lze dávku léku snížit nebo jej zcela vysadit, postihují v absolutních hodnotách zbytečně mnoho nemocných.

## Riziko osteoporózy a patologických fraktur

Riziko fraktur je způsobeno indukovanou hypochlorhydrií, která vede ke zvýšení osteoklastické aktivity, dále může docházet k ovlivnění

**Tab. 2.** Indikace inhibitorů protonové pumpy

| Indikace léčby PPI                                              | Klinické situace                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jednoznačně indikované k dlouhodobé léčbě (&gt; 8 týdnů)</b> | Barrettův jícen<br>Klinicky významná refluxní ezofagitida (LA klasifikace C/D)<br>Stenóza jícnu při refluxní chorobě jícnu<br>Zollinger-Ellisonův syndrom<br>Eosinofilní ezofagitida<br>Gastroprotektce u nemocných užívajících ASA nebo NSAID<br>Prevence progresu idiopatické plicní fibrózy                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Podmíněně indikované k dlouhodobé léčbě</b>                  | Neerozivní refluxní choroba jícnu reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI<br>Funkční dyspepsie reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI<br>Symptomy horních dýchacích cest a laryngu způsobené refluxem reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI<br>Refrakterní steatorea u nemocných s chronickou pankreatitidou a pankreatickou insuficiencí při substituci pankreatickými enzymy<br>Sekundární prevence žaludečního a dvanáctníkového vředu u nemocných bez protideštičkové léčby |
| <b>Nejsou indikované k dlouhodobé léčbě</b>                     | Neerozivní refluxní choroba jícnu bez dlouhodobě trvající reakce na vysokou dávku PPI<br>Funkční dyspepsie bez dlouhodobě trvající reakce na PPI<br>Léčba kortikoidy při absenci léčby ASA nebo NSAID<br>Prevence re-krvácení do trávicího traktu z jiných příčin než: vředová choroba včetně erozí žaludku a duodena, erozivní ezofagitida                                                                                                                                                                         |
| <b>Jednoznačně indikované k akutní léčbě (&lt; 8 týdnů)</b>     | Eradikace <i>Helicobacter pylori</i><br>Prevence stresového vředu u nemocných na jednotce intenzivní péče s rizikovými faktory<br>Nedošetřená refluxní choroba jícnu / dyspepsie<br>Léčba vředu žaludku či duodena vyvolané NSAID                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Podmíněně indikované k akutní léčbě</b>                      | Úvodní léčba nebo léčba v případě obtíží u neerozivní refluxní choroby jícnu<br>Úvodní léčba funkční dyspepsie<br>Nedošetřená dyspepsie<br>Prevence vředu po skleroterapii či ligaci jícnových varixů<br>Prevence re-krvácení z lacerací při Mallory-Weissově syndromu                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Není indikace podání PPI</b>                                 | Empirická léčba laryngo-faryngeálních obtíží<br>Akutní neurčená břišní bolest<br>Akutní nauzea a zvracení u nějž se nepředpokládá souvislost s refluxní chorobou jícnu či ezofagitidou<br>Jakékoliv izolované příznaky z dolního trávicího traktu                                                                                                                                                                                                                                                                   |

příštích tělísek s jejich hyperplazií a nakonec může být poškozena solubilizace vápníku, která vede k malabsorbci. Rozsáhlá studie případů a kontrol (case control study) z Koreji analyzovala 2 388 137 pacientů starších 50 let, kdy byly porovnávány uživatelé PPI s nemocnými užívajícími H<sub>2</sub> blokátory. Celkem bylo zjištěno 78 465 osteoporotických fraktur (3,3 %). U nemocných, kteří PPI užívali déle než 1 rok, byl poměr šancí výskytu komplikace (odds ratio, OR) 1,42, CI 95% 1,32–1,52 (24). Další obdobné studie ukazují, že riziko fraktury roste s dobou užívání PPI, naopak je nízké u mladých nemocných. U krátkodobé léčby (do 26 týdnů) nebyl v randomizované studii prokázán vliv na kostní metabolismus (25).

### Akutní a chronické poškození ledvin

Na vzniku poškození ledvin se PPI spolupodílí indukci akutní intersticiální nefritidy (AIN). Při dlouhodobém působení tento typ poškození vede k chronické intersticiální fibróze. Tři studie ukazují na spojitost mezi užíváním PPI a akutním renálním poškozením. V jedné bylo nalezeno v záznamech pojišťovny 854 případů akutního renálního poškození, které byly srovnány s 3 289 kontrolami. Preskripce PPI 90 dní před výskytem renálního poškození byla spojena s mírou rizika OR 1,72; 95% CI, 1,27–2,32; P < 0,001 (26). Ve studii případů a kontrol z Nového Zélandu bylo srovnáváno 46 nemocných s prokázanou AIN s 460 kontrolami a užití PPI mělo riziko vyjádřené poměrem šancí výskytu OR 5,16; 95% CI, 2,21–12,05; P < 0,001 (27). Kanadská populační studie sledovala 290 592 uživatelů PPI starších 66 let a spojila je se stejným počtem kontrol a pátrala ve 120 denním intervalu od zahájení léčby PPI po hospitalizaci pro akutní renální poškození s výsledkem 13,49 vs. 5,46 na 1000 pacientů-roků (HR, 2,52;

95% CI, 2,27–2,79) v neprospěch PPI (27). Chronické renální poškození je popisováno například ve studii případů a kontrol z USA, kde bylo 4 711 případů spojeno s 18 023 kontrolami a poměr šancí výskytu OR byl 1,1, 95% CI 1,05–1,16 (28). Prospektivní studie sledující 10 482 nemocných po dobu téměř 14 let odhalila, že 322 uživatelů PPI mělo vyšší riziko vzniku chronického renálního poškození (OR 1,45, 95% CI 1,11–1,9). Ze studie plyne 10leté riziko chronického renálního poškození u uživatelů PPI 11,8 % vs. 8,5 % u nemocných bez PPI, absolutní rozdíl rizik jsou tedy 3,3 procentní body. Riziko bylo závislé na užívané dávce (29).

### Gastrointestinální infekce

Absence kyseliny chlorovodíkové v žaludku může vést k bakteriálnímu přerůstání v tenkém střevě a zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, zejména klostridiové kolitidy. To mimo jiné prokázala randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která zařadila 17 598 nemocných užívajících pantoprazol 40 mg denně a sledovala je 3 roky. Poměr šancí na získání klostridiové kolitidy byl OR 1,33, 95% CI 1,01–1,75. Na každých 301 pacientů vystavených léčbě PPI tak vzniká jeden případ klostridiové kolitidy (30).

### Deficit mikronutrientů

Některé studie poukazují na možný deficit vitamínu B12 a hypomagnesemii při dlouhodobém užívání PPI (25).

Na jedné straně jsou publikované práce poukazující na možné nežádoucí účinky PPI studie nižší kvalitativní kategorie, neschopné prokázat kauzalitu. Na straně druhé jde o nežádoucí účinky mnohdy

s významným dopadem na zdraví nemocných. S ohledem na množství užívaných PPI napříč populací by měly být možné nežádoucí účinky brány v potaz a podtrhují tak význam správné farmakoterapeutické praxe. Jsou důvodem, proč by měl každý lékař/lékařka zajistit, aby jeho nemocní dostávali PPI pouze při jasné indikaci, pouze po jasné definované dobu do dosažení cíle léčby (např. vymizení peptických obtíží). U nemocných, kteří dostávají PPI z preventivních důvodů, je nutné používat nejnížší možnou dávku. U chronických uživatelů PPI by měly být zvažovány pravidelné densitometrie u starších nemocných, kontroly renálních funkcí, případně měření hladin mikronutrientů. H2 blokátory (famotidin) se jeví z hlediska nežádoucích účinků jako bezpečnější, proto je vhodné zvážit záměnu PPI za ně (např. u funkční dyspepsie, refluxní choroby jícnu, gastroprotektce).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde navrhuje tyto postupy:

1. U všech nemocných užívajících PPI by měl (praktický) lékař/lékařka pravidelně přehodnocovat platnost indikace PPI.
2. U všech nemocných bez jasné indikace k užívání PPI by měl být proveden pokus o vysazení léku.
3. U většiny nemocných užívajících PPI 2x denně by mělo být zváženo snížení dávkování na 1x denně.
4. Vysazování PPI by nemělo být zvažováno u nemocných s komplikovanou gastroezofageální refluxní chorobou (závažná erozivní ezofagitida, ulcerace, stenóza), Barrettovým jícnem, eozinofilní ezofagitidou nebo idiopatickou plicní fibrózou.
5. Riziko krvácení v horní části GIT by mělo být u uživatelů PPI před jejich případným vysazením posuzováno individuálně. U nemocných

s vysokým rizikem krvácení z horního GIT by nemělo být uvažováno o vysazení PPI.

6. Nemocní, kteří přerušují dlouhodobou léčbu PPI, by měli být informováni o možném vzniku dočasného zhoršení symptomů vznikajících vlivem hypersekrece kyseliny chlorovodíkové (rebound fenomén).
7. Při vysazování PPI lze zvolit náhlé úplné vysazení léku i postupné snižování dávky.
8. Rozhodnutí vysadit PPI by mělo být založeno výhradně na absenci indikace pro užívání PPI, a nikoli na základě obav ze vzniku nežádoucích účinků. Přítomnost nežádoucích účinků nebo jejich historie u aktuálního uživatele PPI není nezávislým důvodem pro vysazení PPI. Podobně by přítomnost základních rizikových faktorů pro rozvoj nežádoucích účinků spojených s užíváním PPI neměla být nezávislým důvodem pro vysazení PPI (22).

## Závěr

Inhibitory protonové pumpy jsou léky s dosud nejlepším účinkem na potlačení produkce žaludeční kyseliny. Používají se zejména k léčbě vředové choroby gastroduodena, refluxní esofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu – v těchto indikacích mají lepší výsledky v porovnání s jinými léky. Velmi dobrá efektivita a zdánlivá neškodnost těchto léků vedla k jejich velmi širokému využívání. Nicméně používání PPI s sebou potenciálně nese závažné nežádoucí účinky, mezi které patří klostridiová kolitida, osteoporóza, akutní i chronické renální postižení a malabsorpce vitamínu B12 a magnesia. I vzhledem k těmto možným nežádoucím účinkům by měla být každá indikace preskripce PPI, i ta započatá v minulosti, řádně přehodnocena.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
2. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
3. El Roubi N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-60.
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
5. Eriksson S, Långström G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(5):467-75.
6. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2010 [cited 2023 Dec 15];2010(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769021/>
7. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(9):1159-72.
8. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-58.
9. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101-13.
12. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805-22.
13. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38.
14. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33.
15. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
16. Sheu B-S, Kao A-W, Cheng H-C, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):283-8.
17. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
18. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD003244.
19. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A Comparison of Five Maintenance Therapies for Reflux Esophagitis. *N Engl J Med*. 1995;333(17):1106-10.

20. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(11):1055-65.
21. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723.
22. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1334-42.
23. Kroupa R, Katinova I, Pavlik T, et al. Incidence trends of esophageal cancer in the Czech Republic by histological subtype and stage and prescription rate of acid suppressing drugs. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101853.
24. Park J-H, Lee J, Yu S-Y, et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):407.
25. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the asso-

- ciated risks and benefits of long-term use. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2023;80(8):487-94.
26. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):150.
27. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *Can Med Assoc Open Access J.* 2015;3(2):E166-71.
28. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):112.
29. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46.
30. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-691.e2.

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



Při **on-line** vzdělávání jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek  
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevěnujeme se jen práci.  
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech  
jsme vydali **16 523  
odborných článků**



[www.solen.cz](http://www.solen.cz)

**25** let s vámi  
SOLEN MEDICAL EDUCATION

# Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD – aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti

Václav Šmíd<sup>1</sup>, Karel Dvořák<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) představuje spolu s alkoholovou chorobou jater nejčastější chronická onemocnění jater české populace. Obě jednotky mohou nabývat v závislosti na pokročilosti onemocnění celé spektrum klinických obrazů od prosté steatózy až po cirhózu jater s jejími závažnými komplikacemi – zejména portální hypertenzí a hepatocelulárním karcinomem. S rostoucí prevalencí diabetu mellitu 2. typu a obezity vzrůstá význam zejména první výše jmenované choroby, o jejíž diagnostice a léčbě pojednává tento článek. Současně si autoři dovoluují čtenáře upozornit na komplexní změnu nomenklatury jaterních onemocnění, která klade mnohem větší důraz na kardiometabolická rizika s nimi spojená. Současně bylo reflektováno přání pacientů ve vztahu k vynechání stigmatizujících pojmů „(ne)alkoholová“ a „tuková“ v názvu onemocnění. Jako zastřešující termín byl zvolen název steatotické jaterní onemocnění (SLD; steatotic liver disease), který zahrnuje různé etiologie steatózy. Původní NAFLD se nyní nazývá MASLD (z angl. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), tedy jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. MASLD zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl proto zachován. Preferovaný název je nyní MASH – steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (z angl. Metabolic-Associated SteatoHepatitis).

**Klíčová slova:** jaterní cirhóza, jaterní fibróza, jaterní steatóza, MASLD, metabolický syndrom, steatohepatitida.

## The liver manifestation of metabolic syndrome is now called MASLD – an up-to-date view of the most common liver disease today

Non-alcoholic fatty liver disease together with alcohol-related liver disease represent the most common chronic liver diseases in the Czech population. Both could – according to their severity – manifest as a whole spectrum of clinical pictures from simple steatosis to cirrhosis with its serious complications, especially portal hypertension and hepatocellular carcinoma. Due to increasing prevalence of diabetes mellitus type 2 and obesity, the first disease mentioned above gains importance and this article is discussing its diagnosis and treatment options. At the same time, the authors take the liberty of drawing the reader's attention to a significant change in the nomenclature of liver diseases placing much greater emphasis on the associated cardiometabolic risks. At the same time, the wishes of the patients were reflected and stigmatizing terms „non-alcoholic“ and „fatty“ were omitted. The name steatotic liver disease (SLD), which affects various etiologies of steatosis, was chosen as an umbrella term. The original NAFLD is now called MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), i.e. liver steatosis associated with metabolic dysfunction. MASLD includes patients who have hepatic steatosis, one of the five cardiometabolic risk factors and drink minimal amounts of alcohol. The term steatohepatitis is still considered an important pathophysiological concept and has therefore been retained. The preferred name is now MASH – Metabolic-Associated SteatoHepatitis.

**Key words:** liver cirrhosis, liver fibrosis, liver steatosis, MASLD, metabolic syndrome, steatohepatitis.

## Úvod

### Změna nomenklatury jaterních onemocnění

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) je nejčastější onemocnění jater současnosti. Jeho prevalence ve vyspělých zemích již v některých oblastech přesáhla 35 % (1) a odhaduje se, že v roce 2035 bude atakovat 50 % (2). NAFLD může nabývat několika stadií: jaterní steatóza, steatohepatitida +/- jaterní fibróza a v neposlední řadě jaterní cirhóza a její komplikace spojené zejména s portální hypertenzí a jaterní insuficiencí. Vzhledem k úzkému vztahu NAFLD s civilizačními chorobami byla v posledních letech hojně diskutována změna názvu tohoto onemocnění. Výsledkem je přijetí komplexní změny nomenklatury onemocnění jater v rámci tzv. Delphi panelu z června loňského roku (3). Pojmy „(ne)alkoholový“ a „tukový“ v názvu považovalo za stigmatizující 61, resp. 66 % respondentů. Název steatotické jaterní onemocnění (SLD) byl zvolen jako zastřešující termín, který zahrnuje různé etiologie steatózy. Název vybraný jako náhrada za NAFLD je MASLD (z angl. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept a byl zachován, je doporučeno užívat termín MASH (z angl. Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis). Panovala shoda na úpravě definice tak, aby zahrnovala přítomnost alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů (nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze, dyslipidemie) (Obr. 1). Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD. Současně byla definována nová kategorie mimo čistě „nealkoholové“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za

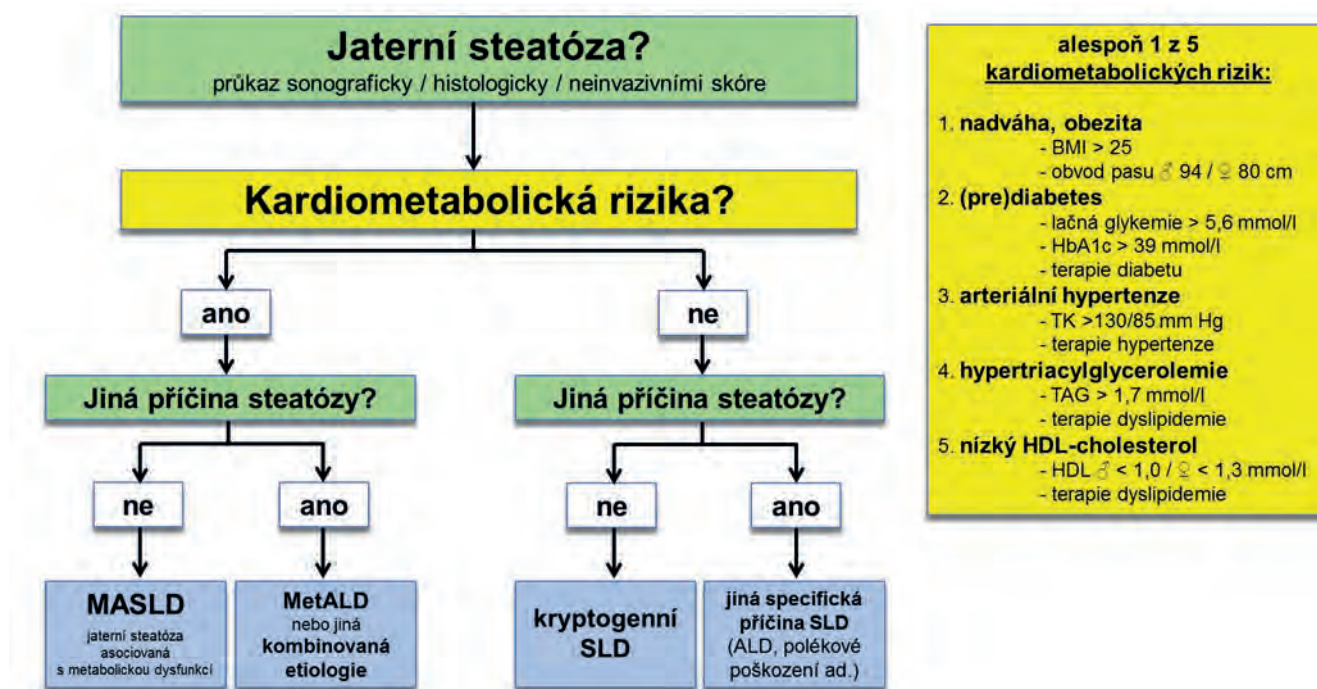
týden (140 až 350 g/týden u žen a 210 až 420 g/týden u mužů), které však nemají ryze alkoholovou chorobu jater (ALD z angl. Alcohol-related Liver Disease; více než 350 g resp. 420 g čistého lihu týdně) (Obr. 2). To i podle našeho názoru pravděpodobně lépe vystihuje reálnou klinickou situaci významné části našich pacientů.

Autoři tohoto sdělení se domnívají, že převzetí nové nomenklatury a jeho překlad do češtiny by měly odrážet jak jazykové, tak lokální vlivy z pohledu patogeneze diskutovaných onemocnění. Současně by měla být snaha názvosloví zjednodušovat, aby jej mohli snáze přijmout lékaři jiných odborností a také pacienti, kterým by mělo být srozumitelné. Proto budou v textu dále užívány zkratky SLD a MASLD, kdy za jejich nejvhodnější překlad považujeme pojmy jaterní steatóza a jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí. Dle našeho názoru je v běžné praxi obtížné u pacientů s jaterním onemocněním zcela exaktně a spolehlivě kalkulovat konzumaci alkoholu v řádu desítek gramů, tedy stanovit přesnou hranici, kdy lze alkohol považovat za hlavní faktor vzniku jaterního onemocnění. Jakákoli konzumace alkoholu nad 200 g týdně (cca 2 piva/1,5 sklenice vína denně) je prokazatelně škodlivá a zásadní měrou se podílí na vývoji jaterního onemocnění. Pacienty konzumující větší množství alkoholu bychom tudíž měli motivovat k abstinenci. Je třeba také zdůraznit, že škodlivé působení alkoholu na játra je velmi individuální a účinky jsou modifikovány řadou faktorů (včetně genetické predispozice).

### MASLD je komplexní onemocnění s řadou komorbidit

Nadváha a obezita v evropském regionu dosáhly epidemických rozměrů a postihují téměř 60 % dospělých, až třetinu školou povinných

Obr. 1. Kardiometabolická kritéria při hodnocení MASLD



Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz jaterní steatózy a alespoň jednoho z pěti kardiometabolických rizikových faktorů: nadváha/obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze a/nebo dyslipidemie. Osoby bez metabolických rizik a bez známé příčiny steatózy jsou považovány za osoby s kryptogenní SLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

**Obr. 2.** Nová klasifikace jaterních chorob se zaměřením na steatotické jaterní onemocnění (Steatotic Liver Disease; SLD)

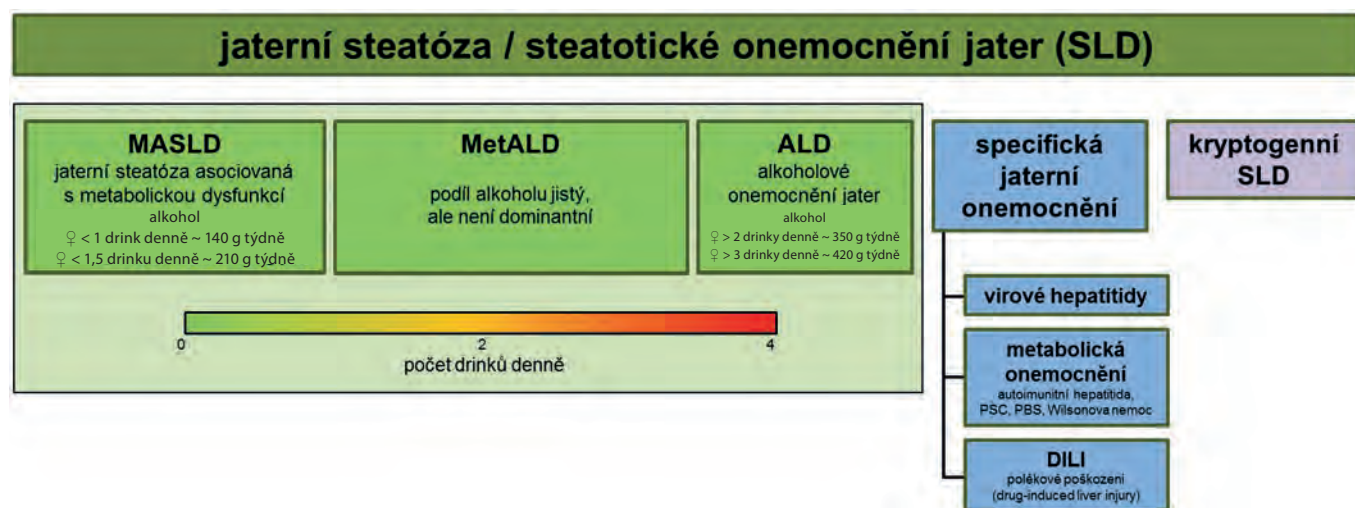


Schéma nové klasifikace jaterních chorob definuje steatotické jaterní onemocnění (SLD), které má mnoho potenciálních etiologií. Nejčastější příčinu SLD představuje MASLD, jež je kromě přítomnosti jaterní steatózy asociována vždy alespoň s jedním kardiometabolickým rizikem, a alkoholová choroba jater (ALD). Současně byla definována nová kategorie mimo ryze „nealkoholovou“ MASLD, nazvaná MetALD. Ta zahrnuje osoby konzumující větší množství alkoholu za týden, které ale nemají čisté ALD. Nová klasifikace také zohledňuje situace, kdy může koexistovat více etiologií steatózy, např. MASLD + autoimunitní hepatitida, nebo virová hepatitida. ALD – alkoholové jaterní onemocnění; MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí; SLD – steatotické onemocnění jater/jaterní steatóza

dětí a cca 8 % dětí mladších 5 let (4). Staly se tak hlavními determinanty nemoci a úmrtnosti v Evropě. Prevalence MASLD mezi pacienty s nadváhou a obezitou dosahuje téměř 80 % a MASH (potenciálně progresivní formy) cca 30 %. Pacienti s MASLD mají 2–5× vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu (DM2). Vztah je však obousměrný – stejně tak pacienti s DM2 mají signifikantně vyšší riziko vzniku a progresu MASLD, kdy cca 70 % diabetiků v EU má některý ze stupňů MASLD. Prevalence MASH mezi diabetiky se pohybuje mezi 20–37 procenty. V jaterní biopsii jedinců s DM2 a MASLD má pokročilou fibrózu cca 17 % z nich (5), to platí i v české populaci (6). U pacientů s MASLD se významně častěji vyvíjí inzulinová rezistence, dyslipidemie, arteriální hypertenze a další kardiovaskulární onemocnění (arytmie, infarkt myokardu ad.), chronické onemocnění ledvin, syndrom spánkové apnoe, psychiatrické poruchy či sexuální dysfunkce (7, 8). Nezanedbatelné je také zvýšené riziko onkologických onemocnění včetně hepatocelulárního karcinomu (HCC). Ten u MASLD velmi často vzniká v necirhotickém terénu (až 39 % případů) a ve srovnání s ALD (HCC v necirhotickém

terénu pouhých 9 %) tak prakticky uniká možnostem surveillance, resp. časného zachytu (9, 10).

## Diagnostika

Diagnostika MASLD zahrnuje kombinaci hodnocení anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních parametrů, zobrazovacích metod a specifických nástrojů pro hodnocení steatózy a především jaterní fibrózy. Základním předpokladem je také vyloučení ostatních jaterních chorob. Pro posouzení rizikových faktorů spojených s MASLD je nezbytný pečlivý odběr anamnézy. U pacientů je potřeba zhodnotit konzumaci alkoholu, stravovací návyky a pohybovou aktivitu, rodinnou anamnézu (onemocnění jater včetně MASH cirhózy u příbuzných) a přítomnost komorbidit, zejména těch spojených s metabolickým syndromem – inzulinové rezistence/DM2, nadváhy/obezity, dyslipidemie a arteriální hypertenze (Obr. 1).

Klinická manifestace zejména časných stádií MASLD je velmi chudá. Nemalá část pacientů, často až při cíleném dotazu, připouští tlaky v pravém podžebří. Středobodem v diagnostice MASLD je průkaz

**Tab. 1.** Vyloučení ostatních jaterních chorob

|                                             | základní test                                                                     | rozšířený test                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>virové hepatitidy</b>                    | HBsAg, anti-HCV                                                                   | PCR<br>HBV DNA<br>HCV RNA            |
| <b>přetížení Fe</b>                         | ferritin<br>saturace transferinu                                                  | genetické testování (hemochromatóza) |
| <b>autoimunitní choroby (AIH, PBC, PSC)</b> | AMA, SMA, ANA, imunoglobuliny                                                     | anti-LKM, anti-SLA, ANCA, celiakie   |
| <b>metabolické choroby</b>                  | alfa-1-antitrypsin, štítná žláza, ceruloplazmin, odpady Cu do moči                |                                      |
| <b>alkoholová choroba jater</b>             | kvantifikace konzumace alkoholu (včetně minulosti)<br>AUDIT-C dotazník (< 5 = OK) |                                      |

Nedílnou součástí diagnostiky MASLD je vyloučení přítomnosti jiné jaterní choroby, zejména alkoholové choroby jater, virových hepatitid, autoimunitní hepatitidy, cholestatických syndromů či vzácných metabolických onemocnění (Wilsonova choroba, hemochromatóza ad.).

AIH – autoimunitní hepatitida; AMA – antimitochondriální protilátky; ANA – antinukleární protilátky; ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; PBC – primární biliární cholangitida; PSC – primární sklerozující cholangitida; SLA – rozpustný jaterní antigen; SMA – protilátky proti hladkým svalům

jaterní steatózy za současného vyloučení jiné jaterní choroby (virové hepatitidy, autoimunitní choroby, cholestatické syndromy či vzácná metabolická onemocnění) (Tab. 1). Senzitivita sonografie není u mírné steatózy (cca do obsahu 10 % tuku) dostatečná a pohybuje se kolem 55 %, jsme tedy schopni detekovat pouze každého druhého pacienta s mírným stupněm steatózy. Moderní sonografické přístroje navíc umožňují určitou kvantifikaci steatózy na základě hodnocení dorzální atenuace akustického signálu. Tuto metodu také využívá tzv. CAP (z angl. Controlled Attenuation Parameter), který je součástí FibroScanu®. Téměř shodnou senzitivitu v detekci steatózy jako sonografické přístroje mají některé indexy využívající běžně dostupné laboratorní a klinické parametry (Fatty Liver Index nebo Hepatic Steatosis Index). Představují ideální screeningový nástroj například při preventivních vyšetřeních praktickými lékaři a umožňují časnou a cílenou intervenci v oblasti životního stylu ještě před rozvojem mnoha komponent metabolického syndromu. Jejich použití je bohužel limitováno vyčerpáním daných lékařů.

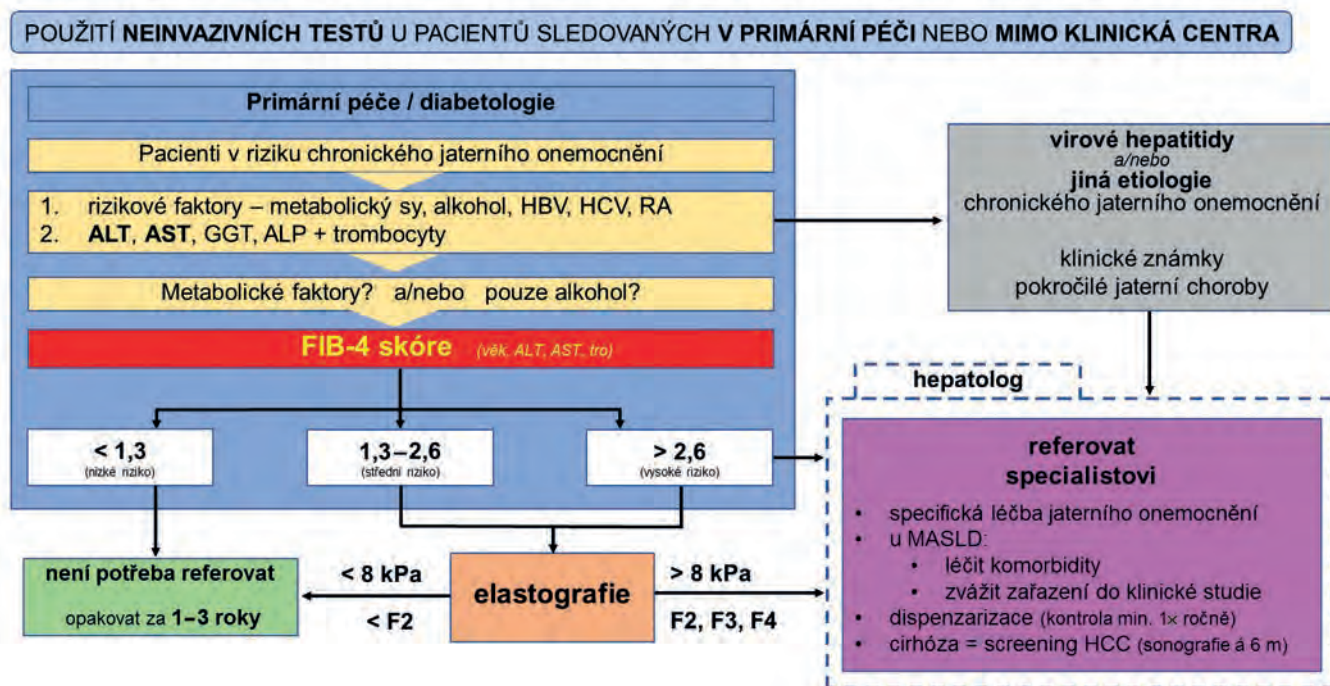
U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy vyloučit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre (věk, AST, ALT, trombocyty). Pokud je hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Podle výsledku dále pacienta dispenzarizujeme (Obrázek 3). Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi.

Kromě FIB-4 existují další skórovací systémy (NAFLD Fibrosis Score, ELF™ test a další).

Zlatým standardem v detekci a kvantifikaci jaterní steatózy jsou metody založené na magnetické rezonanci – MR spektroskopie (MRS) a MR-proton density fat fraction (MR-PDFF). Tyto metody bývají využívány zejména v klinických studiích, ačkoli potřebný software bývá běžnou součástí moderních MR přístrojů. Jaterní biopsie je jedinou modalitou umožňující diagnostiku MASH (tedy nekroinflatorních změn). V současné době ji v klinické praxi provádíme zejména v situaci diagnostických nejasností a v rámci klinických hodnocení léčiv. Rutinní využití necílené jaterní biopsie v detekci steatózy či fibrózy bylo v současnosti nahrazeno metodami neinvazivními.

Jako velmi důležitý se jeví aktivní screening kardiovaskulárních onemocnění, které představují nejčastější příčinu úmrtí osob s MASLD a prevalence těchto onemocnění je u nich oproti běžné populaci významně zvýšena (12). Nabíráme lipidový a glykemický panel, optimálně cholesterol (celkový, LDL, HDL), triacylglyceroly, lačnou glykemii a glykovaný hemoglobin (HbA1c). Screening potenciální inzulinové rezistence a diabetu je u pacientů s MASLD doporučován. Stejně tak diabetologické asociace doporučují aktivně pátrat po MASLD u pacientů s DM2 (11). Proaktivní bychom měli být také ve screeningu a prevenci onkologických onemocnění, jejichž prevalence je u pacientů s MASLD také zvýšena. Screening HCC u pacientů s MASLD není definován, vyjma pacientů s jaterní cirhózou, kteří by měli podstupovat standardní screeningový proces (ultrazvuk břicha každých 6 měsíců). Screening kolorektálního karcinomu a dalších nádorových onemocnění se řídí standardními doporučeními.

**Obr. 3.** Diagnostika pokročilé jaterní choroby v běžné praxi, resp. mimo klinická centra



U každého pacienta s jaterní steatózou musíme vždy zhodnotit přítomnost jaterní fibrózy. Většina doporučení zcela jasně uvádí, že prvním krokem je kalkulace FIB-4 skóre, které je snadno dostupné i v běžné praxi a mimo klinická centra. Pokud je jeho hodnota nízká (obvykle < 1,3), test se opakuje za 1–3 roky v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (DM2, dyslipidemie, obezita ad.). Nejlepší neinvazivní metodou kvantifikace jaterní fibrózy je jaterní elastografie. Ta má být provedena vždy, pokud je hodnota FIB-4 vyšší než 1,3. Pacienti s hodnotami FIB-4 nad 2,6, a/nebo elastograficky prokázanými pokročilejšími formami jaterní fibrózy (F2, F3) a cirhózy (F4) vždy odesíláme specialistovi – optimálně hepatologovi.

DM2 – diabetes mellitus 2. typu; FIB-4 – Fibrosis-4 Index

## Terapie

V současné době neexistuje žádný lék schválený Evropskou lékovou agenturou (EMA) či americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě MASLD. Jedním z hlavních problémů nalezení účinné farmakoterapie je velmi komplexní patogeneze onemocnění zahrnující vlivy prostředí, stravy, fyzické aktivity, složení mikrobiomu a v neposlední řadě genetické faktory. Základním mechanismem vzniku a progresu MASLD je metabolická dysfunkce a inflexibilita (zahrnující mj. dysregulaci tukové tkáně) vyplývající z výrazné nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie.

Základem léčby MASLD je komplexní změna životního stylu, jejímž cílem je rozrušení tzv. trojího negativního fenotypu chování zahrnujícího sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity a nevhodné dietní návyky. Pacienti s MASLD bychom měli vždy motivovat k přijetí zásad vyvážené a pestré stravy bohaté na zeleninu, zvýšení úrovně fyzické aktivity a udržení přiměřené tělesné hmotnosti. Ke zdravému životnímu stylu samozřejmě patří i vyhýbání se nadměrné konzumaci alkoholu, který je (mimo svoji toxicitu) také velmi denzním zdrojem energie (energetický příjem z tří desetistupňových piv je roven 100 g mléčné čokolády). Jako nejefektivnější se jeví vyloučení příjmu přidaných cukrů, fruktózy (zejména ve slazených nápojích a džusech), rafinovaných sacharidů, nasycených mastných kyselin a průmyslově zpracovaných potravin. Cílem je snížení kalorického příjmu o cca 500 kcal denně. Pacienti s MASLD velmi často přijímají také nadbytečné množství bílkovin. Doporučujeme proto vyváženou stravu bohatou na zeleninu, celozrnné výrobky, více vlákniny, ovoce a ryb. Jako nejvhodnější se jeví tzv. středomořská dieta (Obr. 4). Je však třeba pacienty poučit, co přesně toto označení znamená. Recentní průzkum mezi českými pacienty s MASLD odhalil, že nemalá část pacientů (41 %) neví, co středomořská dieta je, a cca 15 % do ní řadí primárně konzumaci pizzy (13). Pacienti s MASLD neodrazujeme od pití kávy, která dle posledních poznatků vykazuje prospěšné účinky v patogenezi MASLD (14).

Metody přerušovaného půstu (známé jako „intermittent fasting“ nebo koncentrace příjmu potravy do několikahodinového okna během

dne) se taktéž jeví jako efektivní (15). Redukce tělesné hmotnosti je nejefektivnější způsob zlepšení histopatologických známek MASLD. Pokles již o 5 % tělesné hmotnosti vede k významné redukci jaterní steatózy a částečně také nekroinflatorních změn. Za optimální se považuje snížení o 7–10 %, kterého však dosáhne a udrží jej pouze zlomek pacientů (cca 10 %) (16). Pacientovi je vždy třeba zdůraznit, že redukcí tělesné hmotnosti významně snižuje také riziko kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Neodmyslitelnou součástí změny životního stylu je dostatečná fyzická aktivita. Je důležité ji vnímat ve dvou rovinách: běžnou denní aktivitu spojenou s denním rytmem (cesta do/ze zaměstnání, pohyb v zaměstnání apod.) a na cílenou, tj. plánovanou a pravidelnou fyzickou aktivitu střední intenzity (cvičení pro zdraví). Ta by měla dosahovat ideálně 130–150 minut týdně. Při jejím výběru vždy zohledňujeme zdravotní stav pacienta a jeho preference.

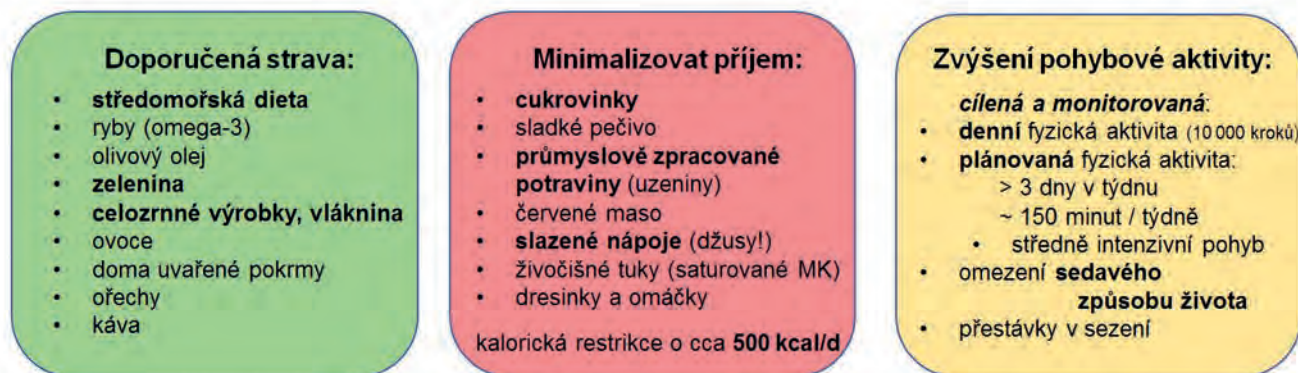
Zvýšení fyzické aktivity umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a přináší také řadu „extrahepatálních“ výhod: zlepšuje kardiorespirační zdatnost, parametry krevního tlaku, příznivě ovlivňuje inzulinovou rezistenci, snižuje množství viscerálního tuku a míru lipotoxicity, zlepšuje spánek, náladu, sebevědomí a zvyšuje svalovou sílu i objem a také kostní denzitu. Zvýšení kardiorespirační zdatnosti a svalové síly napomáhá udržet a zlepšit schopnost vykonávat každodenní činnosti a zlepšuje tak celkově kvalitu života pacientů s MASLD.

Velmi důležitou součástí změn životního stylu je také minimalizace času stráveného před obrazovkou a snaha o redukci doby sezení s jejím pravidelným a plánovaným přerušováním. Aplikovat výše uvedené postupy do praxe významně ulehčuje využití moderních technologií, zejména „chytrých“ hodinek, náramků či prstenů.

## Léčba komorbidit

U pacientů s MASLD nikdy neléčíme pouze jaterní onemocnění. Vždy aktivně pátráme po přítomnosti dalších komorbidit spjatých s metabolickým syndromem, které často akcelerují vývoj MASLD a představují pro pacienty mnohdy větší zdravotní riziko než samotná

**Obr. 4.** Doporučené postupy vedoucí ke komplexní změně životního stylu



Terapie MASLD se při neexistující kauzální farmakoterapii opírá o komplexní změnu životního stylu vedoucí k poklesu tělesné hmotnosti. Ta je ve své podstatě nejúčinnější terapií a vede také k redukci rizika kardiovaskulárních a onkologických onemocnění. Z dietních opatření můžeme doporučit tzv. středomořskou dietu, mj. vedoucí k redukci kalorického příjmu (ideálně o cca 500 kcal denně). Dostatečná pohybová aktivita je neodmyslitelnou součástí změn životního stylu, a kromě běžné denní aktivity se opírá o pravidelné a systematicky plánované cvičení v rozsahu alespoň 150 minut týdně. Nárůst fyzické aktivity přináší řadu „extrahepatálních“ výhod, umožňuje udržet pokles tělesné hmotnosti a zvyšuje kardiorespirační zdatnost. Komplexní změny životního stylu ve svém důsledku zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

MASLD – jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí

jaterní choroba. Málokterý dosud s ničím neléčený pacient s jaterní steatózou bývá skutečně zcela zdravý.

Léčba dyslipidemie by měla být zahájena co nejdříve a neměla by být přerušována. U pacientů s MASLD je užití statinů bezpečné. Je doporučeno zejména pro redukci kardiovaskulárního rizika, a to u všech stadií onemocnění včetně kompenzované jaterní cirhózy. Léčba statiny je asociována s poklesem aktivity jaterních transamináz. Navíc u pacientů s mírně až středně zvýšenými aktivitami aminotransferáz je redukce kardiovaskulárního rizika výraznější ve srovnání s jedinci s normálními jaterními testy. Použití u pacientů s dekompenzovanou cirhózou je otázné, doporučuje se pouze u pacientů s velmi rizikovým kardiologickým profilem. Po nasazení statinů často dojde k přechodnému vzestupu aktivity transamináz, který nevyžaduje přerušení léčby ani úpravu dávky. Užití fibrátů u hypertriacylglycerolemie není kontraindikováno.

Zcela zásadní je léčba diabetu. Vznik inzulinové rezistence je jedním z klíčových patofyziologických kroků vzniku MASLD a správná léčba DM2 významnou měrou oddaluje vznik MASH a jaterní fibrózy, resp. její progresi. U pacientů s MASLD by diabetolog měl vždy zvážit užití nejmodernějších preparátů, zejména agonistů glukagon-like peptidu-1 (GLP-1 RA) a gliflozinů (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2), které vedou k redukci tělesné hmotnosti (18). U pacientů s pokročilými formami MASLD (MASH a pokročilá jaterní fibróza (> F2)) bychom tyto preparáty měli použít preferenčně (19, 20). Použití glitazonů (pioglitazon) bylo doporučováno u MASH, avšak je nutné zvážit reálné riziko asociovaného nárůstu hmotnosti, které tuto léčbu může provázet. Glitazony by proto neměly být po metforminu léčbou první volby.

Metody bariatrické chirurgie účinně řeší MASLD a MASH u většiny pacientů bez cirhózy, snižují mortalitu na kardiovaskulární a onkologická onemocnění a měly by být zvažovány jako terapeutická možnost u pacientů, kteří splňují příslušná kritéria. Po vyčerpání možností moderní farmakoterapie tak představují dobrou možnost, jak lze dosáhnout dlouhodobé redukce hmotnosti. U pacientů s cirhózou je nutné důsledně zvažovat poměr rizika a přínosu v rámci multidisciplinárního týmu. Při dekompenzaci jaterní cirhózy jsou tyto metody kontraindikovány.

## Výhled do (blízké?) budoucnosti – cílená farmakoterapie MASLD

Nalezení účinné farmakoterapie je předmětem intenzivního výzkumu. I přes mimořádné úsilí a enormní objem vynaložených prostředků dosud nebyla objevena molekula či jejich kombinace, která by účinně ovlivnila steatohepatitidu (tedy nekroinflatorní změny) a současně vedla k regresi jaterní fibrózy v obvyklém časovém rozmezí většiny klinických hodnocení, tedy během cca jednoho roku. Vzhledem k počtu neúspěšných studií někteří autoři dokonce hovoří o tzv. „hřbitovu molekul v léčbě MASLD“ (21). Jedním z hlavních úskalí je nutnost provedení jaterní biopsie a její obtížné hodnocení (22).

Většina klinických hodnocení cílí na pacienty s vysokým stupněm aktivity choroby a středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou. Jako nejslibnější se v současné době jeví použití GLP-1 RA (semaglutid, liraglutid, dulaglutid, exenatid) či PPAR agonistů (lanifibranor), event. jejich kombinace. Mezi další slibné molekuly patří tirzepatid, který prokázal podstatně větší glykemickou kontrolu a pokles hmotnosti ve srovnání se selektivním dulaglutidem (GLP-1 RA). Tirzepatid je duální na glukóze závislý inzulinotropní polypeptid (GIP) a GLP-1 RA, jež řadíme mezi inkretiny, které stimulují sekreci inzulinu z pankreatických  $\beta$  buněk v reakci na požití potravy (23).

## Závěr

Recentní změna nomenklatury týkající se nejčastějších jaterních chorob současnosti nás má vést ke komplexnímu pohledu na pacienta s jaterní steatózou. Vždy musíme vyloučit přítomnost pokročilého jaterního onemocnění (= pokročilá fibróza), které běžnou sonografií nejsme schopni prokázat. U pacientů rizikových z pohledu vzniku a progresu jaterního onemocnění (alkohol, (pre)diabetes, dyslipidemie, obezita) bychom měli v pravidelných intervalech kalkulovat FIB-4 skóre event. provést jaterní elastografii (interval 1–3 roky). V běžné klinické praxi odesíláme ke specialistovi (optimálně hepatologovi) pacienty s FIB-4  $\geq 2,6$  a/nebo elastograficky prokázanou jaterní fibrózou ( $\geq F2$ ).

Péče o pacienty s MASLD by měla vycházet z platných doporučení České hepatologické společnosti (24), event. Evropské společnosti pro studium jater (EASL) (25). Kauzální farmakologická léčba MASLD dosud neexistuje. Zásadní je komplexní změna životního stylu vedoucí k redukci tělesné hmotnosti (středomořská dieta, zvýšení běžné denní aktivity a aktivní systematicky plánované cvičení). Tyto změny včetně zvýšení fyzické aktivity umožňují navodit a udržet pokles tělesné hmotnosti, přinášejí řadu „extrahepatálních“ výhod a vedou ke zvýšení kardiorepirační zdatnosti. Celkově tak zlepšují kvalitu života pacientů s MASLD.

U pacientů s diagnostikovanou MASLD se nikdy nemůžeme zaměřit pouze na hepatologickou problematiku, nýbrž léčíme pacienta komplexně. Vždy musíme aktivně pátrat po kardiometabolických rizikových faktorech a provádět screening onkologických onemocnění. Jako zcela zásadní se jeví proaktivní léčba přidružených komorbidit, zejména diabetu, dyslipidemie a arteriální hypertenze.

MASLD je stále podceňovaným zdravotním rizikem a jeho význam bude v budoucnu dále narůstat. Jedním z hlavních problémů je nedostatečná informovanost, absence časných příznaků onemocnění a nízká míra diagnostikovaných pacientů s pokročilou jaterní fibrózou v rizikových skupinách, v nichž je prevalence MASLD velmi vysoká. Identifikace a časná intervence dokáže u řady těchto pacientů zabránit progresi onemocnění do jaterní cirhózy. Kromě dosud chybějící kauzální farmakoterapie považujeme za významný problém rovněž absenci preventivních programů pro širokou veřejnost podporující zdravý životní styl. Jedná se o obdobný problém jako u chorob spjatých s pitím alkoholu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Autoři prohlašují, že článek je původní a nebyl nabídnut k publikaci žádnému jinému subjektu. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena granty MZČR RVO-VFN00064165 a AZV-NU23-01-00288 a dále grantem KNL VR 180310. **Registrace v databázi:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Riazhi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
2. Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28:841-850. DOI: 10.3350/cmh.2022.0239.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2023;101133. DOI: 10.1016/j.jaohep.2023.101133.
4. WHO European Regional Obesity Report 2022. ISBN 978-92-890-5773-8. 2022.
5. 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;64:73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
6. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:442-8. DOI: 10.5507/bp.2014.033.
7. Yip TC, Vilar-Gomez E, Petta S, et al. Geographical similarity and differences in the burden and genetic predisposition of NAFLD. *Hepatology.* 2023;77:1404-1427. DOI: 10.1002/hep.32774.
8. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
9. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022;23:521-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X.
10. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology.* 2023;77:323-338. DOI: 10.1002/hep.32542.
11. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43:487-493. DOI: 10.2337/dci19-0066.
12. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:903-913. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
13. Halámková V. Healthy lifestyle parameters assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and fatty liver. 2023, 83 s. Bakalářská práce (Bc.), Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta 2023.
14. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:e8-e12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000776.
15. Memel ZN, Wang J, Corey KE. Intermittent Fasting as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Is the Evidence? *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19:101-105. DOI: 10.1002/cld.1172.
16. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929.
18. Kuchay MS, Misra A. Role of diabetologists in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Primary prevention and screening/management of fibrosis and cirrhosis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102446. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102446.
19. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. SGLT2 Inhibitor Treatment Outcome in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Complicated with Diabetes Mellitus: The Long-term Effects on Clinical Features and Liver Histopathology. *Intern Med.* 2020;59:1931-1937. DOI: 10.2169/internalmedicine.4398-19.
20. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-1124. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
21. Drenth JPH, Schattenberg JM. The nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drug development graveyard: established hurdles and planning for future success. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29:1365-1375. DOI: 10.1080/13543784.2020.1839888.
22. Brunt EM, Clouston AD, Goodman Z, et al. Complexity of ballooned hepatocyte feature recognition: Defining a training atlas for artificial intelligence-based imaging in NAFLD. *J Hepatol.* 2022;76:1030-1041. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.011.
23. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:179-191. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00338-7.
24. Bruha R, Dvorak K, Fejfar T, Trunecka P. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu Nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD). *Gastroent Hepatol.* 2020;74(2):103-110. DOI: 10.14735/amgh2020103.
25. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

# VZDĚLÁVEJTE SE ON-LINE a získejte kredity

- získejte 2–12 kreditů za kurz
- vyberte si z různých medicínských specializací
- vzdělávejte se dle svých časových možností

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



[www.solen.cz](http://www.solen.cz)



**On-line  
vzdělávání**

# Malnutrice u chronického jaterního onemocnění

Marie Ryšánková, Marek Šatný

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

Malnutrice je častým jevem u pokročilého chronického jaterního onemocnění negativně ovlivňující prognózu pacientů stran morbidity i mortality. Etiopatogeneze je multifaktoriální a zahrnuje nedostatečný příjem potravy, malabsorpci, alteraci metabolismu směrem ke katabolismu a zvýšený energetický výdej. V diagnostice se užívají pečlivý odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, laboratorní odběry, základní biometrická měření, funkční svalové testy a stále častěji též CT vyšetření stanovující množství svalové hmoty. V terapii hrají roli dostatečný příjem základních živin, minerálů a mikronutrientů, kterého lze dosáhnout úpravou diety, perorálními nutričními suplementy či sondovou enterální výživou. Ve vybraných případech může být nutná parenterální nutriční podpora. Cílem tohoto článku je shrnout současné poznatky o patogenezi malnutrice u populace pacientů s chronickým jaterním onemocněním a poskytnout přehled doporučených metod diagnostiky a léčby.

**Klíčová slova:** malnutrice, jaterní cirhóza, biometrie, sarkopenie, GLIM kritéria, nutriční intervence.

## Malnutrition in chronic liver disease

Malnutrition is common in advanced chronic liver disease (ACLD) negatively affecting both patient morbidity and mortality. Etiopathogenesis is multifactorial and includes insufficient food intake, malabsorption, metabolism alteration towards catabolism and increased energy expenditure. The diagnostic process involves conscientious history taking, basic biometric measurements, functional muscle tests, and with increasing significance also core muscle mass assessment using CT scan. Therapy consists of sufficient nutrients, minerals and micronutrients intake which can be achieved by increased oral intake or using enteral or parenteral nutrition. The aim of this article is to summarize the current knowledge regarding pathogenesis, diagnostics and therapy methods of malnutrition in the specific population of patients with chronic liver disease.

**Key words:** malnutrition, liver cirrhosis, biometry, sarcopenia, GLIM criteria, nutritional intervention.

## Úvod

Chronické onemocnění jater (CLD = chronic liver disease) je definováno jako progresivní zhoršování jaterních funkcí po dobu delší než šest měsíců, které zahrnuje poruchu syntézy koagulačních faktorů a dalších proteinů, detoxikaci škodlivých produktů metabolismu a vylučování žluči. CLD je nepřetržitý proces zánětu, destrukce a regenerace jaterního parenchymu, který vede v konečném důsledku k fibróze a cirhóze (1). Nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy jsou abúzus alkoholu, chronická hepatitida B a C (HBV, HCV) a nealkoholická steatohepatitida (NASH – non alcoholic steatohepatitis). V menší míře se potom podílí autoimunitní, hereditární metabolická a biliární onemocnění, toxické postižení, dlouhodobá venostáza a hepatopatie indukovaná dlouhodobou domácí parenterální výživou (PNALD).

Podvýživa je u chronických onemocnění jater častým jevem a zhoršuje prognózu pacienta (2). Její výskyt a stupeň úzce koreluje s klinickým stadiem onemocnění hodnoceným dle Child-Pugh klasifikace. Prevalence stoupá z 20 % u dobře kompenzovaných pacientů na více než 60 % u pacientů v pokročilém stadiu. Výskyt malnutrice souvisí s poruchou metabolismu sacharidů, bílkovin a lipidů charakterizovanou nedostatkem jaterního glykogenu, narušeným oxidativním i neoxidativním metabolismem glukózy a sníženou rychlostí syntézy albuminu (3).

Zdá se, že etiologie chronického jaterního onemocnění sama o sobě neovlivňuje prevalenci či stupeň malnutrice. Malnutrice je však častěji přítomna u osob s alkoholickou cirhózou a cholestatickým onemocněním jater. To pravděpodobně vyplývá z dalších faktorů, jako jsou např. nezdravý životní styl a socioekonomická deprivace.

Podvýživa je nezávislým prediktorem komplikací u jaterní cirhózy, mezi které patří krvácení z jícnových varixů, rozvoj ascitu, spontánní bakteriální peritonitida, encefalopatie a hepatorenální syndrom (4). Malnutrice dále přispívá k oslabení imunitního systému, snižuje svalovou hmotu, funkční stav i kvalitu života, zpomaluje hojení ran a je spojena se zvýšenou mortalitou (5). Vyšší míra morbidit i mortality byla též pozorována u pacientů s malnutricí a/nebo sarkopenií v období po transplantaci jater.

Tělesné složení u nemocných s jaterní cirhózou je změněno ve smyslu deplece bílkovin a zvýšení celkové tělesné vody, k čemuž dochází již v časných stádiích onemocnění s funkční třídou Child-Pugh A (6). Častou poruchou je diluční hyponatremie. Dále dochází k depleci draslíku, hořčíku, fosfátů a dalších minerálů. Nedostatek vitaminů rozpustných ve vodě, zejména vitaminů skupiny B, je běžný u pacientů s jaterní cirhózou toxonutritivní etiologie a rovněž při cholestatické steatoree a nedostatku žlučových kyselin/solí žlučových kyselin u alkoholiků.

## Etiopatogeneze

Etiologie podvýživy u pacientů s jaterní cirhózou je multifaktoriální a pramení především z nedostatečného příjmu potravy, malabsorpce, alterace metabolismu makronutrientů a hypermetabolismu (Obr. 1).

## Nedostatečný příjem potravy

Snížený příjem potravy hraje ústřední roli v patogenezi podvýživy u jaterní cirhózy. Sníženou chuť k jídlu lze přičíst špatnému celkovému zdravotnímu stavu. Významným faktorem je také prozánětlivý stav, který je primárně vyvolán translokací bakterií ze střeva do oběhu v důsledku

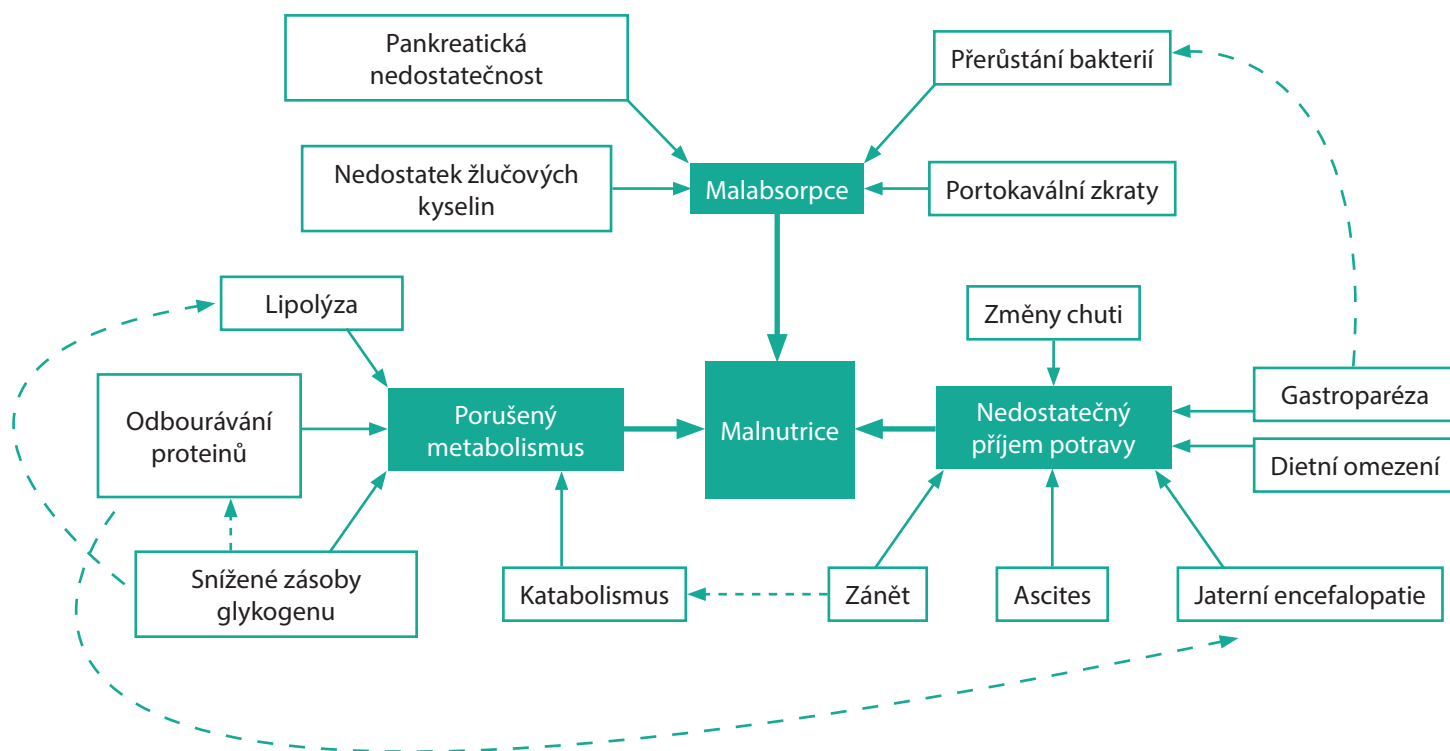
portální hypertenze a zvýšené střevní permeability (7). Systémový zánět vyvolává řadu reakcí zprostředkovaných centrální nervovou soustavou včetně anorexie a změn chuti k jídlu. Dochází ke zvýšené produkci cytokinů (interleukin-1 b, IL-6, TNF-α), které mají prokazatelně anorexigenní účinky a zvyšují energetický výdej.

Také ascites přímo ovlivňuje perorální příjem omezením kapacity žaludku jako rezervoáru a nepřímo tím, že přispívá k postprandiálnímu diskomfortu. Pacienti s refrakterním ascitem mají vysokou prevalenci malnutrice a mají typicky nejnižší kalorický příjem ze všech pacientů s jaterním onemocněním (8). Významné nutriční ztráty způsobují také opakované paracentézy. Infuze sérového albuminu po paracentéze vedou k expanzi plazmatického objemu a jsou prevencí hyponatremie, nemají však žádný vliv na nutriční stav nebo doplnění zásob bílkovin.

Dysgeuzie, tj. kvalitativní porucha chuti, představuje další faktor snižující příjem potravy. Na udržování integrity chuti se podílí zinek a vitamin A, jejichž příjem bývá u pacientů s jaterní cirhózou nedostatečný. Zinek se podílí na syntéze a aktivitě slinného proteinu gustinu, který hraje důležitou roli v místě receptorů chuťových pohárků. Vitamin A je nezbytný pro tvorbu mukopolysacharidů v epiteliálních buňkách chuťových pohárků. Intervenční studie sledující účinek suplementace zinku a vitaminu A u pacientů s cirhózou prokázaly zlepšení vnímání chuti (9).

Bolesti břicha, nevolnost a nadýmání jako důsledek gastroparézy a autonomní dysfunkce jsou častým problémem u pacientů s jaterní cirhózou a netýkají se pouze pacientů s ascitem (10). Příčinou této globální střevní dysfunkce může být narušená metabolická, hormonální a nervová funkce. Bylo prokázáno, že u pacientů s jaterní cirhózou

**Obr. 1.** Multifaktoriální etiologie podvýživy u cirhózy



Přímo přispívající faktory znázorněny plnou černou šipkou, vzájemně související faktory znázorněny čárkovanou černou šipkou (upraveno podle Chapman et al. 2020, doi: 10.4254/wjh.v12.i11.883).

inzulinová rezistence a následné zvýšení postprandiální glykemie zpomalují vyprazdňování žaludku a snižují spontánní příjem stravy ve srovnání se zdravými kontrolami (11). Kromě vysoké prevalence gastroparézy může být u cirhotiků též abnormální motilita tenkého střeva, a to zejména u osob s portální hypertenzí, kteří trpí průjemem a bolestmi břicha. Přítomnost autonomní a periferní neuropatie u diabetických pacientů s jaterním onemocněním je také možným vysvětlením poruch žaludeční a střevní motility.

Narušený metabolismus glukózy a inzulínu přispívá k abnormálním hladinám hormonů, které pomáhají regulovat příjem potravy – leptin a ghrelin (12). Normální úloha leptinu spočívá v potlačení příjmu potravy a urychlení výdeje energie. Ghrelin („hormon hladu“) je produkován před jídlem a stimuluje chuť k jídlu a příjem potravy. U pacientů s jaterní cirhózou jsou hladiny leptinu a ghreluinu abnormální, což se projevuje sníženým příjmem potravy a zvýšeným klidovým energetickým výdejem. Nedochází také k preprandiálnímu nárůstu hladiny ghreluinu a ke zvýšení chuti k jídlu a zahájení příjmu potravy (11).

V neposlední řadě jsou za snížený příjem potravy zodpovědné kognitivní poruchy, období zvýšené denní somnolence, potíže s přípravou jídla a problémy s dodržováním dietních doporučení plynoucí například z rozvíjející se jaterní encefalopatie.

## Malabsorpce

Malabsorpce je dalším klíčovým faktorem, který přispívá k negativní energetické bilanci a podvýživě u cirhózy. Cholestáza způsobuje sníženou dostupnost žlučových solí ve střevě s následnou malabsorpcí tuků a vitaminů rozpustných v tucích. Současně může být přítomna pankreatická insuficience, která je zodpovědná za malabsorpci makronutrientů. K malabsorpci rovněž přispívají léky měnící střevní mikroflóru (např. antibiotika vedoucí ke snížené bakteriální syntéze mastných kyselin s krátkým řetězcem) nebo léky snižující dostupnost žlučových kyselin (např. cholestyramin používaný při léčbě pruritu). Vstřebávání živin dále zhoršuje portální hypertenzní enteropatie a následně vzniklá střevní dysbióza s bakteriálním přerůstáním a zvýšenou střevní permeabilitou. Jako poslední negativní faktor lze zmínit gastroparézu a prodloužený čas průchodu potravy tenkým střevem (13).

## Alterace metabolismu

U pacientů s jaterní cirhózou dochází k významné alteraci metabolismu sacharidů, proteinů a lipidů, charakterizované deplecí jaterního glykogenu, narušenou oxidativní i neoxidativní utilizací glukózy a sníženou proteosyntézou. Dochází také ke změně poměru aminokyselin s větveným řetězcem (BCAA – branched chain aminoacids) valinu, leucinu a isoleucinu ve prospěch aromatických aminokyselin (tryptofanu) a sirných aminokyselin z 3,5 : 1 na 1 : 1.

Výsledky provedených studií dokazují, že po nočním hladovění je kalorická potřeba pacientů s alkoholickou cirhózou jater normální, avšak dochází ke zvýšení oxidace lipidů v důsledku deplece jaterního a svalového glykogenu podobně jako u zdravých jedinců po 2–3 dnech lačnění (14). Tuková tkáň se tak stává hlavním zdrojem energie. U pacientů s jaterní cirhózou tak dochází ke katabolickému stavu mno-

hem rychleji než u zdravé populace. Jedná se o urychlení fyziologických mechanismů lačnění. V postprandiálním období dochází k časnému nástupu glukoneogeneze, zvýšenému využití svalového glykogenu, deaminaci aminokyselin, oxidaci volných mastných kyselin a produkci ketolátů jako náhradních zdrojů energie.

Glukózový metabolismus je charakterizován inzulínovou rezistencí a hyperinzulinemií. Přibližně u 15–37 % pacientů se rozvine zjevný diabetes, který je spojen s nepříznivou prognózou. Dochází k významnému ovlivnění metabolismu kosterního svalstva: využití glukózy k tvorbě glykogenu je sníženo, zatímco oxidace glukózy a produkce laktátu jsou normální.

Plazmatická clearance a rychlost oxidace lipidů jsou u pacientů s jaterní cirhózou normální a nedochází k narušení schopnosti utilizace tuků. Plazmatické hladiny esenciálních a polynenasycených mastných kyselin jsou však významně sníženy, což úzce koreluje s nutričním stavem. Tuto změnu ve využití makronutrientů potvrzuje nízký respirační kvocient, který svědčí o zvýšené oxidaci lipidů a snížené oxidaci glukózy. To v kombinaci s nedostatečným příjmem potravy vede k redukci svalové hmoty a úbytku podkožního tuku.

Vedle alterace metabolismu, který vede ke stavu malnutrice, může i malnutrice naopak způsobovat metabolické poruchy. Bylo prokázáno, že výskyt jaterní encefalopatie, která je vyvolána nedostatečnou detoxifikační funkcí jater, úzce koreluje s rozvojem sarkopenie (15). Kosterní svalová tkáň hraje ústřední roli při odstraňování amoniaku z oběhu, pokud je jeho clearance játry narušena. Proto se v situacích svalového úbytku, běžně urychleného nedostatečným příjmem potravy a samotnou hyperamonémií při cirhóze, zhoršují neuropsychiatrické příznaky encefalopatie (16).

## Zvýšení energetického výdeje

Celkový energetický výdej, který zahrnuje klidový výdej energie, termogenezi související s příjmem potravy a energetický výdej při fyzické aktivitě se u pacientů s jaterní cirhózou pohybuje mezi 28 a 37,5 kcal/kg/den (17).

U akutního jaterního selhání, alkoholické steatohepatitidy a jaterní cirhózy je obvykle zvýšený klidový energetický výdej. Studie využívající nepřímou kalorimetrii u akutního jaterního selhání prokázaly zvýšení klidového energetického výdeje o 18 % až 30 % ve srovnání se zdravými kontrolami. Z hlediska tohoto parametru se tito pacienti neliší od kriticky nemocných s jinými chorobami (18). U alkoholiků se steatózou jater, alkoholickou steatohepatitidou nebo jaterní cirhózou byla v jedné americké studii nadměrná konzumace alkoholu spojena se zvýšením klidového energetického výdeje o 26 %. K poklesu docházelo po čtyřech dnech abstinence (19). Pacienti s alkoholovou jaterní cirhózou mají nižší neproteinový respirační koeficient ( $RQ < 0,85$ ), kdy etanol inhibuje akumulaci lipidů, a tak dochází ke zvýšené oxidaci tukové tkáně a jejím ztrátám.

## Diagnostika

Parametry používané k posouzení přítomnosti podvýživy u pacientů s onemocněním jater zahrnují anamnézu (kvalitativní údaje o hmotnosti a příjmu potravy), fyzikální vyšetření, antropometrická měření a stanovování laboratorních markerů. U všech pacientů

s jaterní cirhózou je třeba zhodnotit stav výživy a přítomnost sarkopenie a poskytnout nutriční podporu současně s léčbou ostatních projevů onemocnění.

Na základě globálního konsenzu pro diagnostiku malnutrice u dospělých GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) k identifikaci rizika podvýživy je nejprve třeba provést screening rizika s využitím validizovaných screeningových testů (např. NRS-2002: Nutritional Risk Screening-2002, MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form, MUST: Malnutrition Universal Screening Tool, SGA: Subjective Global Assessment nebo RFH-NPT: Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool, Obr. 2 a 3) (20). RFH-NPT má podle referenčního standardu GLIM dobrou senzitivitu a je vhodnější pro diagnostiku malnutrice u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním jater než NRS-2002, MUST či LDUST (21).

V dalším kroku se provádí vyšetření nutričního stavu dle definovaných diagnostických kritérií. Ta zahrnují tři fenotypová kritéria (nechtěný pokles hmotnosti, nízký index tělesné hmotnosti a snížení svalové hmoty) a dvě etiologická kritéria (snížený příjem nebo porucha vstřebávání živin, přítomnost onemocnění nebo zánětlivého stavu). Pro splnění diagnózy je třeba přítomnost nejméně jednoho fenotypového a jednoho etiologického kritéria. Nakonec se určuje stupeň závažnosti malnutrice pomocí fenotypového kritéria. Etiologická kritéria dále slouží ke stratifikaci do čtyř kategorií podle vyvolávající příčiny: malnutrice chronických onemocnění se zánětem, malnutrice chronických onemocnění s minimální zánětlivou aktivitou, akutní onemocnění nebo poranění s těžkým zánětem a prostě hladovění.

Screening podvýživy u pacientů s jaterní cirhózou je náročný kvůli vlivu retence tekutin. U pacientů s periferními otoky a ascitem se pracuje s tzv. suchou hmotností, která se vypočítá snížením aktuální hmotnosti o 5 %, 10 %, resp. 15 % v případě mírného, středně těžkého, či těžkého

ascitu. V případě otoků dolních končetin je odečteno dalších 5 % tělesné hmotnosti (22).

U pacientů s jaterní cirhózou je klíčovým znakem podvýživy sarkopenie, kterou lze objektivizovat pomocí radiologických metod nebo pomocí svalových funkčních testů (23). CT analýza svalové plochy v oblasti obratle L3 je všeobecně uznávána jako specifická metoda pro kvantifikaci úbytku svalové hmoty. Protože je CT vyšetření u pacientů s cirhózou často k dispozici (zobrazení pro screening hepatocelulárního karcinomu, hodnocení pro transplantaci jater, diagnostika cévních zkratů nebo portální trombózy atd.), lze jej s výhodou využít ke zhodnocení nutričního stavu. Bylo prokázáno, že plocha kosterního svalstva v oblasti L3 lineárně koreluje se svalovou hmotou celého těla. Úbytek kosterní svalové hmoty na CT je spojen se zvýšenou mortalitou u pacientů s jaterní cirhózou, obézních pacientů s jaterní cirhózou a pacientů před a po transplantaci jater (24).

Nově je také možno diagnostikovat sarkopenii na základě sonografického měření tloušťky kvadricepsu na dominantní dolní končetině (STAR – sonographic adjustment thigh ratio) v kombinaci s funkčními testy – síly úchopu (Hand Grip Strength), vstávání ze židle na čas (Chair Stand Test) a měření běžné rychlosti chůze (Gait Speed) (25).

$$\text{STAR} = \frac{\text{Anterior thigh muscle thickness (mm)}}{\text{BMI (kg/m}^2\text{)}}$$

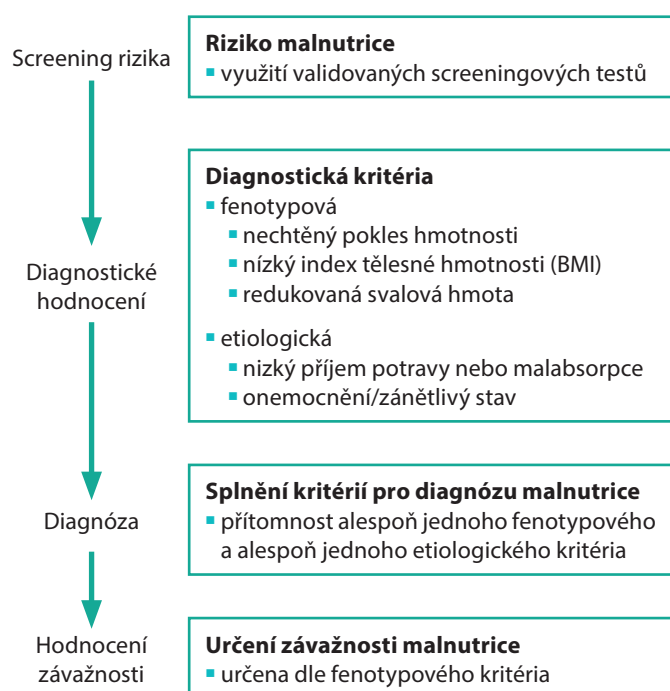
Celotělová duální rentgenová absorpciometrie (DEXA – Dual Energy X-ray absorpciometry) umožňuje měřit hustotu kostního minerálu, tukové tkáně a tukuprosté tělesné tkáně (svalstvo a kosti). Omezeními jsou radiační zátěž, náklady na vyšetření a logistika. Retence vody u pacientů s jaterní cirhózou může vést také k nepřesnostem při posuzování tělesného složení.

Tetrapolární bioelektrická impedanční analýza (BIA – Bioelectrical Impedance Analysis) využívá dvoukompartmentový model a segmentální měření umožňuje kvantifikaci netukové hmotnosti končetin. Výhodou je nízká cena, přenosnost a snadné použití. Validita této metody však opět závisí na stavu hydratace. Při vyšetření se stanovuje fázový úhel, který odráží celkové množství buněčné tkáně v těle a pevnost a funkčnost buněčných membrán. Hodnota pod 5° (reference u zdravých osob 5-7°) je spojena se zvýšenou mortalitou.

Měření středního obvodu paže (MAC – mid-arm circumference), tloušťky kožní řasy nad tricepsem (TSF – triceps skinfold) a obvodu svalů paže (MAMC – mid-arm muscle circumference = MAC – TSF × 0,314) jsou levné, rychlé a jednoduché neinvazivní metody. Jsou sice zatíženy vysokou variabilitou mezi vyšetřujícími osobami, jejich výhodou je ale nezávislost na přítomnosti retence tekutin. Jak MAMC, tak TSF mají prognostický význam pro mortalitu pacientů s jaterní cirhózou.

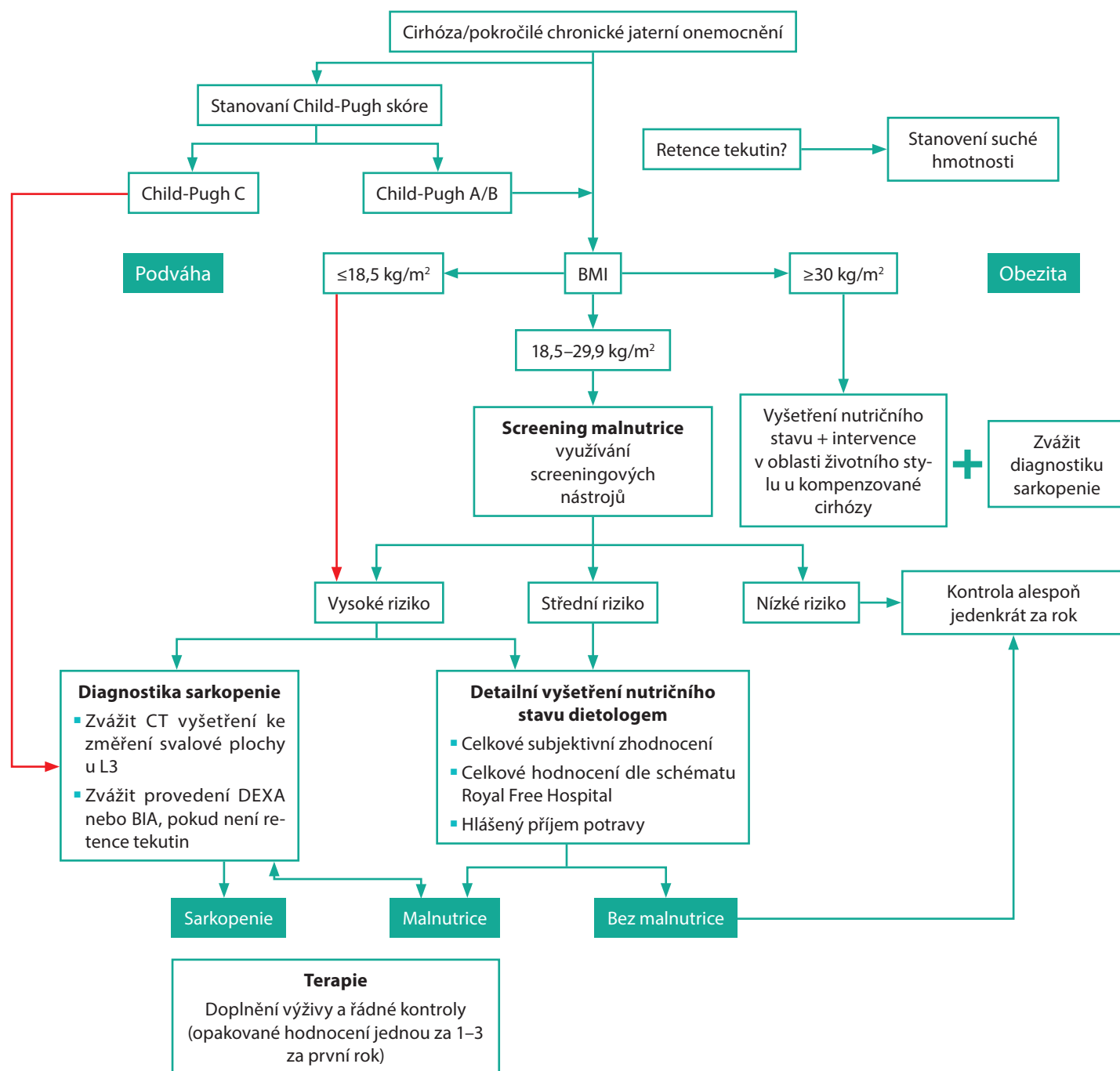
Síla stisku ruky je snížena u sarkopenických pacientů s jaterní cirhózou a je dobrým prediktorem rizika komplikací v následujícím roce (24). Je lépe zachována u jaterní cirhózy virové etiologie v porovnání

**Obr. 2.** GLIM kritéria pro diagnostiku malnutrice



Upraveno podle z Cederholm et al. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002

**Obr. 3.** Screening a hodnocení malnutrice u pacientů s chronickým jaterním onemocněním dle Evropské asociace pro studium jater (EASL)



BIA – analýza bioelektrické impedance, BMI – body mass index, DEXA – duální rentgenová absorpciometrie (upraveno podle EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease, 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024)

s cirhózou alkoholickou nebo cholestatickou. Síla stisku ruky měřená pomocí siloměru (dynamometru) se jeví jako dobrý nástroj pro hodnocení účinnosti nutriční intervence.

### Nutriční intervence u jaterní cirhózy

Nutriční péče u pacientů s chronickým jaterním onemocněním by měla být multidisciplinární, zahrnovat sledování stavu výživy a poskytovat návod k dosažení nutričních cílů. Součástí specifického nutričního poradenství by měla být edukace pacientů o prospěšnosti zdravého stravování a dieta by měla být individuálně přizpůsobena zdravotnímu stavu pacienta. Z nedávné retrospektivní studie vy-

plývá, že nutriční intervence vedená multidisciplinárním týmem (lékaři, zdravotní sestry, nutriční terapeut, farmaceut, dietolog) dokáže zlepšit míru přežití a kvalitu života (26).

Indikace k doplňkové perorální nutriční podpoře, sondové enterální nebo parenterální výživě u pacientů s jaterní cirhózou se v zásadě neliší od indikací zahrnutých v pokynech pro necirhotické pacienty a provádí se podle stejných pravidel. Zahájení by mělo být časné pro potenciální klinický přínos s minimálním rizikem nežádoucích účinků. Jsou preferovány perorální výživové doplňky před sondovou enterální a zejména pak parenterální nutriční podporou.

## Příjem potravy

Zpracováním jídelníčku je nutné zjistit, jaké potraviny a v jakém množství je pacient ochoten a schopen jíst, a odhalit nedostatky konkrétních živin. Podrobné posouzení příjmu stravy by mělo zahrnovat: potraviny, tekutiny, doplňky stravy, počet jídel a jejich načasování během dne, jakož i energetický obsah, kvalitu a množství přijímaných bílkovin. Měly by se brát v potaz překážky v příjmu potravy, jako jsou nevolnost, zvracení, nechutenství, dieta s nízkým obsahem sodíku, časný pocit sytosti, bolesti břicha a průjem nebo zácpa.

Z důvodu deplece jaterního glykogenu a rychle nastupujícího katabolismu bílkovin by pacienti s jaterní cirhózou měli mít snídani bohatou na bílkoviny, pozdní druhou večeři a celkově častější příjem potravy během dne (5–6 jídel). Klíčové je zabránit delšímu lačnění (> 6 hodin) podáním minimálně 50 g komplexních sacharidů na noc. Výsledky recentní metaanalýzy zahrnující osm studií (celkem 341 pacientů) prokázaly, že nutriční intervence v podobě druhé večeře (tzv. LES – late evening snack) je účinnou intervencí ke zvrácení anabolické rezistence a sarkopenie, vede ke zlepšení kvality života a pomáhá zlepšit jaterní funkce (27).

Dle doporučení Evropské společnosti pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) z roku 2019 by dieta pacientů s cirhózou a podvýživou doprovázenou sarkopenií měla obsahovat 30–35 kcal/kg/d energie a 1,5 g/kg/d bílkovin, aby se zabránilo dalšímu úbytku svalové hmoty (14). Energetický příjem by jinak měl být stratifikován dle BMI (> 40 kg/m<sup>2</sup> – 20–25 kcal/kg/den, 30–40 kg/m<sup>2</sup> – 25–35 kcal/kg/den, 20–30 kg/m<sup>2</sup> – 35–40 kcal/kg/den). U kriticky nemocných pacientů s cirhózou by příjem energie neměl být nižší než doporučených 35–40 kcal/kg/d nebo 1,3násobek naměřeného klidového energetického výdeje.

U kompenzovaných cirhotiků bez podvýživy by měl příjem bílkovin činit 1,2 g/kg/d. Pro srovnání, minimální množství bílkovin potřebných k udržení dusíkové homeostázy u zdravých jedinců je 0,8 g/kg/d. Studie ukazují, že pacienti s jaterní cirhózou dosahují pozitivní dusíkové bilance až při hodnotě 1,23 g/kg/d a jsou schopni využít bílkoviny až do výše 1,8 g/kg/d. Příjem bílkovin u pacientů s jaterní cirhózou a jaterní encefalopatií by neměl být omezován. V randomizované studii zahrnující 30 pacientů hospitalizovaných s jaterní encefalopatií nebyl prokázán žádný přínos restrikce bílkovin při léčbě jaterní encefalopatie ve srovnání s dietou s normálním obsahem bílkovin (28). Tato studie také ukázala, že i krátkodobé omezení bílkovin na 0,5 g/kg/d vedlo ke zvýšenému odbourávání svalové tkáně a prohloubení sarkopenie. V intervenčních studiích s vysokým příjmem bílkovin (tj. > 1,5 g/kg/den, 117,1 ± 34,7/den) bylo naopak pozorováno zlepšení obvodu svalů paže (MAMC), síly stisku ruky a hodnot albuminu.

U pacientů s nadváhou a obezitou s NAFLD (= nonalcoholic fatty liver disease) je základem úprava životního stylu v kombinaci s tělesným cvičením, což vede k poklesu hladiny sérových transamináz, snížení stupně steatózy, ústupu zánětlivých i nekrotických změn typických pro steatohepatitidu a konečně i ke zmírnění stupně fibrózy (váhový úbytek > 10 %) (14). Doporučována je středomořská dieta, omezení konzumace fruktózy a alkoholová abstinence. Energetický příjem by se měl pohybovat mezi 30–35 kcal/kg/den v závislosti na BMI (viz výše),

je nutné snížení konzumace tuků na < 30 % energetického příjmu, náhrada tuků za složené cukry s obsahem alespoň 15 g vlákniny za den, zvýšení podílu mono a polynenasycených mastných kyselin, dostatek zeleniny a ovoce. Bariatrická chirurgie je doporučována u pacientů s morbidní obezitou (BMI > 40). Pro užívání omega-3-mastných kyselin a antioxidantů (např. vitamin C, resveratrolu) s výjimkou vitaminu E (800 IU a-tokoferolu denně) není prozatím dostatek dat a nelze je k léčbě NAFLD/NASH doporučit.

Vybraná probiotika nebo synbiotika mohou vést k poklesu hladiny jaterních enzymů u pacientů s NAFLD/NASH (= nonalcoholic steatohepatitis) (29). Ve dvojité zaslepené randomizované a kontrolované studii u 30 pacientů s biopsicky prokázanou NAFLD došlo k signifikantnímu, avšak velmi mírnému poklesu ALT, AST a GGT po 3 měsících léčby probiotiky (30). Z metaanalýzy z roku 2022 zahrnující 5 162 pacientů vyplývá, že probiotická léčba se obecně jeví jako bezpečná a suplementace probiotiky vede ke snížení hladiny jaterních enzymů (31).

U speciálních režimů (např. diety obohacené o aminokyseliny s rozvětvenými řetězci, diety posilující imunitní systém) nebyla prokázána žádná prospěšnost z hlediska ovlivnění morbidity nebo mortality pacientů s chronickým jaterním onemocněním. Suplementace aminokyselin s rozvětvenými řetězci má být zvažována u pacientů s jaterní encefalopatií (v dávce 0,25 g/kg/d nebo 0,30 g/d u sarkopenických pacientů), kdy může vést ke zlepšení kognitivních funkcí a dosažení doporučeného příjmu dusíkatých látek.

## Enterální a parenterální výživa

U nemocných s pokročilou jaterní cirhózou, kteří nejsou schopni dosáhnout adekvátního perorálního příjmu i přes orální nutriční suplementaci, je indikováno zahájení enterální výživy sondou. Pokud není tato tolerována nebo je kontraindikována, zvažujeme parenterální výživu (14). Zavedení nazogastrické či nazojejunální sondy u pacientů s nekrvácujícími jícnovými varixy je bezpečné. Zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) je spojeno s vyšším rizikem komplikací ve smyslu krvácení v důsledku ascitu nebo jícnových varixů, případně krvácení z dilatovaných žaludečních cév, a proto může být použito pouze ve výjimečných případech.

Pro enterální výživu formou sippingu a sondovou výživu u pacientů s těžkou alkoholickou steatohepatitidou či jaterní cirhózou by se měly používat standardní formule, a to preferenčně hyperkalorické přípravky (1,5–2 kcal/ml). Používání směsí aminokyselin s rozvětvenými řetězci, rostlinné bílkovinné diety ani imunonutrice se suplementací argininu nevýkazovaly v randomizovaných kontrolovaných studiích přínos ve smyslu snížené mortality. Použití vysokokalorických doplňků stravy může také snížit objem podávaných tekutin u pacientů s restrikcí tekutin.

Pacientům s těžkou formou alkoholické steatohepatitidy, kteří nemohou být vyživováni perorálně či sondovou enterální výživou včetně lačnění po dobu delší než dvanáct hodin, např. z důvodu operačního zákroku, by měla být podávána i. v. glukóza v dávce 2–3 g/kg/d. Pokud toto období hladovění trvá déle než 72 h, je nutná celková parenterální nutrice.

Pro parenterální podání aminokyselin jako součásti kompletní parenterální výživy pacientům s jaterní cirhózou lze použít

standardní roztoky. Pro pacienty se zjevnou jaterní encefalopatií byly vyvinuty specifické „jaterní formule“ s vysokým obsahem aminokyselin s rozvětvenými řetězci (35–45 %) a nízkým obsahem aromatických aminokyselin a aminokyselin obsahujících síru. Jejich přínos stran snížení mortality je však nepřesvědčivý. Metaanalýza 11 studií ukázala zlepšení neuropsychiatrických příznaků, ale žádný jednoznačný přínos pro přežití (32). Je třeba zdůraznit, že u pacientů s jaterní cirhózou jsou epizody jaterní encefalopatie precipitovány závažnými a život ohrožujícími komplikacemi, jako je infekce nebo krvácení, které jsou hlavními determinanty přežití. Není proto překvapivé, že specifická parenterální nutrice krátkodobé přežití nezlepšuje.

U pacientů s jaterní cirhózou jsou parenterálně podané lipidy z plazmy odstraňovány a oxidovány podobnou rychlostí jako u zdravých jedinců. Zdá se, že u kojenců a dětí jsou emulze obsahující rybí tuk spojeny s nižším rizikem cholestázy a poškození jater. Podobná data u dospělých jedinců však nejsou k dispozici. V případě suspektního PNALD lze použít tukové emulze se sníženým poměrem n-6/n-3 mastných kyselin (29).

## Minerály

Vzhledem k ústřední roli sodíku v patofyziologii ascitu (vliv na retenci tekutin a následný rozvoj periferních otoků a progresi samotného ascitu) se obvykle doporučuje u cirhotiků snížený příjem sodíku v potravě (doporučený příjem ~80 mmol denně = 2 g sodíku odpovídající 5 g soli přidané denně do stravy podle doporučení EASL; 60 mmol/den dle doporučení ESPEN). Potenciální přínos tohoto opatření může však být negativně ovlivněn sníženým energetickým příjmem v důsledku nízké palatability (tj. chutnosti) takové diety. Při ordinování diety s omezením sodíku je proto třeba věnovat velkou pozornost následnému zhodnocení dostatečnosti výživy.

U pacientů s jaterní cirhózou a ascitem na dietě s nízkým obsahem sodíku byla míra morbidit a mortality nižší u pacientů, kteří dostávali vyváženou dietu s rozvětvenými aminokyselinami ve srovnání s pacienty, kterým byla doporučena pouze dieta s nízkým obsahem sodíku. Samotné omezení sodíku odstraní ascites pouze u přibližně 10–15 % pacientů a někteří autoři neprokázali žádný přínos diety s omezením sodíku ve srovnání s dietou bez omezení sodíku při podávání kombinace diuretik. Na druhou stranu nedávný systematický přehled studií dospěl k závěru, že zvýšený příjem kalorií ve spojení s nízkým příjmem sodíku vedl k významnému zlepšení stavu výživy (33).

## Mikronutrienty

Nedostatek vitaminů při onemocnění jater obecně souvisí s poruchou jaterních funkcí, snížením zásob, nedostatečným příjmem potravy

a jejich malabsorpcí a pozitivně koreluje se zhoršujícím se klinickým stadiem jaterního onemocnění. Časté jsou nedostatky vitaminů rozpustných v tucích. Řada retrospektivních studií uvádí, že u většiny pacientů v terminálním stadiu jaterních chorob byl zjištěn nedostatek vitaminu A a D (34). Prevalence nedostatku vitaminu D v běžné populaci se pohybuje od 20 do 100 %, hodnoceno dle sérových koncentrací 25(OH)D < 20 ng/ml, a týká se všech věkových skupin. U pacientů s chronickým onemocněním jater jsou hladiny vitaminu D (25-hydroxyvitaminu D) pod 20 ng/ml zaznamenávány u 60 až 90 % pacientů, a to převážně u chronických cholestatických stavů. Nízká hladina vitaminu D koreluje s tíží onemocnění dle Child-Pugh skóre. Přestože neexistují žádná specifická doporučení s výjimkou pacientů s chronickou cholestázou, měli by všichni pacienti s chronickým onemocněním jater s hladinou vitaminu D nižší než 20 ng/ml užívat perorální preparáty vitaminu D až do dosažení hladiny 25-hydroxyvitaminu v séru nad 30 ng/ml (European Association for the Study of the Liver (22).

Pacienti s alkoholickou i nealkoholickou cirhózou jsou též náchylní k nedostatku vitaminů rozpustných ve vodě, zejména tiaminu (B1). Při sekci se u této skupiny pacientů často objevují známky Wernickeho encefalopatie, a to i v případě, že během života nebyly patrné žádné klinické příznaky podvýživy. Již při podezření na Wernickeho encefalopatii je nutná parenterální suplementace thiaminem. Nedostatek pyridoxinu (B6), folátu (B9) a kobalamínu (B12) se může rychle vyvinout při chronickém onemocnění jater jako důsledek snížení jaterních zásob.

Co se týče suplementace mikronutrientů, evropská společnost pro výživu (ESPEN) doporučuje při zahájení nutriční podpory v prvních dvou týdnech liberální suplementaci vzhledem k vysoké prevalenci podvýživy a rizika vzniku refeeding syndromu. Laboratorní diagnostika nedostatku konkrétního stopového prvku nebo vitaminu není nezbytně nutná z důvodu zvýšených nákladů a oddálení zahájení suplementace.

## Závěr

Malnutrice je častým doprovodným patologickým stavem u pacientů s jaterní cirhózou. Je způsobena několika odlišnými patofyziologickými mechanismy, které v důsledku vedou k nedostatečnému příjmu potravy, malabsorpci a alterovanému metabolismus živin. Malnutrice je negativní prognostický faktor morbidit a mortality těchto pacientů. K screeningu a diagnostice lze využít celou škálu standardizovaných schémat a skórovacích systémů. Terapie spočívá v časné zahájení cílené nutriční intervence zahrnující orální nutriční suplementaci, sondovou enterální výživu a ve vybraných případech parenterální podání živin, minerálů a mikronutrientů.

## LITERATURA

1. Sharma A, Nagalli S, Chronic Liver Disease. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554597>.
2. Aller de la Fuente R. Nutrition and Chronic Liver Disease. Clin Drug Investig. 2022; 42(Suppl):55-61.
3. Traub J, Reiss L, Aliwa B, et al. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. Nutrients. 2021;13(2).
4. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(11):982-9.

5. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(10):1507-13.
6. Peng S, Plank LD, McCall JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1257-66.
7. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. World J Hepatol. 2015;7(16):1974-81.
8. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, et al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. Nutrition. 2003;19(6):515-21.

9. Chapman B, Sinclair M, Gow P J, et al. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol.* 2020;12(11):883-896.
10. Fritz E, Hammer J. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis are linked to impaired quality of life and psychological distress. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(4):370-5.
11. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):808-15.
12. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of patho-biochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
13. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14686-95.
14. Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485-521.
15. Chang K V, Chen J D, Wu W T, et al. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med. Assoc* 2019;118(4):833-842.
16. Merli M, Giusto M, Lucidi C, et al., Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain, Dis.* 2013;28(2):281-4.
17. Dasarthy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(6):1232-1244.
18. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1515-21.
19. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(9):779-86.
20. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
21. Boulhosa R, Lourenço RP, Côrtes DM, et al. Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools. *J Hum Nutr Diet.* 2020;3(6):862-868.
22. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193.
23. Carey EJ, Lai, JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2017;23(5):625-633.
24. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277-92.
25. Kara M, Kaymak B, Frontera W, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med.* 2021;53(6), jrm00209.
26. Iwasa M, Iwata K, Hara N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2013;29(11-12):1418-21.
27. Chen HW, Ferrando A, White MG, et al. Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. *Dig Dis Sci.* 2020;65(11):3350-3359.
28. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004;41(1):38-43.
29. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533-3562.
30. Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(9):1090-5.
31. Musazadeh V, Roshanravan N, Dehghan P, et al. Effect of Probiotics on Liver Enzymes in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Umbrella of Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022;9:844242.
32. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):Cd001939.
33. Baki J, Brown P, Tapper EB. Do Nutritional Interventions Improve the Outcomes of Patients with Cirrhosis and Ascites: A Systematic Review of Randomized Trials. *Curr Hepatol Rep.* 2020;19(2):71-77.
34. Venu M, Martin E, Saeian K, et al. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(6):627-33.

# Chystáte se vydat knihu?

## Svěřte ji SOLENu

### ZAJISTÍME VÁM:

- kvalitní redakční a editorskou práci
- recenze
- grafiku a tisk
- publicitu (včetně elektronické verze)



# Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů

**Petra Mináriková**

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou chronická, zánětlivá střevní onemocnění medikamentózně a chirurgicky nevyléčitelná. V posledních 20 letech došlo k dramatickému vývoji především léčby medikamentózní. V biologické léčbě byly zavedeny nové preparáty s mechanismem účinku cíleným na molekuly s klíčovým postavením v patogenezi idiopatických střevních zánětů.

**Klíčová slova:** idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, medikamentózní léčba, biologika, malé molekuly.

## Biological and innovative therapies of inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic, inflammatory bowel disease medically and surgically incurable. In the last 20 years, there has been a dramatic development, especially of medicamentous treatment. In biological therapy, new agents have been introduced with a mechanism of action targeted on molecules of key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, drug treatment, biologics, small molecules.

## Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease), mezi které řadíme Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC), jsou chronická, imunitně zprostředkovaná zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Etiologie je dosud neznámá a patogeneze objasněná pouze částečně.

Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem, spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců. Imunitní systém chybně rozpoznává fyziologické mikrobioty v tlustém a tenkém střevě a nesprávně je interpretuje jako patogeny (1).

Onemocnění jsou charakteristická perzistujícím zánětem vedoucím ke komplikacím, které vyžadují opakované hospitalizace, chirurgické zákroky, ale také představují riziko pro vznik kolorektální neoplázie. Průběh obou onemocnění je heterogenní se širokým spektrem projevů střevních i mimostřevních.

Pacienti jsou tak limitováni v běžných životních aktivitách, což má dopad na celkovou kvalitu života nemocných s IBD.

Idiopatické střevní záněty postihují především populace ekonomicky vyspělých zemí. Za poslední dvě dekády došlo k nárůstu incidence a prevalence. V Evropě trpí IBD více než 3,5 milionu lidí, v České republice je celkový počet pacientů s IBD 60 000. Prevalence IBD v České republice stále stoupá a je předpoklad, že do roku 2030 bude dle ÚZIS 78 000 nemocných (2).

Kauzální léčba IBD zůstává stále neznámá.

Základem terapie IBD je léčba medikamentózní, která prošla za posledních 25 let dramatickým vývojem. Do klinické praxe byly kromě dlouhodobě užívaných aminosalicylátů, kortikosteroidů, imunosupresiv, antibiotik a nutriční léčby zavedeny s koncem 20. století první biologické preparáty. Biologika stále prochází značným vývojem, a proto lze současné období označit za éru biologik. V posledním desetiletí s ohledem na pokrok v objasňování patogenéze IBD jsme svědky neustálého vývoje nových léčiv, označovaných příznačně jako léčba inovativní.

# GlobiFer<sup>®</sup> forte

dávkování 1-2 tablety denně

DOPLNĚK STRAVY

## Železo s přírodním hemoglobinem

### Výhody železa s hemoglobinem

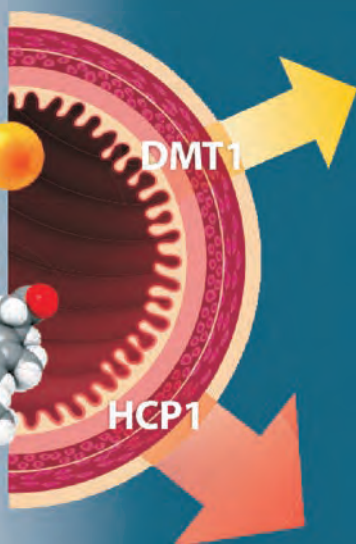
- nedráždí sliznici GIT, nežádoucí účinky na úrovni placeba
- lze užívat kdykoli během dne nezávisle na příjmu potravy, tekutin a léků
- umožní rychle doplnit deficit železa i při použití nízkých denních dávek
- přirozený zdroj železa s výrazně vyšší resorpcí, než jaké dosahuje samotné minerální železo
- jeho resorpci nesnižuje přítomnost fyátů a taninů (káva, čaj, celozrnné pečivo), ani zvýšené pH GIT (antacida, inhibitory protonové pumpy)
- je přirozeným zdrojem železa i pro těhotné a kojící ženy



nehemové  
železo

$\text{Fe}^{2+}$

hemové  
železo



DMT1  
přenašeč  
dvojmocných  
kovů

HCP1  
hem  
přenašející  
protein 1

Využívá obě  
možné cesty  
resorpce železa  
přes enterocyty



DIEDP/DEAFV



GEDEON RICHTER

[www.globifer.cz](http://www.globifer.cz)

V současnosti hlavním cílem léčby IBD již není zvládnutí akutních atak (relapsů) a dosažení klidové fáze (remise) s absencí symptomů, ale tzv. hluboká remise, tj. mimo absence klinických příznaků i absence morfologických známek onemocnění.

Právě biologika se stala prvními léky, které mají schopnost indukovat i udržet slizniční hojení, které je z hlediska vývoje choroby klíčové.

## Farmakoterapie IBD

Farmakoterapie je základem léčby IBD spolu s léčbou nutriční, chirurgickou a také endoskopickou. Léčba je zaměřena na dvě hlavní oblasti. První je tzv. léčba indukční, jejímž cílem je zvládnutí akutního onemocnění, k čemuž využíváme především aminosalicyláty, kortikosteroidy i biologika. Druhou oblastí je léčba udržovací, která je zaměřena na potlačení chronické zánětlivé aktivity a zabránění progresi onemocnění s rozvojem komplikací, opětovnému relapsu a udržení vysoké kvality života bez nutnosti kortikosteroidů. Dosažení tzv. hluboké remise, tj. remise definované morfologicky (vymizení zánětu), ale také endoskopicky, zobrazovacími metodami (CT, MR, UZ) a laboratorně významně snižuje riziko relapsu a komplikací.

Volba vhodného léčebného postupu, ať již medikamentózního nebo chirurgického, je vždy přísně individuální na základě vyhodnocení klinických, morfologických a laboratorních parametrů. Je třeba zhodnotit aktivitu nemoci, její rozsah, výskyt komplikací, mimostřevních projevů a také případná rizika, nežádoucí účinky léčby a identifikovat rizikové pacienty (3).

## Biologická léčba

Biologická léčba IBD má za sebou dvacetipětileté období. V současnosti představuje neefektivnější léčebnou modalitu idiopatických střevních zánětů, přesto však nevede k trvalému vyléčení u většiny pacientů.

Biologická léčiva jsou připravována biotechnologickými postupy pomocí buněčného vektoru, jedná se tedy o proteiny produkované živými organismy. Nejvýznamnější odlišností od klasických léčiv je velikost molekuly, která je podstatně větší. Další odlišností je také selektivita, s jakou zasahují do nitrobuněčných regulací imunitní a zánětlivé odpovědi.

Cílovým působením biologik je molekula, která má klíčové postavení v patogenezi IBD. Biologické preparáty lze dělit do několika skupin, kterými jsou inhibitory TNFa, inhibitory adhezivních molekul  $\alpha 4\beta 7$ , inhibitory interleukinu IL-12/23.

Mezi indikace biologické léčby u IBD patří:

- neúčinnost nebo netolerance konvenční terapie kortikosteroidy a nebo imunosupresivy u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní CN/UC,
- komplexní perianální píštěle u CN,
- vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CN (časný začátek nemoci, diagnóza před 17. rokem věku, extenzivní postižení tenkého střeva, perianální choroba, rychlá progresie onemocnění do stadia penetrujících komplikací (abscesy, píštěle),
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou střevního zánětu (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episkleritida, iridocyklitida, uveitida, periferní anebo axiální spondylartritida),

- primární sklerozující cholangitida asociovaná s IBD,
- kortikodependence,
- časná pooperační rekurence CN,
- akutní těžká ataka UC neodpovídající na i. v. aplikaci kortikosteroidů (záchranná léčba),
- refrakterní pouchitida,
- podle vývoje léčby, místa zásahu, klinického efektu a nežádoucích účinků je za první generaci biologik považována skupina anti-TNFa. (4).

## Blokátory TNFa

TNFa (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) je klíčový prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy a T lymfocyty. Indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6), aktivuje reaktanty akutní fáze, inhibuje apoptózu zánětlivých buněk a zvyšuje tvorbu kolagenu, což má za následek chronické ireverzibilní změny celé střešní stěny v podobě stenóz, rozšíření stěny střeva. Působením TNFa na epitelové buňky dochází ke zvýšení propustnosti střešní bariéry pro ionty a bakteriální antigeny (5).

Mezi anti-TNFa preparáty patří:

### Infliximab (IFX)

Chimérická, monoklonální IgG-1 protilátka anti-TNFa. 25 % tvoří myši komponenta, 75 % složka humánní.

### Adalimumab (ADA)

Humanizovaná rekombinantní protilátka s nízkou imunogenicitou a tvorbou protilátek (1%).

### Golimumab (GOL)

Humánní monoklonální IgG-1 anti-TNFa protilátka.

Inhibitory TNFa stále představují nejvíce užívaná biologika, která mají schopnost indukce a také udržení remise onemocnění. Hlavními limity anti-TNFa léčby je primární a sekundární ztráta efektu a nežádoucí účinky. 20 % pacientů primárně na léčbu neodpovídá, tzv. primární non-respondéři. Klinické odpovědi dosahuje 69 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u Crohnovy choroby, především luminální, je efektivita vyšší (6).

Velkým problémem je tzv. sekundární ztráta odpovědi, ke které dochází až u 30 % pacientů, kteří primárně na léčbu odpověděli. Příčinou se zdá být nepravdělná a individuální clearance podmíněná velikostí molekuly monoklonální protilátky. Vychytávání a odbourávání v retikuloendotelovém systému se mění v čase, což činí fixní dávkování značně obtížným a zásadně odlišným oproti konvenčním léčivům a malým molekulám.

Právě ztráta odpovědi v důsledku neoptimální terapeutické hladiny léčiva zůstává diskutovaným problémem (7).

Strategie biologické léčby je velmi individuální a je postavena na několika faktorech. Těmi základními je znalost patofyziologického procesu zánětu, který je veden několika cestami, které se mohou uplatňovat v různé intenzitě v závislosti na fenotypu nemoci, lokalizaci nemoci a na délce trvání nemoci. Je třeba zvážit riziko vzniku komplikací a chirurgických zákroků.

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD) se pokusil stanovit nové cíle léčby IBD, které jsou za horizontem klinického zlepšení. Jedná se o léčebný cíl komplexní povahy, zahrnující mimo

# Mutaflor®

*Escherichia coli* (Nissle 1917)

## Vaše volba pro přirozené zdraví střev

Probiotický lék

- profylaxe relapsu ulcerózní kolitidy
- poruchy flóry tlustého střeva a jejich následky
- vhodný pro těhotné a kojící ženy



### Zkrácená informace o přípravku MUTAFLO®

**Složení:** 1 enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje:  $2,5\text{--}25 \times 10^9$  CFU *Escherichia coli* (Nissle 1917). **Indikace:** K léčbě dospělých a dospívajících od 12 let. Profylaxe relapsu ulcerózní kolitidy. Poruchy flóry tlustého střeva a jejich následky; průjem, zácpa, meteorismus, colitis, alergie, ekzémy; novotvorba střevní flóry po jejím poškození antibiotiky, sulfonamidy nebo ozářením; uroinfekce. Aktivace obranyschopnosti organismu. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí a dospívající od 12 let: 1.–4. den 1 tobolku Mutafloru, pak 2 tobolky denně. Při akutním průjmu: 1. den 3krát denně 2 tobolky a poté pokračovat 2 tobolkami denně (obvykle stačí celkově 20 tobolek). Při zvlášť úporné zácpě lze podávat až 4 tobolky denně. Při profylaxi relapsu ulcerózní kolitidy se doporučuje 1.–4. den podávat 1 tobolku denně, pak 2 tobolky denně. V případě ulcerózní kolitidy existují zkušenosti z kontrolovaných studií s délkou podávání 12 měsíců. K prevenci relapsu ulcerózní kolitidy se má Mutaflor užívat průběžně. Celá denní dávka se podává s jídlem, nejlépe spolu se snídaní, nerozkousaná a zapíjí se dostatečně tekutinou. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Není. **Interakce:** Antibiotika a sulfonamidy mohou účinnost Mutafloru snížit. **Těhotenství a kojení:** Přípravek mohou užívat těhotné a kojící ženy. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: flatulence (na začátku léčby). **Farmakokinetické vlastnosti:** Tobolky jsou acidoresistentně potaženy a rozpouštějí se v terminálním ileu. **Doba použitelnosti:** 1 rok. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Velikost balení:** 20 a 100 tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ARDEYPHARM GmbH, Loerfeldstr. 20, 58313 Herdecke, Německo. **Registrační číslo:** 49/442/00-C. **Datum revize textu:** 18. 4. 2019.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. V udržovací terapii pacientů s ulcerózní kolitidou je přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku.

Určeno pro odbornou zdravotnickou veřejnost. Datum přípravy: 10/2024



Distributor v ČR:  
S&D Pharma CZ, spol. s r.o.  
Písnická 22, 142 00 Praha 4

[www.sdpharma.cz](http://www.sdpharma.cz)

klinické hledisko také zlepšení endoskopické (slizniční hojení), u UC histologii, zlepšení laboratorních parametrů (CRP, fekální kalprotektin), u CN morfologické změny na zobrazovacích metodách (MR, CT, UZ) (8).

Klinickým cílem u CN je normalizace symptomů aktivity zánětu. Významné je pacientovo zhodnocení bolesti břicha a snížení frekvence stolic. Z hlediska endoskopického hodnocení je klíčové tzv. slizniční hojení, tj. úprava endoskopického nálezu se zhojením vředů.

V případě UC je nejdůležitějším ukazatelem aktivity nemoci klinická symptomatologie (bolest břicha, krvácení, průjemy) a endoskopický nález, tzv. Mayo index. Cílem je snížení celkového Mayo skóre na 2 body a níže a endoskopické zhojení sliznice na Mayo subskóre < 1.

## Individuální přístup a terapie šitá na míru – „tailored therapy“

Optimální léčebná strategie je založena na personalizaci, tj. individuální léčbě, jejímž základem je nastavení ideální dávky pro konkrétního pacienta. K individualizaci léčby významně přispívá terapeutické monitorování koncentrace léčiva – therapeutic drug monitoring (TDM) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti drug antibody) proti anti-TNFα lékům. Cílem monitorování je určení optimální dávky biologika, která zajistí dostatečnou hladinu léku v séru, která bude maximálně efektivní a zároveň také bezpečná. Nejvíce doložených informací o monitorování biologik je u infliximabu.

Farmakokinetické monitorování léčiva (TDM) je definováno jako měření tzv. údolních koncentrací léku, tj. koncentrací na konci dávkovacího intervalu, těsně před aplikací („trough level“), na základě kterého dochází k adekvátní úpravě dávky a/nebo dávkovacího intervalu ve snaze optimalizovat léčebný efekt. Neoptimální dávkování preparátu a tvorba anti-TNFα protilátek jsou nejčastějšími příčinami sekundární ztráty odpovědi.

Příčiny primární neúčinnosti, ale také sekundární ztráty efektu léčby mohou být farmakokinetické i farmakodynamické. Nejčastěji se jedná o nedostatečnou koncentraci léčiva v důsledku tvorby protilátek proti léku nebo dochází při vysoké aktivitě zánětu při vysoké koncentraci anti-TNFα k nadměrné konzumpci anti-TNFα protilátek, případně dochází k vysokým ztrátám anti-TNFα proteinů do lumen střeva. Zároveň vlivem nepříznivého katabolického stavu k degradaci bílkovin. Faktory, které tak ovlivňují clearance anti-TNFα preparátů a tím snižují hladinu biologika, jsou sérový albumin, C-reaktivní protein, ale také tělesná hmotnost.

Terapeutické rozmezí pro dosažení klinické odpovědi je v případě infliximabu koncentrace > 5 µg/ml v týdnu 14, v případě adalimumabu je to koncentrace vyšší než 10 µg/ml. Pro dosažení slizničního zhojení je obvykle třeba vyšších hladin. V případě infliximabu v rozmezí 6–10 µg/ml, u adalimumabu v rozmezí 8–12 µg/ml (9).

Cílem proaktivního monitorování je prevence relapsu časnou změnou, tj. navýšením dávky biologika u pacientů, kteří nedosahují terapeutických hladin léčiva, a naopak v případě supratherapeutických dávek deeskalace léčby. Proaktivní monitorování je založeno na změně léčebného schématu v konkrétních časových intervalech nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti klinických symptomů. Studie TAXIT prokázala u pacientů s Crohnovou chorobou, že optimalizace dávek IFX na základě hladiny léčiva 3–7 µg/ml vedla k dlouhodobému udržení

remise, oproti skupině pacientů, kde byla léčba upravována až na základě klinických symptomů. Papamichael v retrospektivní studii prokázal, že pacienti, kteří byli proaktivně monitorováni, měli nižší riziko relapsu a déle udržitelnou remisi oproti pacientům s reaktivním monitorováním (10).

Studie CALM s adalimumabem prokázala, že pacienti s CN s relativně krátkým trváním nemoci vykazovali klinické i endoskopické zlepšení, pokud byla eskalace léčby založena na základě nejen klinických symptomů, ale také na zánětlivých biomarkerech oproti pacientům, u nichž byly hodnoceny pouze klinické symptomy (11).

Studie dlouhodobého sledování nemocných potvrdila, že nemocní, u nichž dojde v prvním roce léčby k endoskopickému zhojení, mají v dalším průběhu významně nižší výskyt závažných komplikací, jako jsou píštěle, stenózy, mezenterální infiltráty a také mají nižší potřebu chirurgické intervence. Výhodou proaktivního monitorování je optimalizace léčby včetně snížení nežádoucích účinků kombinované imunosupresivní léčby. Stanovení „trough level“ ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a tím i optimalizaci dlouhodobé udržovací léčby. V neposlední řadě je výhodou také nemalé snížení nákladů na léčbu nutnou k udržení remise (12).

Opakem proaktivního přístupu je reaktivní monitorování (reactive TDM based dosing), které je založeno na měření koncentrace léčiva v případě podezření na sekundární ztrátu odpovědi na anti-TNFα léčbu. V případě subtherapeutické dávky léku dochází k intenzifikaci léčby, tj. navýšení dávky a/nebo zkrácení dávkovacího intervalu. Při pozitivitě anti-TNFα protilátek lze do medikace přidat imunomodulátor (methotrexát/thiopurin). Tato tzv. konkomitantní imunosupresivní terapie zvyšuje efektivitu biologika a vede ke snížení tvorby protilátek proti biologickému léčivu, což potvrdily studie SONIC (CN) (13) a SUCCESS (UC) (14).

Standardní dávkování IFX je v indukční fázi pro Crohnovu chorobu i ulcerózní kolitidu 5 mg/kg i.v. a to v týdnu 0, 2 a 6, následované aplikací dávky 5 mg/kg v 8týdenních intervalech v rámci léčby udržovací.

Standardní dávkování adalimumabu (ADA) je 160 mg s. c. v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg s. c. ve dvoutýdenních intervalech jako udržovací léčba. Intenzifikace léčby je možná zkrácením dávkovacího intervalu na 1 týden a/nebo navýšením dávky na 80 mg s. c. v závislosti na klinických symptomech, biomarkerech (CRP, fekální kalprotektin) a/nebo endoskopickém nálezu.

Obdobně jako u IFX i v případě ADA platí, že vyšší hladiny léčiva (trough levels TLS) jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem.

Golimumab (GLM) představuje další anti-TNFα preparát schválený pro léčbu ulcerózní kolitidy v subkutánní aplikaci. Indukční léčba spočívá v aplikaci 200 a 100 mg v týdnu 0 a 2, následované 50 nebo 100 mg každé 4 týdny v závislosti na tělesné hmotnosti (< 80 kg / > 80 kg). Pacientům, kteří nereagují na indukční dávku 200, resp. 100 mg, je v udržovací léčbě aplikováno 100 mg GLM.

## Nežádoucí účinky a kontraindikace preparátů anti-TNFα

Biologická léčba preparáty anti-TNFα je spojena s řadou nežádoucích účinků, které jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1.

Vždy je třeba respektovat kontraindikace pro zahájení a pokračování biologické léčby, které shrnuje tabulka 2.

S ohledem na znalost kontraindikací a nežádoucích účinků biologické anti-TNF $\alpha$  léčby je třeba vždy před jejím zahájením provést screeningová vyšetření, uvedená přehledně v tabulce 3.

## Biosimilární anti-TNF $\alpha$

V souvislosti s ukončením patentů na originální biologika vstoupily do klinické praxe tzv. biosimilární preparáty (biosimilars).

Biosimilar je definován jako biologický léčivý přípravek, který je vysoce podobný již existujícímu biologickému léčivému přípravku („referenčnímu přípravku“). Biosimilars však nelze považovat za generika, která mají jednodušší chemickou strukturu a považují se za totožná se svými referenčními léčivými přípravky. Narozdíl od primární struktury proteinové molekuly dané sekvencí bází je struktura sekundární a terciární u biosimilars výrazně složitější. Hlavním důvodem odlišnosti je skutečnost, že není použita identická výchozí buněčná linie, proto není možné připravit naprosto totožný biologický preparát, ačkoli finální produkt má stejné biologické účinky. Z toho také plynou možné odlišnosti mezi originálním preparátem a biosimilárním preparátem v imunogenním profilu a terapeutickém efektu. Biosimilární přípravek, podobně jako originální přípravek, je produktem živých mikroorganismů a vykazuje tak jistou variabilitu, která však nemá vliv na jeho bezpečnost a účinnost (15, 16).

Prvním biosimilárním preparátem registrovaným pro léčbu středně-těžké–těžké Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byl CT-P13 (Remsima),

jehož referenčním biologikem je infliximab. Preparát byl pro tyto indikace schválen na principu extrapolace, vycházející ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií s revmatoidní artritidou (PLANETRA) a ankylozující spondylitidou (PLANETAS) (17,18), které prokázaly vysokou bezpečnost a účinnost CT-P13. Kohortové studie s biosimilárním infliximabem u IBD, které následovaly, prokázaly podobnost v účinku a bezpečnosti s originálním infliximabem, a to jak u pacientů naivních (dosud neužívajících biologickou léčbu), tak u pacientů, u kterých proběhl tzv. switch z originálního infliximabu. CT-P13 (Remsima) je první infliximab, který má Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválenou kromě intravenózní formy subkutánní formu podávání. Do popředí zájmu se dostávají biosimilární léky s tzv. vylepšenými vlastnostmi, označované jako „biobetters“. Na rozdíl od biosimilars nemají biobetters žádnou oficiální definici, jsou jakousi vylepšenou verzí již schváleného biologického přípravku, který má příznivější farmakokinetiku a farmakodynamiku a potenciálně lepší klinické výsledky, navíc pro pacienty pohodlnější subkutánní aplikaci. Síťové metaanalýzy ukázaly efektivitu subkutánního infliximabu v porovnání s intravenózním IFX i s vedolizumabem (ze skupiny anti integrinů) ve schopnosti dosažení i udržení klinické remise u pacientů s CN i UC (19). Výzkumy se subkutánním infliximabem přinesly zásadní zjištění. Prvním je skutečnost, že vysoká imunogenita infliximabu není podmíněna jeho chimérickou strukturou, ale především a právě intravenózním podáním, které vede k výrazným výkyvům plazmatických koncentrací v době před a po podání infuze (through level). V případě subkutánního infliximabu je v dávce 120 mg každé 2 týdny sérová koncentrace léčiva výrazně vyšší, než je tomu při intravenózním podání infliximabu v dávce 5 mg/kg. Zároveň je tvorba protilátek proti infliximabu významně nižší při subkutánním podání (20).

Protože se primární nebo sekundární selhání intravenózního infliximabu připisuje právě kolísající koncentraci v séru, vede aplikace subkutánní formy infliximabu k vyššímu terapeutickému efektu.

Poněkud neplánovaně přispěla k rozšíření subkutánního infliximabu pandemie covidu-19, kdy bylo nutno zamezit cestování pacientů do center aplikujících biologickou léčbu a minimalizovat tak riziko nákazy. Velkým přínosem pro nemocné byl i komfort v podobě jednoduché domácí aplikace. Dalším ne zcela zanedbatelným příznivým faktorem je přínos ekonomický, neboť subkutánní léčba je z tohoto pohledu výrazně efektivnější.

Převedení pacienta z intravenózní formy na formu subkutánní označujeme jako switch, obdobně je switch také změna jednoho preparátu za druhý ze stejné lékové skupiny, nejčastěji infliximab za adalimumab, ev. golimumab. Switch také znamená převedení pacienta

**Tab. 1.** Nežádoucí účinky biologické anti-TNF $\alpha$  léčby

|                            |                                                                                                           |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekční</b>            | bakteriální, virové, mykotické, TBC                                                                       |
| <b>Kožní</b>               | infekce, ekzémové dermatózy, psoriatické dermatózy, pyodermie, urtika, urtikariezní vaskulitidy, psoriáza |
| <b>Autoimunitní</b>        | indukce tvorby autoprotilátek ANA, dsDNA, klinicky manifestní SLE                                         |
| <b>Nádorová onemocnění</b> | NHL, hepatosplenický lymfom (HSTL) maligní melanom                                                        |
| <b>Alergické reakce</b>    | alergické reakce akutní reakce oddálené přecitlivělosti                                                   |

**Tab. 2.** Kontraindikace biologické anti-TNF $\alpha$  léčby

|                                                                       |                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Akutní infekce (bakteriální, virové-opportunní – CMV, HSV, mykotické) |                                                                                         |
| Hepatitidy, TBC                                                       |                                                                                         |
| Sepse                                                                 |                                                                                         |
| Nedrénovaný břišní absces                                             |                                                                                         |
| Náhlá příhoda břišní                                                  |                                                                                         |
| Masivní krvácení, perforace, toxické megacolon                        |                                                                                         |
| Kardiální insuficience                                                | NYHA III–IV, manifestní projevy NYHA I–II, kardiální insuficience konzultace kardiologa |
| Demyelinizační onemocnění                                             |                                                                                         |
| Neuritida n. opticus                                                  | konzultace neurologa                                                                    |
| Anamnéza závažné alergické reakce na anti-TNF $\alpha$ léčbu          |                                                                                         |
| Malignita                                                             | riziko recidivy malignity po anti-TNF $\alpha$ léčbě konzultace onkologa                |

**Tab. 3.** Screeningová vyšetření před zahájením anti-TNF $\alpha$  léčby

|                                             |                                                                 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Latentní TBC                                | RTG S+P<br>quantiferon TBG a/nebo TBSpot test a/nebo Mantoux II |
| Infekce HIV, EBV, CMV, VZV, virus spalniček |                                                                 |
| Virové hepatitidy                           | HBsAg<br>anti HBs<br>anti HBe<br>anti HBeC                      |
| Clostridium difficile                       | toxin A/B, antigen                                              |

z originálního preparátu na preparát biosimilární v rámci stejné lékové skupiny, např. originální infliximab za biosimilární infliximab.

Pro volbu biologického preparátu jsou důležitá hlediska především medicínská, jako je lokalizace nemoci, její průběh, komplikace, věk nemocného, dosavadní léčba. Ekonomické hledisko je významné za situace nesprávně zvoleného léku na počátku léčby, což s sebou nese i rizika nežádoucích účinků a nižšího terapeutického účinku, rezultující v další náklady na léčbu komplikací. Obecně platí, že biologikum, které je zavedeno v léčbě jako první, bez ohledu na mechanismus účinku, má nejlepší terapeutický efekt.

Pokud léčba anti-TNFa selhává, nebo pacienti s Crohnovou chorobou/ulcerózní kolitidou přes plnou a adekvátní léčbu anti-TNFa na tuto léčbu neodpovídají nebo ji netolerují nebo je kontraindikována, jsou indikováni k léčbě jiným biologikem. Mimo již výše zmíněný switch je v praxi možný tzv. swap, tj. převedení na biologikum z jiné skupiny, s jiným mechanismem účinku.

## Inhibitory adhezivních molekul

Další skupinu biologik představují inhibitory adhezivních molekul.

Hlavním zástupcem této skupiny je vedolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům  $\alpha 4\beta 7$ . Zásadní odlišností od systémově působících preparátů anti-TNFa je selektivní působení v trávicím traktu, resp. selektivní blokování migrace GIT tropních lymfocytů do střevní submukózy a tím blokáce rozvoje zánětu. Klinický výzkum GEMINI prokázal vysokou efektivitu a bezpečnost vedolizumabu v léčbě středně těžké-těžké CN a vysocí aktivní UC. Vedolizumab vykazuje vysokou účinnost u pacientů, u kterých došlo k selhání anti-TNFa léčby (21).

V indukčním režimu je vedolizumab podáván intravenózně v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6. Pokud je po indukci dosaženo slizničního hojení a klinické remise, pokračuje se v léčbě udržovací, kdy se podává 300 mg i. v. každých 8 týdnů. Výhodou vedolizumabu je menší výskyt nežádoucích účinků, především kožních a neurologických. Nevýhodou je z důvodu cílení na  $\alpha 4\beta 7$  receptory v trávicí trubici minimální efekt na mimostřevní projevy IBD s výjimkou primární sklerozující cholangitidy (PSC), kde je vedolizumab preferován z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (cholangitid) při léčbě inhibitory TNFa.

Vedolizumab byl prvním biologikem ze skupiny antiintegrinů, které bylo v Evropě schváleno v intravenózní i subkutánní formě pro udržovací léčbu středně těžké-těžké UC a CN. Efektivita a bezpečnost subkutánního vedolizumabu byla studována v klinickém programu VISIBLE 1, 2 a VISIBLE OLE, které potvrdily, že subkutánní forma vedolizumabu v udržovací léčbě UC a CN je srovnatelně účinná a bezpečná jako forma intravenózní a obě lékové formy jsou v udržovací léčbě zaměnitelné (22). Dalším zástupcem inhibitorů adhezivních molekul je etrolizumab. Jedná se o humanizovanou IgG1 protilátku s duálním působením. Selektivně váže podjednotku  $\beta 7$  integrinu  $\alpha 4\beta 7$  a zároveň inhibicí integrinu  $\alpha E$  snižuje migraci zánětlivých buněk do střeva a jeho působení na střevní epitel. Klinické programy GARDENIA, HICKORY a HIBISCUS neprokázaly u UC superioritu etrolizumabu vůči anti-TNFa. Žádná ze studií neprokázala efekt na dlouhodobé udržení remise UC (23).

Průběžné výsledky klinického hodnocení BERGAMOT prokázaly efektivitu etrolizumabu v udržení dlouhodobé remise a endoskopického zlepšení u středně těžké-těžké CN, avšak nikoli statisticky významné indukce remise oproti placebo (24).

## Protilátky proti interleukinům

V roce 2016 vstoupily do léčby Crohnovy choroby protilátky proti interleukinům, resp. ustekinumab, do té doby úspěšně užívaný v terapii psoriázy. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu IL-12/23, který hraje klíčovou roli u onemocnění zprostředkovaných imunitním systémem. Efektivita protilátky proti IL-12/23 byla potvrzena jak v řadě studií, tak v klinické praxi. Indikací k léčbě ustekinumabem je středně těžká-těžká CN a UC u pacientů, u nichž došlo k selhání konvenční nebo anti-TNFa léčby nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo v situaci, kdy pacient léčbu netoleroval, případně byla tato léčba kontraindikována.

Indukční léčba ustekinumabem se zahajuje intravenózní aplikací dávky, která je závislá na tělesné váze. Následují subkutánní aplikace. První subkutánní dávka 90 mg se aplikuje 8 týdnů po intravenózní dávce, poté 90 mg subkutánně každých 12 týdnů. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvýšit frekvenci podávání na 8 týdnů.

Efektivita ustekinumabu v dosažení jak klinické odpovědi, tak klinické remise byla sledována u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí anti-TNFa léčba i u pacientů biologicky naivních v klinických studiích UNITI 1,2. Účinnost a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou byla studována v klinickém programu UNIFI (25, 26).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby ustekinumabem patří infekce (TBC screening na latentní TBC je podmínkou zahájení léčby), dále nemelanomové kožní nádory (NMSC), hypersenzitivní reakce, deprese, pruritus.

Studium etiopatogeneze IBD v posledních letech se zaměřilo na interleukiny IL-12 a IL-23. Výzkumy prokázaly, že IL-12 má společnou podjednotku p40 s cytokinem IL-23, který hraje klíčovou roli v diferenciaci T0 lymfocytů v Th17 lymfocyty. IL-12 má zásadní roli v iniciaci zánětu a IL-23 v udržení chronického zánětu.

V současné době se začínají v praxi uplatňovat monoklonální protilátky cílené na selektivní vazbu s podjednotkou p19 a inhibující IL-23.

Mezi tyto nové protilátky proti IL-23, resp. podjednotce p19 řadíme risankizumab. Jedná se o IgG1 humanizovanou monoklonální protilátku, která je určena k léčbě středně těžké-těžké CN jak v indukční, tak v udržovací léčbě. Efektivitu a bezpečnost prokázaly indukční studie ADVANCE a MOTIVATE a v udržovací fázi studie FORTIFY. Tato klinická zkoušení prokázala významný klinický efekt a bezpečnost. V týdnu 52 bylo dosaženo klinické remise a endoskopické odpovědi u 52 % pacientů s CN (27).

Mezi další anti IL-23p19 patří monoklonální protilátky mirikizumab, guselkumab a tiltrakizumab. Mirikizumab (monoklonální humanizovaná IgG4 protilátka) na základě klinického hodnocení dosahuje klinické a endoskopické remise u pacientů se střední a vysokou aktivitou UC (28).

Od roku 2023 je ČR mirikizumab indikován k léčbě pacientů se středně těžkou-těžkou aktivní UC, u kterých nebyla odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, nebo u kterých došlo ke ztrátě

# OMVOH® PRVNÍ IL-23p19 INHIBITOR

omvoh®  
mirikizumab

schválený pro léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (UC)<sup>1,2</sup>

**Polovina pacientů byla  
po roce léčby v klinické remisi.  
98 % z nich neužívalo kortikoidy<sup>#3</sup>**

**Ústup symptomů včetně střevních  
urgencí již od 2. týdne<sup>1,3</sup>**

**Obdobný výskyt nežádoucích  
účinků u Omvoh® i placeba<sup>1,3</sup>**



<sup>#</sup> V posledních 12 týdnech klinické studie LUCENT-2. Do studie LUCENT-2 byli zařazeni pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi v týdnu 12 studie LUCENT-1.

#### Reference:

1. SPC Omvoh. 2. Keam, Susan (2023). Mirikizumab: First Approval. Adis Journals. Online resource. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.23354510.v1>.
3. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis published on-line, N Engl J Med 2023; 388:2444-2455 DOI: 10.1056/NEJMoa2207940.

## Zkrácený souhrn údajů o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

**Omvoh 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a Omvoh 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo v předplněném peru.** Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg mirikizumabu v 15 ml roztoku, jedna předplněná injekční stříkačka/jedno předplněné pero obsahuje 100 mg mirikizumabu v 1 ml roztoku. **Indikace:** Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida u dospělých pacientů, u nichž byla odpověď na konvenční nebo na biologickou léčbu nedostatečná, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Většina hlášených hypersenzitivních reakcí byla mírně až středně těžké povahy, těžké reakce byly méně časté. Objeví-li se závažná hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, podávání mirikizumabu musí být neprodleně ukončeno a musí být zahájena odpovídající léčba. Mirikizumab může zvyšovat riziko závažné infekce. Před zahájením používání mirikizumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba zvážit rizika a přínosy léčby. Pacienti je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se u nich objeví symptomy klinicky významné akutní nebo chronické infekce. Pokud se rozvine závažná infekce, je třeba zvážit vysazení mirikizumabu, dokud infekce neodezní. Před zahájením léčby je třeba pacienty vyšetřit na přítomnost tuberkulózy (TBC). Během léčby mirikizumabem a po jejím ukončení mají být sledovány symptomy aktivní TBC. Protituberkulózní léčba má být zvažena před zahájením léčby mirikizumabem, u pacientů s latentní nebo aktivní TBC v anamnéze, u kterých nelze potvrdit adekvátní průběh léčby. Na počátku léčby a každý měsíc v průběhu indukce je třeba vyšetřit jaterní enzymy a bilirubin. Poté je třeba hodnoty jaterních enzymů a bilirubinu kontrolovat (jednou za 1-4 měsíce) podle standardních postupů při léčbě pacientů a podle klinické indikace. V případě zvýšení ALT nebo AST a podezření na polekové poškození jater musí být podávání mirikizumabu ukončeno, dokud není tato diagnóza vyloučena. Před zahájením léčby mirikizumabem je třeba zvážit dokončení veškerých vhodných očkování. Pacientům léčeným mirikizumabem nepodávejte živé vakcíny. Podaná dávka 300mg obsahuje 60mg sodíku (3 % denního příjmu dle WHO), dále je nutné připočítat množství obsažené v roztoku pro naředění koncentrátu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (7,9 %, nejčastěji nazofaryngitida), bolest hlavy (3,3 %), vyrážka (1,1 %) a reakce v místě vpichu (8,7 % po s.c. podání). **Interakce:** Neuvádí se. Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že clearance mirikizumabu nebyla u pacientů s ulcerózní kolitidou ovlivněna souběžným podáváním 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylové), kortikosteroidů nebo perorálních imunomodulátorů (azathioprinu, merkaptopurinu, thioguaninu a methotrexátu). **Dávkování a způsob podání:** 300 mg je podáváno jako indukční dávka i.v. v týdnech 0, 4 a 8. Pacienti je třeba po 12týdenním indukčním podávání vyšetřit a pokud u nich dojde k adekvátní odpovědi na léčbu, je možné přejít na udržovací dávkování 200 mg s.c. každé 4 týdny. Pro dosažení dostatečného léčebného přínosu je možné prodloužit indukci na týdny 12, 16 a 20 a od týdne 24 přejít na udržovací s.c. formu nebo v případě nedostatečné odpovědi podávání mirikizumabu ukončit. Pacientům, u nichž v průběhu udržovací fáze dojde ke ztrátě odpovědi na léčbu, může být opět podáváno 300 mg mirikizumabu i.v. každé 4 týdny, celkem 3 dávky (reindukce). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 10 týdnů po skončení léčby používat spolehlivou antikoncepci. V rámci preventivních opatření je vhodné se podávání přípravku Omvoh v těhotenství vyhnout. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení nebo Omvoh vysadit. **Balení:** Omvoh 300 mg koncentrát pro infuzní roztok po 1 injekční lahvičce, Omvoh 100 mg injekční roztok po množství 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček nebo 2, 4 nebo 6 předplněných per. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem a před světlem. Omvoh 100mg injekční roztok může být uchováván mimo chladničku po dobu až 2 týdnů při teplotě do 30°C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1736/001, EU/1/23/1736/002, EU/1/23/1736/003, EU/1/23/1736/004, EU/1/23/1736/005, EU/1/23/1736/006.

**Poslední revize textu:** 22.12.2023.

\*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

**Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek v současnosti není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. S aktuálním stavem úhrady přípravku se seznámte na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

Před předepsáním se prosím seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) a nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, [www.lilly.com/cz](http://www.lilly.com/cz)

**Tento materiál je určen výhradně pracovníkům ve zdravotnictví**

odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. Indukční dávka 300 mg se podává intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následuje udržovací léčba subkutánní aplikací 200 mg každé 4 týdny.

Guselkumab je plně humánní IgG1 protilátka s vazbou na p19 IL-23, jehož efekt byl předmětem studií GALAXI-1 v indukční fázi a GALAXI-2 v udržovací fázi. Studie prokázaly dosažení klinické odpovědi i endoskopického zlepšení v týdnu 12 u pacientů se středně těžkou–těžkou CN (29).

Výsledky těchto studií a jejich využití v klinické praxi IBD jsou očekávány.

## Inovativní léčba

Inovativní léky, které se v posledních letech dostávají do popředí zájmu, jsou tzv. „malé molekuly“. Toto označení zdůrazňuje jejich odlišnou strukturu a výrobu v porovnání s monoklonálními protilátkami. Zásadním rozdílem je molekulová hmotnost, která je v případě malých molekul < 1 kDa, většinou < 500 Da, což umožňuje jejich snadný průnik přes buněčné membrány.

Právě nízká molekulová hmotnost velmi zásadně ovlivňuje způsob podávání léku, cílové působení, farmakokinetiku, imunogenicitu i lékové interakce. Hlavní výhodou malých molekul je možnost jejich perorálního podávání a odolnost vůči degradaci v kyselém žaludečním prostředí. Významná je také jejich resorpce z tenkého střeva do systémové cirkulace. Další charakteristikou malých molekul je jejich krátký biologický poločas, což vyžaduje jejich podávání v pravidelných intervalech 2x denně. Degradace malých molekul je stabilní v průběhu celé doby léčby, oproti monoklonálním protilátkám, jejichž clearance je velmi nestabilní, během léčby se může měnit a vede tak k různé biologické dostupnosti a odlišné efektivitě léčby. Malé molekuly nevykazují žádný antigenní potenciál a imunogenicitu. Setkáváme se však s idiosynkratickou reakcí či lékovou alergií, výskyt lékových interakcí je také u malých molekul vyšší.

## Inhibitory Janus-kináz

Systém Janus-kinázy (JAK) zahrnuje čtyři intracelulární tyrozinkinázy. JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozinkináza 2 (TAK-2), které se na membráně párují do různých dvojkombinací a fosforylují šest různých proteinů STAT, čímž je zajištěna jedinečnost signalizace různých cytokinů. Janus-kinázy zprostředkovávají prozánětlivý efekt řady interleukinů na aktivaci funkcí, proliferaci a aktivitu lymfocytů, blokují intracelulární přenos prozánětlivého signálu. Inhibice Janusových kináz tak potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a vede tak k modulaci imunitní odpovědi.

Perorálním zástupcem inhibitorů Janus-kináz užívaných od roku 2018 v léčbě IBD, resp. UC, je tofacitinib, neselektivní inhibitor JAK, který inhibuje především aktivitu JAK-1 a JAK-3, méně JAK-2. Touto inhibicí se blokuje signalizace zánětlivých cytokinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 a interferonu  $\gamma$  (30).

Tofacitinib je indikován k léčbě středně těžké–těžké ulcerózní kolitidy, kde nebyla odpověď na jiné biologikum nebo u pacientů, kteří odpověď ztratili nebo jiné biologikum netolerovali. Efektivita tofacitinibu byla potvrzena ve studiích OCTAVE 1 a 2, které sledovaly bezpečnost a účinnost indukční i udržovací léčby. Účinnost byla prokázána jak u nemocných, kteří dosud neužívali anti-TNFa léčbu

(anti-TNF naivní), tak u pacientů exponovaných anti-TNFa terapii. Ve studii OCTAVE SUSTAIN byla prokázána vyšší účinnost obou dávek Tofacitinibu (5 i 10 mg 2x denně) ve všech sledovaných parametrech, kterými bylo dosažení klinické remise (39,4 %), slizniční hojení (44,9 %), měřeno poklesem pMayo skóre a trvalá remise bez kortikoidů v týdnu 52 (47,7 %). Pozitivem léčby tofacitinibem je rychlý nástup účinku, a to již ve 2. týdnu léčby. Výhodou tofacitinibu je jeho předvídatelný metabolismus, který se nemění, což je zásadní odlišnost od biologik, kde se clearance a metabolismus mění v čase. Mezi nežádoucí účinky léčby patří infekční komplikace, nejčastěji nasopharyngitidy, uroinfekce, infekce virem varicella zoster a herpes zoster. Kromě infekčních komplikací jsou nejčastějšími nežádoucími účinky kardiovaskulární komplikace (srdeční selhání, hluboká žilní trombóza, plicní embolie), dále hematologické (neutropenie) a metabolické (elevace sérových lipoproteinů LDL a cholesterolu) (31, 32).

Filgotinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivitu v indukci a udržení klinické remise u středně a vysoce aktivní UC prokázala studie SELECTION (33).

Filgotinib má velmi dobrý bezpečnostní profil, v dávce 200 mg je účinný nejen u pacientů anti-TNFa naivních, ale také u pacientů, kteří na biologika selhali. Od 1. 4. 2023 je v ČR schválen v indikaci středně těžké–těžké UC ověřené koloskopicky a biopticky, kde došlo k selhání konvenční léčby a selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

Recentně byly publikovány výsledky randomizované klinické zkoušky fáze II, které prokázaly efektivitu a bezpečnost filgotinibu v léčbě fistulující perianální CN (34).

Upadacitinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivita v léčbě UC byla hodnocena ve studiích U-ACHIVE a U-ACCOMPLISH a hlavním výsledkem bylo dosažení klinické remise u pacientů exponovaných dřívější anti-TNFa léčbě. V udržovací fázi 42 % pacientů bylo stále v klinické remisi (35).

Následovaly klinické programy U-EXCEL a U-EXTEND, které potvrdily efektivitu v indukci klinické remise pacientů se středně těžkou–těžkou CN (36).

Upadacitinib má rychlý nástup účinku, je stejně účinný u anti-TNFa naivních i exponovaných pacientů. Vykazuje vysokou míru histologicko-endoskopického slizničního hojení. Bezpečnostní profil je dobře známý a široce prozkoumaný. Upadacitinib je v současnosti indikován pro léčbu středně těžké–těžké aktivní UC a CN s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Doporučená indukční dávka u UC je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů, v udržovací léčbě se podává 30 mg nebo 15 mg jednou denně dle individuálních potřeb pacienta. U pacientů s CN je indukční dávka 45 mg jednou denně podávána po dobu 12 týdnů, v udržovací léčbě je doporučena dávka individuální 30 mg nebo 15 mg jednou denně.

## Blokátory receptoru S1P (sfingosin-1-fosfát)

Blokátory S1P receptoru jsou další skupinou malých molekul, které nabízí zcela unikátní přístup v léčbě IBD. Sfingosin-1-fosfát jakožto metabolit membránových sfingolipidů se váže na některý z pěti podtypů receptorů S1P1-5, které se nachází v centrálním nervovém systému,

PŘÍZNAKY UC MOHOU PŘEDSTAVOVAT

# CHAOS

PRO VAŠE PACIENTY<sup>1,2</sup>

POMOZTE JIM

# ZKLIDNIT

CHAOS UC<sup>3</sup>



**Příznaky UC jsou jako monstrum pro Vaše pacienty.**

**VELSIPITY může nabídnout<sup>1,2</sup>:**

- **Perorální moderní léčba první linie\* indikovaná u pacientů od 16 let věku a starších se středně těžkou a těžkou UC<sup>3</sup>**
  - Rychlé zlepšení symptomů od 2. dne<sup>4</sup>
  - 100 % pacientů, kteří dosáhli klinickou remisi v 52. týdnu, bylo bez steroidů<sup>5</sup>
- **Příznivý bezpečnostní profil<sup>3,5</sup>**
  - Bez zvýšeného rizika závažné či oportunní infekce vs. placebo včetně herpes zoster
- **Jedna tableta jednou denně. Stejná dávka od začátku – bez titrace<sup>3</sup>**



**Zkrácená informace o přípravku:** Velsipity 2 mg potahované tablety **Stožení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje etrasimod-arginin odpovídající 2 mg etrasimodu a 0,0156 mg barviva tartrazinu (E 102). **Indikace:** Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida (UC) u pacientů ve věku 16 let a starších, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci buď na konvenční léčbu, nebo na biologickou léčivou látku. **Dávkování a způsob podání:** 2 mg etrasimodu jednou denně. Perorálně s jídlem po dobu prvních 3 dnů a poté s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; Imunodeficitní stav; V posledních 6 měsících prodělaný infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV podle New York Heart Association; Anamnéza nebo přítomnost atrioventrikulární blokády (AV) druhého stupně Mobitzova typu II nebo AV blokády třetího stupně, sick sinus syndromu nebo sinoatriální blokády, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor; Těžké aktivní infekce, aktivní chronické infekce, jako jsou hepatitida nebo tuberkulóza; Aktivní malignity; Těžká porucha funkce jater; Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby u všech pacientů provést EKG k posouzení preexistující srdeční abnormality. Postupovat s opatrností u pacientů léčených betablokatorem, blokatorem kalciových kanálů, léčivými přípravky prodlužujícími interval QT, antiarytmiky třídy Ia a třídy III. Radit se s kardiologem u pacientů s významným prodloužením intervalu QT (QTcF  $\geq 450$  ms u mužů,  $\geq 470$  ms u žen); arytmií vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III; nestabilní ischemickou chorobou srdeční, srdeční zástavou v anamnéze, cerebrovaskulárním onemocněním nebo nekontrolovanou hypertenzí; symptomatickou bradykardií, rekurentní kardiogenní synkopou nebo těžkou neléčenou spánkovou apnoe v anamnéze. Riziko infekcí – před zahájením léčby je třeba získat aktuální kompletní krevní obraz (CBC complete blood count), včetně počtu lymfocytů (tj. během posledních 6 měsíců nebo po ukončení předchozí léčby UC). Během léčby pravidelně kontrolovat CBC. Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – ostrážost ohledně klinických příznaků nebo nevyšetřených neurologických nálezů, které mohou poukazovat na PML. Předchozí a souběžná léčba cytostatiky, imunomodulačními nebo nekortikosteroidními imunosupresivními terapiemi – opatrnost kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém. Očkování – může být méně účinné, pokud je podáváno během léčby etrasimodem. Pokud je vyžadována imunizace živou atenuovanou vakcínou, mají se tyto vakcíny podat alespoň 4 týdny před zahájením léčby etrasimodem. Použití živých atenuovaných vakcín během léčby etrasimodem a po dobu alespoň 2 týdnů po jejím ukončení je třeba se vyhnout. Poškození jater – před zahájením léčby mají být k dispozici aktuální hladiny aminotransferáz a bilirubinu (tj. během posledních 6 měsíců). Při absenci klinických příznaků mají být hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu sledovány v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a poté pravidelně. Zvýšený krevní tlak – krevní tlak má být během léčby etrasimodem sledován a podle potřeby upraven. Makulární edém – u pacientů s anamnézou diabetu mellitu, uveitidy a/nebo základního/souběžného onemocnění sítnice se doporučuje před zahájením léčby etrasimodem provést oftalmologické vyšetření a během léčby provádět kontrolní vyšetření. U pacientů bez výše uvedených rizikových faktorů se doporučuje oftalmologické vyšetření očního pozadí, včetně makuly, provést během 3–4 měsíců po zahájení léčby etrasimodem a kdykoli, pokud během užívání etrasimodu dojde ke změně vidění. Malignity – pokud je pozorována podezřelá kožní léze, má být okamžitě vyšetřena. Protože existuje potenciální riziko maligních kožních výrůstků, pacienti léčení etrasimodem mají být varováni před vystavením slunečnímu záření bez ochrany. Tito pacienti nemají dostávat souběžnou fototerapii zářením UVB ani fototerapii PUVA. Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) – pokud by se u pacienta léčeného etrasimodem rozvinuly jakékoli neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky, jakýkoli příznak/známka naznačující zvýšení intrakraniálního tlaku + C48 nebo zrychlené neurologické zhoršení, má lékař neprodleně naplánovat kompletní fyzikální a neurologické vyšetření a zvážit MRI. Respirační účinky – používat s opatrností u pacientů s těžkým respiračním onemocněním (např. plicní fibrózu, astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí). **Interakce:** Účinek inhibitorů CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrasimod – souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými až silnými inhibitory dvou nebo více z těchto enzymů (např. flukonazol), zvyšuje expozici etrasimodem, a proto se nedoporučuje. Účinek induktorů CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrasimod – souběžné podávání s léčivými přípravky, které jsou středně silnými až silnými induktory dvou nebo více z těchto enzymů (např. rifampicin, ezulutamid), snižuje expozici etrasimodem, a proto se nedoporučuje. Účinek polymorfismu CYP2C9 – k potenciální zvýšené expozici etrasimodem se nedoporučuje jeho souběžné podávání u pacientů, o kterých je známo, že jsou pomalými metabolizátory CYP2C9, nebo u nichž je na to podezření, a kteří užívají léčivé přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C8 a/nebo CYP3A4. Betablokatory a blokatory kalciového kanálu – doporučuje se opatrnost u pacientů užívajících léčivé přípravky zpomalující srdeční frekvenci nebo atrioventrikulární vedení vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na snížení srdeční frekvence. Antiarytmika, léčivé přípravky prodlužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snižovat srdeční frekvenci – pokud se zvažuje léčba etrasimodem u pacientů užívajících antiarytmika třídy Ia nebo třídy III, je třeba se poradit s kardiologem. Vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na srdeční frekvenci, pokud se zvažuje zahájení léčby etrasimodem u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT, je třeba se poradit s kardiologem. Cytostatické, imunomodulační nebo nekortikosteroidní imunosupresivní terapie – postupovat opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby a v týdnech po podání. Očkování – může být méně účinné, pokud je podáno během léčby etrasimodem a po dobu až 2 týdnů po jejím ukončení. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Velsipity je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Proto musí být před zahájením léčby u žen ve fertilním věku k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a má být poskytnuto poradenství ohledně závažného rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby etrasimodem a po dobu alespoň 14 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Etrasimod může při podání během prvního trimestru těhotenství způsobovat vrozené malformace. V důsledku toho je přípravek Velsipity v těhotenství kontraindikován. Etrasimod je třeba vysadit nejméně 14 dnů před plánovaným těhotenstvím. Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba etrasimodem okamžitě ukončena. Kojení – riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Etrasimod se v období kojení nemá podávat. Fertilita – ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Etrasimod nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, kteří po užití etrasimodu pociťují závratě, se však mají zdržet řízení nebo obsluhy strojů, dokud závratě neustoupí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou lymfopenie (11 %) a bolest hlavy (7 %). Časté byly rovněž infekce močových cest, infekce dolních cest dýchacích, neutropenie, hypercholesterolemie, závratě, postižení zraku, bradykardie, hypertenze a zvýšené jaterní enzymy. Méně častý byl makulární edém a atrioventrikulární blokáda. **Předávkování:** Je třeba sledovat známky a příznaky bradykardie, případně i přes noc, měřit srdeční frekvenci, krevní tlak a EKG. Pro etrasimod neexistuje žádné specifické antidotum. Pokles srdeční frekvence lze zvrátit parenterálně podaným atropinem. **Uchovávání:** Nevýžaduje se žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Má se uchovávat v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) uzavřená polypropylenovým víčkem, vysoušedlo integrované přímo do víčka. Velikost balení: 30 potahovaných tablet. Hliníkový blistrový strip laminovaný na orientovanou polyaminovou (oPA) folii a integrovanou vysoušecí vrstvu (HDPE/LDPE) s papírovým/hliníkovým/LDPE podkladem. Velikost balení: 28 nebo 98 potahovaných tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEEG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/23/1790/001-003. **Datum poslední revize textu:** 13. 6. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

**Reference:** 1. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. Dig Liver Dis. 2016;48(6):601-607. 2. Dubinsky MC, Watanabe K, Molander P, et al. The Global UC Narrative Survey Panel. Ulcerative Colitis Narrative global survey findings: the impact of living with ulcerative colitis – patients' and physicians' view. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(11):1747-1755. 3. SPC Velsipity 4. Dubinsky MC, Vermeire S, Chaparro M, et al. Symptomatic improvement observed within 2 days of etrasimod induction therapy: results from ELLEVATE UC 52 and ELLEVATE UC 12 studies in patients with ulcerative colitis. United European Gastroenterol J. 2023;11(suppl 6):201-534. Poster presented at: 31st United European Gastroenterology (UEG) Week 2023; Oct 14-17, 2023; Copenhagen, Denmark. Abstract ID: mP359. 5. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELLEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies [published correction appears in Lancet. 2023;401(10381):1000]. Lancet. 2023;401(10383):1159-1171. 6. Sonnenberg E, Lees CW, Baert F, et al. P795 Efficacy and safety of etrasimod as a first-line advanced treatment following 5-aminosalicylic acid and/or thiopurines: Data from the ELLEVATE UC 52 and ELLEVATE UC 12 phase 3 clinical trials. J Crohn's and Colitis 2024; 18(Suppl): 1484-1485. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0925>.

\* Mezi moderní terapií se řadí modifikátory S1P receptorů, biologika a inhibitory JAK.<sup>5,6</sup> • JAK = Janusova kinaza; S1P = sfingosin-1-fosfat; UC = ulcerózní kolitida.

imunitním systému, kardiovaskulárním systému a lymfoidní tkáni. Různé typy buněk imunitního systému exprimují rozdílné typy receptorů, což hraje zásadní roli pro migraci (homing) lymfocytů v lymfoidních tkáních a jejich další migraci do oběhu.

Prvním perorálním agonistou S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub> receptoru je ozanimod, který je mimo IBD používán i v léčbě jiných autoimunitních onemocnění (relaps-remitentní roztroušená skleróza). Vazbou ozanimodu na S1P receptor dochází k zablokování migrace lymfocytů do periferního řečiště. Účinnost a bezpečnost ozanimodu v léčbě středně těžké–těžké UC byla hodnocena ve studii TOUCHSTONE. Dlouhodobý přínos ozanimodu se u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní UC projevil jak v endoskopickém, tak histologickém zlepšení.

Ozanimod je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, anémie, změny počtu lymfocytů, odchylky jaterních transamináz, infekce a bradykardie. Kontraindikacemi jsou imunodeficiency, porucha funkce jater skóre A nebo B dle Child Pugh, AV blok 2<sup>st</sup>.typ II a AV blok 3<sup>st</sup>., sick sinus syndrom (37). Od roku 2023 je v ČR ozanimod indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou UC, u nichž buď byla neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo došlo k selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

V současnosti probíhá řada klinických hodnocení dalších molekul z kategorie modulátorů S1P v léčbě IBD, jako jsou etrasimod, amiselimod, a v blízké budoucnosti budeme svědky výsledků těchto klinických hodnocení.

Současný výzkum se zaměřil na využití malých molekul v tzv. kombinované léčbě, kdy je podáváno biologikum současně s malou molekulou. Tento přístup lze použít přísně individuálně u vysoce rizikových pacientů, refrakterních na dosud podávanou léčbu. Nejčastěji jsou to pacienti s rizikovým fenotypem, s extenzivním postižením tenkého střeva, stenozující anebo fistulující formou, případně závažnou extraintestinální manifestací, nebo dalším autoimunitním onemocněním. Kombinovaná léčba s sebou nese rizika především infekční, a proto by měla být důkladně zvažována v kontextu rizik probíhajícího aktivního onemocnění a to přísně individuálně. Preferována jsou léčiva

s nejpříznivějším bezpečnostním profilem, jako je vedolizumab a ustekinumab. V této tzv. duální terapii je nejčastěji podávaným biologikem vedolizumab nebo ustekinumab v kombinaci s anti-TNFα. Z malých molekul byl dosud preferován tofacitinib (38,39).

## Závěr

Medikamentózní léčba idiopatických střevních zánětů prošla za posledních 20 let dramatickým vývojem. Zcela zásadním zlomem bylo zavedení biologické léčby do klinické praxe, zpočátku preparátů anti-TNFα, následovanými antiintegriny a inhibitory interleukinů. Revolucí v léčbě IBD byl příchod biosimilars a biobetters do klinické praxe, což díky pozitivnímu ekonomickému efektu umožnilo léčbu daleko širší skupině nemocných, než tomu bylo v případě originálních preparátů. Další revoluční změnou bylo zavedení inovativní léčby v podobě malých molekul. Inhibitory JAK a blokátory receptoru S1P dosahují ve velmi krátkém horizontu stejných výsledků, kterých dosahovala biologická léčba v uplynulých 20 letech.

Současná strategie léčby IBD je založena na principu „terapie šité na míru“, zdůrazňující individuální přístup k pacientovi a proaktivní monitorování choroby. Základem proaktivního přístupu je změna dávkovacího schématu biologické léčby nejen na základě klinických symptomů, ale v kombinaci s monitorováním zánětlivých biomarkerů jako je CRP a fekální kalprotektin. Tento přístup přispívá k časnému dosažení a udržení klinické remise a tím ke zlepšení kvality života nemocných.

Farmakoterapie IBD se dostala do popředí zájmu a zároveň se stala nejprogresivněji se vyvíjející částí gastroenterologie. V blízké budoucnosti bychom se tak mohli přiblížit cílům, kterými je časná intervence na základě individuálního rizika u konkrétního pacienta, preference léčby v domácím prostředí, hodnocení aktivity nemoci pomocí pravidelného monitoringu laboratorních parametrů včetně domácího monitorování za využití telemedicíny. Závěrem lze konstatovat, že nejdůležitějším cílem, ke kterému by jakákoli léčba měla směřovat, je normální život pacientů s IBD.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Ahluwalia B, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):379-389.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty nové trendy a mezioborové souvislosti. 2020; ISBN 978-80-271-1208-1.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicina pro promoci.* 2019;20(3):201-209.
- Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(1):11-24.
- Podolsky DK, et al. Yamada's textbook of Gastroenterology. 2016; ISBN 9781118512067.
- Zbořil V, et al. Idiopatické střevní záněty 2018; ISBN 978-80-204-4720-3
- Lukáš M, et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. 2019; ISBN 978-80-7492-453-8.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic goals for treatment to target. *Am J Gastroenterol.* 2015 Sep;110(9):1324-38.
- Strik AS, et al. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? *Exp. Review of Clin Pharmacol.* 2019;9:885-891.
- Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;28:12-17.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 23;390:10114.
- Ungaro I, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 July;159(1):139-147.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.
- Feldman SR, Bagel J, Namak S. Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Disease in Primary Care: What a practicing physician needs to know. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):411-417.
- Danese S, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease- an update. *J Crohn's Colitis.* 2017;26-34.
- Yoo DH, Hrycaj P, Mirand P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with

innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann rheum Dis.* 2013;72:1613-1620.

18. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-1612.

19. Schreiber S, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021. Jun;160(7):2340-2353.

20. Schreiber S, Ben-Horin S, Ye BD, et al. Development of novel auto-injector of subcutaneous CT-P13 infliximab: Phase I randomized, open-label, single-dose trial to compare the pharmacokinetics and safety to pre-filled syringe in healthy subjects. *J Crohn's Colitis.* 2019;12(1):458-459.

21. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013;369: 699-710.

22. Vermier S, D'Haens G, Baert F, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients with Moderately to severely Active Crohn's Disease: Results from Visible 2 Randomised Trial. *J Crohn's Colitis.* 2022;16:27-38.

23. Danese S, Colombel JF, Lukas M, et al on behalf of GARDENIA Study Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:118-127.

24. Sandborn WJ, Panese J, Danese S, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (BERGAMOT): a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:43-55.

25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1046-1060.

26. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381:1201-1214.

27. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trial. *Lancet.* 2022;399:2015-2030.

28. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2023;388:2444-55.

29. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 Galaxi-1 Study. *Gastroenterology.* 2022 May;162(6):1650-1664.

30. Danese S, Argollo M, Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. Jak selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? *Gut.* 2019; 68(10):1893-1899.

31. Rubin DT, Dubinski M, Lukas M, et al. Long-term efficacy of tofacitinib in patients who received extended induction therapy: results from OCTAVE open study for tofacitinib delayed responders. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(suppl 1):S050-S052.

32. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736.

33. Feagan B, Danese S, Loftus EV, et al. Filgotinib as Induction and maintenance Therapy for Ulcerative Colitis (SELECTION): A Phase 2 b/3 Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2021;397:2372-2384.

34. Reinisch W, Colombel JF, D'Haens GR, et al. Efficacy and Safety of Filgotinib for the Treatment of Perianal Fistulizing Crohn's Disease (DIVERGENCE 2): a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Crohn's Colitis.* 2024 Feb. 16;XX:1-11.

35. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as Induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomized trials. *Lancet.* 2022 Jun 4; 39 (10341):2113-2128.

36. Loftus EV Jr, Panes J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:1966-80.

37. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-91.

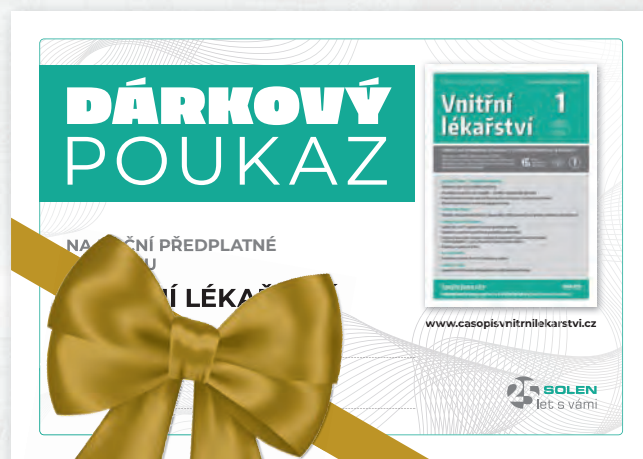
38. Ahmed W, Galati J, Kumar A, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:e361-79.

39. Mas EB, Calvo XC. Selecting the best combined biological therapy for refractory inflammatory bowel disease patients. *J Clin Med.* 2022;11:1076.

# Tip na dárek pro zdravotníky

Potěšte své přátele a blízké z řad lékařů či farmaceutů předplatným některého z časopisů vydavatelství SOLEN.

- ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
- DERMATOLOGIE PRO PRAXI
- MEDICÍNA PRO PRAXI
- NEUROLOGIE PRO PRAXI
- ONKOLOGIE
- PEDIATRIE PRO PRAXI
- PSYCHIATRIE PRO PRAXI
- UROLOGIE PRO PRAXI
- VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ



Pro obdarovaného si vytisknete dárkový certifikát.



NÁVOD, JAK  
POSTUPOVAT



<https://www.solen.cz/artkey/inf-990001-2800.php>

# Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu

**Přemysl Falt**

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc

Časné kolorektální neoplazie jsou lokalizované prekancerózní léze tlustého střeva se zanedbatelným rizikem lymfatické nebo systémové diseminace. Mezi časné neoplazie patří adenomy s lehkou a těžkou dysplazií, intramukózní adenokarcinom a adenokarcinom s invazí do povrchové části submukózy bez jiných rizikových histologických známek. Časné neoplazie jsou v drtivé většině případů detekovány koloskopicky a metodou volby v jejich léčbě je endoskopická resekce, která z velké části nahradila resekci chirurgickou. Během diagnostické koloskopie jsou užívány morfologické klasifikace umožňující odhad rizika přítomnosti invazivního karcinomu a volbu správné resekční techniky. V běžné klinické praxi je užívána endoskopická polypektomie a endoskopická slizniční resekce (EMR), v terciárních endoskopických centrech endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmurální resekce (FTR). Finálním arbitrem úspěšnosti léčby je histologické vyšetření resekátu, v některých případech může být indikována následná chirurgická resekce s lymfadenektomií. Vzhledem k riziku lokální recidivy a metachronních lézí je nutná následná dispenzarizace nemocných.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, koloskopie, endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce, endoskopická transmurální resekce.

## Endoscopic treatment of early colorectal cancer

Early colorectal neoplasia is a localized precancerous lesion of the large intestine associated with negligible risk of lymphatic or systemic dissemination. Early neoplasia consists of adenoma with low- and high-grade dysplasia, intramucosal carcinoma and superficially invasive cancer without other high-risk features. In the majority of cases, early neoplastic lesions are detected by colonoscopy and treated by means of endoscopy resection replacing surgical treatment. Risk of invasive cancer should be stratified during diagnostic colonoscopy using morphological classifications and then, appropriate resection technique (endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection or full-thickness resection) is used. Success of endoscopic resection is assessed by histological examination of the resected specimen and in some cases, additional surgical resection with lymphadenectomy should be performed. Colonoscopic surveillance is needed due to the risk of local recurrence and metachronous lesions.

**Key words:** colorectal cancer, colonoscopy, endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, endoscopic full-thickness resection.

## Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz a ve vyspělých zemích představuje významnou zdravotní i socioekonomickou zátěž. V České republice je ročně diagnostikováno asi 7 400 nových případů KRK a bohužel asi 3 500 nemocných na něj umírá (1, 2). Pozitivním epidemiologickým jevem

je pokles incidence o 2,8 % a mortality dokonce o 21,9 % mezi lety 2006 a 2016, pravděpodobně i důsledkem screeningového programu zavedeného v roce 2000, který nadále úspěšně pokračuje (3). Jako u jiných nádorů má na prognózu nemocných klíčový vliv stadium, ve kterém je diagnostikován. Zatímco v klinickém stadiu I (T1/2 N0 M0) je 5leté přežití přes 90 %, ve stadiu IV (M1) je necelých 16 %. Bohužel



# Endoscopic Tissue Management Defect Closure Portfolio

**Boston  
Scientific**  
Advancing science for life™

**STANDARD  
CLOSURE**

**ADVANCED  
CLOSURE**

**COMPLEX  
CLOSURE**



**Resolution™  
Clip Family**

**MANTIS™ Clip  
& X-Tack™**

**OverStitch™  
Family**

## Multiple solutions for every closure.

CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labelling supplied with each device or at [www.IFU-BSCI.com](http://www.IFU-BSCI.com) or at [www.apolloendo.com/dfus](http://www.apolloendo.com/dfus). Products shown for INFORMATION purposes only and may not be approved or for sale in certain countries. This material is not intended for use in France.  
2024 Copyright © Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

CE 2797 OverStitch™, OverStitch SX™, OverStitch NXT™, X-Tack™ Endoscopic HeliX Tacking System  
CE 0344 MANTIS™ Clip

EDNDO-1943604-AA

podíl nemocných diagnostikovaných ve stadiu III a IV se stále blíží polovině případů (2).

Tlusté střevo nám na rozdíl od jiných orgánů (instruktivním příkladem mohou být pankreatogenní nádory) skýtá možnost většinu neoplazií diagnostikovat ve stadiu, ve kterém jsou minimálně invazivně (obvykle prostředky digestivní endoskopie) nebo chirurgicky resekovatelné s následnou vynikající prognózou. Většina lézí roste epiteliálně, je tedy intraluminálně detekovatelná dobře dostupnou a metodicky propracovanou koloskopií. Celý průběh kancerogeneze trvá v typických případech dlouho (až 10–20 let) a poskytuje nám tak dostatečný čas k diagnostice (4). Vzhledem k tomu, že většina časných lézí není provázena specifickými klinickými příznaky, je nutné vyšetřovat asymptomatické jedince ve věku s dostatečně vysokou pravděpodobností přítomnosti neoplazie. V České republice screeningový program začíná ve věku 50 let buď formou screeningové koloskopie, nebo testu na okultní krvácení ve stolici. Další skupinou jsou nemocní ve zvýšeném riziku KRK, tedy nemocní s hereditárními formami KRK, pozitivní rodinnou anamnézou, s osobní anamnézou kolorektální neoplazie a pacienti s dlouhotrvající kolitickou formou idiopatického střevního zánětu (IBD). U části nemocných je kolorektální neoplazie detekována při koloskopii nebo jiném vyšetření prováděných pro nesouvisející symptomy (5–7).

Cílem této práce je definovat časné kolorektální neoplazie a KRK a popsat současný stav jejich diagnostiky a endoskopické léčby.

## Časný kolorektální karcinom

Definice časné kolorektální neoplazie a KRK není univerzální a lze je vnímat z různých pohledů. Za časnou kolorektální neoplazii (ne karcinom) z praktických důvodů považujeme benigní nebo nízkorizikové maligní afekce, které jsou bezpečně endoskopicky resekovatelné a nejsou zatíženy významnějším rizikem lymfatické nebo systémové diseminace. Jedná se tedy o adenomy s lehkým a těžkým stupněm intraepiteliální neoplazie („dysplazie“), intramukózní adenokarcinom nebo karcinom invadující do povrchové části submukózy bez jiných rizikových endoskopických známek (8). Optimálním cílem endoskopické resekce je tzv. „pokročilý adenom“ definovaný jako adenom  $\geq 10$  mm, s vilózní strukturou a/nebo těžkou dysplazií, který je zatížen signifikantním rizikem maligní transformace 25–40 % za 10 let (9) a je ve většině případů snadno léčitelný, obvykle přímo během diagnostické koloskopie. Některé léze ale stále nelze přes příznivou histologii řešit endoskopicky a je nutná resekce chirurgická, důvodem je nejčastěji nepříznivá lokalizace, velikost léze nebo fibrotické změny v submukóze.

Časný KRK je obvykle chápán jako z resekátu histologicky potvrzený karcinom invadující maximálně do povrchové části (třetiny) submukózy (sm1) bez dalších rizikových histologických známek (nepříznivý grading, lymfatická nebo vaskulární invaze, budding vyššího stupně). Předpokládané riziko lymfatické diseminace je u takové léze  $< 3$  % (10) a nepřevyšuje tak vlastně riziko chirurgické resekce. Konsenzuálně je za hranici svrchní třetiny submukózy považováno 1000  $\mu$ m (1 mm) měřených od lamina muscularis mucosae. Intramukózní karcinom je dle revidované Vídeňské klasifikace z pohledu rizikovitosti kladen na úroveň těžké stupně dysplazie (11) a takové léze nejsou v kolorektu považovány za maligní. V širším slova smyslu lze za časný KRK považovat i invazivní

karcinom kurativně léčitelný chirurgickou resekci bez nutnosti následné onkologické léčby, tedy karcinom s hlubokou submukózní invazí (sm2–3) nebo s invazí do muscularis propria (T2) (klinické stadium I) bez nálezů lymfatických nebo vzdálených metastáz. Hraniční je nízkoriziková podskupina T3 karcinomů (klinické stadium II), které obvykle také nejsou indikovány k adjuvantní léčbě. Každý případ invazivního karcinomu by měl být bez ohledu na způsob resekce probrán na multioborovém panelu daného zařízení.

Správný endoskopický management kolorektálních lézí spočívá v jejich spolehlivé detekci, charakterizaci (zejména ve smyslu rizika přítomnosti invazivní neoplazie), optimálně zvolené technice endoskopické resekce a následné dispenzarizaci nemocných.

## Detekce a charakterizace kolorektálních lézí

Kolorektální neoplazie jsou nejčastěji detekovány v průběhu koloskopie indikované z důvodů uvedených výše. Podstatně méně k detekci vedou alternativní metody jako CT kolografie nebo kapslová koloskopie, důvodem je obvykle volba nemocného nebo nemožnost provést klasickou koloskopii. V případech objemnějších lézí může být nález náhodný při vyšetření z jiného důvodu (CT, MR, PET-CT).

Koloskopie s detekcí a eradikací adenomových lézí snižuje incidenci a mortalitu na KRK (12). Problémem zůstává, že během koloskopie dochází k přehlédnutí až 20–27 % adenomů, 10 % pokročilých adenomů, a dokonce až 6 % karcinomů (13, 14). Záchyt adenomů je proto jedním ze základních parametrů kvality koloskopie (ADR, Adenoma Detection Rate). Ze studií je patrná velká variabilita ADR mezi endoskopisty a významná negativní korelace mezi ADR a tzv. intervalovým KRK, který je definován jako KRK diagnostikovaný v období mezi negativní koloskopií a plánovanou dispenzární koloskopií (15, 16). Detekční úspěšnost koloskopie je komplexní proces a kromě individuálních schopností endoskopisty záleží na kvalitě střevní očisty, prohlížečím čase a kvalitě zobrazení sliznice tlustého střeva. S různou úspěšností jsou studovány a v klinické praxi využívány techniky potenciálně zvyšující záchyt neoplastických lézí (klasická a virtuální chromoendoskopie, nástavce na distálním konci endoskopu, zvětšovací techniky, změna úhlu rozhledu, vodou asistované zavádění) (17, 18).

Charakterizace spočívá v makroskopickém rozlišení neoplastických a non-neoplastických lézí, ohraničení jejich okrajů (delineace) a odhadu histologické pokročilosti, zejména ve smyslu rizika přítomnosti invazivního adenokarcinomu. Správná charakterizace vede k volbě vhodné techniky endoskopické resekce. Léze zvažované k endoskopické léčbě obvykle nejsou biopsiovány z důvodu rizika následných fibrotických změn, klešťová biopsie navíc nereprezentuje histologii celé léze. Charakterizace by měla vést i k identifikaci malignizovaných lézí s hlubokou invazí, které není možno kurativně odstranit endoskopicky a jsou indikovány přímo k chirurgické resekci. U takových lézí je naopak biopsie vhodná a v některých lokalizacích jsou i označeny tetovázemi k usnadnění orientace během operace.

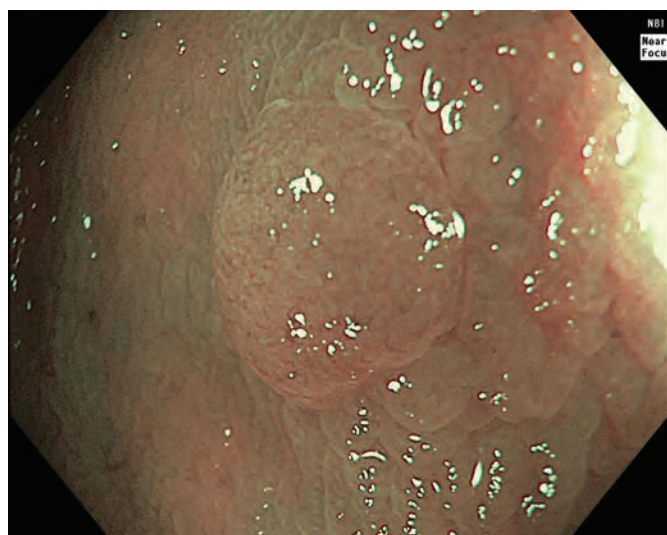
Za standardní je dnes považováno zobrazení s vysokým rozlišením a jednou z forem virtuální chromoendoskopie, která prakticky nahradila klasickou chromoendoskopii s využitím reliéfových nebo absorpčních barviv. K charakterizaci neoplastických lézí je využívána řada endoskopických klasifikací. Pařížská klasifikace je základní morfológickou klasifikací rozlišující polypoidní léze, které jsou stopkaté

(0-Ip), polopřisedlé (0-Isp) nebo přisedlé (0-Is); a nepolypoidní léze (0-II), které svojí výškou nepřesahují 2,5 mm nad úroveň okolní sliznice. Nepolypoidní léze mají variantu lehce vyvýšenou (0-IIa), plochou (0-IIb) a lehce sníženou (0-IIc). Léze vyhloubené až ulcerované jsou označeny jako 0-III (19). Z Pařížské klasifikace vychází tzv. LST klasifikace nepolypoidních lézí  $\geq 10$  mm (Laterally Spreading Tumors), která rozlišuje řasu subtypů (LST-GH, LST-GM, LST-NGF, LST-NGPD) (20). Klíčové je, že velikost a morfologický typ léze korelují s rizikem přítomnosti invazivního karcinomu. Například u lézí typu 0-IIa / LST-GH je riziko  $< 1\%$ , u lézí typu LST-GM 19 % a léze typu 0-IIc / LST-NGPD jsou provázeny 45% a při velikosti  $\geq 30$  mm dokonce až 88% rizikem. Ložisko invazivního karcinomu je obvykle přítomno v polypoidní (0-Is) nebo naopak vkleslé části (0-IIc) lézí (21). Ze zvětšovací klasické chromoendoskopie vychází klasifikace vzoru epiteliálních jamek („pit pattern“) dle Kuda na povrchu lézí (typ I, II, IIIs, IIIL, IV, Vi, Vn), které korelují s histologickou pokročilostí léze. Například typ Vi je typický pro adenomy s těžkou dysplazií až povrchově submukózně invadující

karcinom a dezorganizovaný typ Vn signalizuje přítomnost hluboce invadujícího karcinomu (22). Vzhledem k dobré dostupnosti virtuální chromokoloskopie (zejména NBI, Narrow Band Imaging) je v klinické praxi čím dál častěji využívána tzv. NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) klasifikace. Typ I odpovídá pilovitým lézím a hyperplastickým polypům, typ 2 adenomům s lehkou dysplazií až povrchově submukózně invadujícímu karcinomu a typ 3 karcinomu s hlubokou invazí (23). Tzv. JNET (Japan NBI Expert Team) modifikace ještě rozděluje typ 2 na 2A odpovídající adenomu s lehkou dysplazií a 2B odpovídající adenomu s těžkou dysplazií až povrchově invadujícímu karcinomu (24) (Obr. 1–4).

K posouzení hloubky invaze lze využít i různé formy endosonografie. Klasickou radiální endosonografií lze využít při stagingu lézí rekta, v orálních částech tračníku lze využít vysokofrekvenční sondy (12–30 MHz) zavedené pracovním kanálem koloskopu. Endosonografie je vhodná zejména k vyloučení hluboké submukózní invaze a invaze do muscularis propria, při odhadu povrchové invaze není příliš přesná (25).

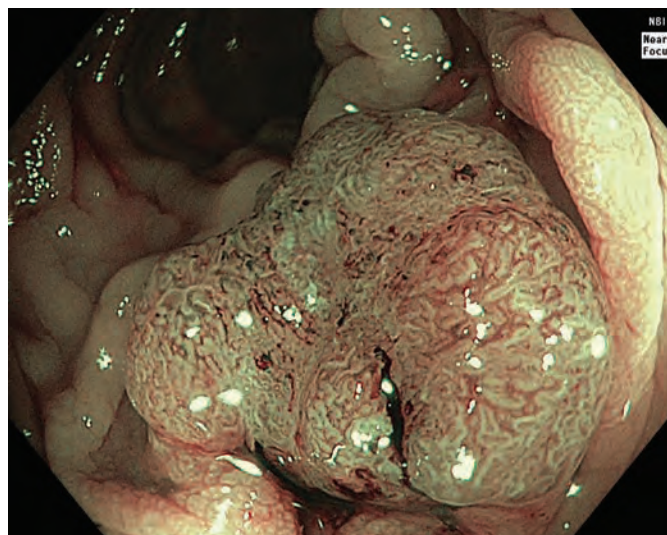
**Obr. 1.** Léze 0-IIa sigmoidea v módu NBI odpovídající typu 1 dle NICE / JNET klasifikace, histologicky hyperplastický polyp



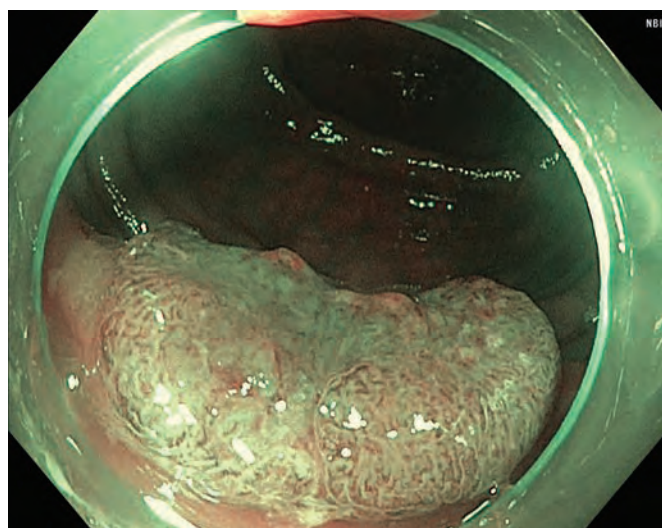
**Obr. 2.** Léze sigmoidea 0-IIa v módu NBI odpovídající typu 2A dle NICE / JNET klasifikace, histologicky tubulární adenoma s lehkou dysplazií



**Obr. 3.** Léze sigmoidea 0-Is v módu NBI odpovídající typu 2B dle NICE / JNET klasifikace, histologicky adenokarcinom s povrchovou submukózní invazí



**Obr. 4.** Léze descendens 0-IIa + IIc v módu NBI odpovídající typu 3 dle NICE / JNET klasifikace, histologicky adenokarcinom s hlubokou submukózní invazí



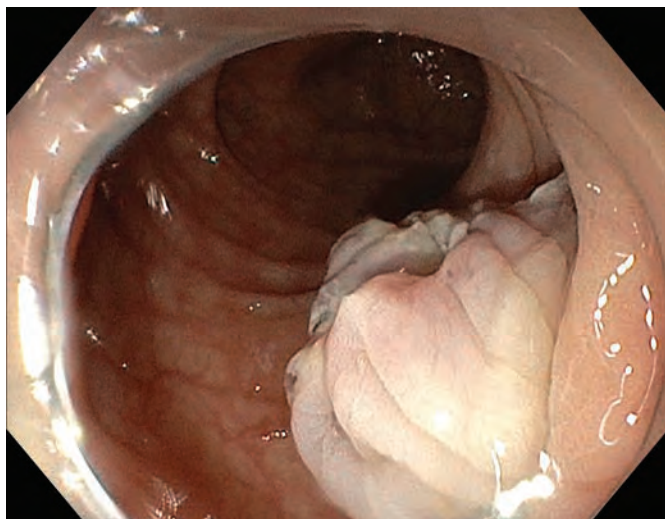
## Endoskopická léčba

Endoskopická léčba je v současné době metodou volby v léčbě časných neoplazií tračníku, její výhodou je mini-invazivita se zachováním funkčního orgánu (zejména v případě rekta), prakticky nulová letalita, nízká morbidita a použitelnost i u interně rizikových nemocných. Základním předpokladem je lokalizovaná slizniční neoplazie s nízkým rizikem diseminace a reálnou možností kompletní resekce s nízkým rizikem komplikací. Cílem endoskopické léčby je kompletní resekce hodnocená endoskopicky, R0 resekce s negativními laterálními a vertikálními okraji a kurativní resekce, kterou definujeme jako kompletní nebo R0 resekci bez jiných rizikových známek (nízká diferenciací, lymfatická nebo vaskulární invaze a budding vyššího stupně). V současné době jsou využívány téměř výhradně resekční techniky poskytující resekát k histologickému vyšetření, které je stále finálním arbitrem kurativnosti resekce. Endoskopická ablace byla v tlustém střevě prakticky opuštěna s výjimkou argonové plazmakoagulace (APC) při ošetření drobných benigních reziduálních neoplazií.

**Obr. 5.** Endoskopická polypektomie – objemný stopkatý polyp 0-Ip sigmoidea diagnostikovaný u pacienta s hematochezii



**Obr. 7.** Endoskopická polypektomie – přerušení stopky nad nasazenou smýčkou polypektomickou kličkou

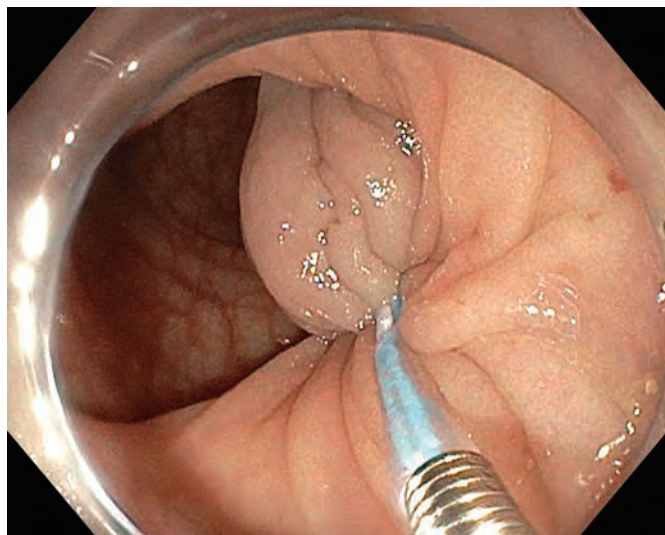


Z již uvedeného vyplývá, že endoskopicky resekovatelné jsou adenomy s lehkou dysplazií až karcinomy s povrchovou submukózní invazí (sm1). V případě významného rizika přítomnosti invazivního karcinomu (0-I<sub>s</sub>, 0-II<sub>c</sub>, LST-GM, LST-NGPD, PP VI, NICE 2, JNET 2 B) je snahou lézi resekovat en bloc, kdy získáme optimální resekát k lokálnímu stagingu a současně dosáhneme nízké riziko lokální reziduální neoplazie. Nízkorizikové léze (0-II<sub>a</sub>, LST-GH, PP III/IV, NICE 1-2, JNET 2 A) lze v případě nutnosti resekovat po částech („piecemeal“). Léze s vysokým rizikem hluboké invaze (0-III, PP Vn, NICE/JNET 3) je nutné zvážit přímo k operačnímu řešení (8, 26).

V průběhu let vznikla řada základních technik endoskopické resekce jako endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce a endoskopická transmurální resekce.

Endoskopická polypektomie (EPE) je základní a nejčastěji užívanou terapeutickou intervencí v digestivní endoskopii. EPE spočívá v naložení polypektomické kličky na stopku stopkatého polypu (0-Ip), která je tvořena zdravou sliznicí a submukózou a je následně přerušena kombinací mechanické síly při uzavření kličky a elektrokoagulačního proudu („hot snare“). Ke snížení rizika krvácení lze stopku před resekci infiltrovat

**Obr. 6.** Endoskopická polypektomie – nasazení odnímatelné smýčky (endoloop) na bázi stopky polypu



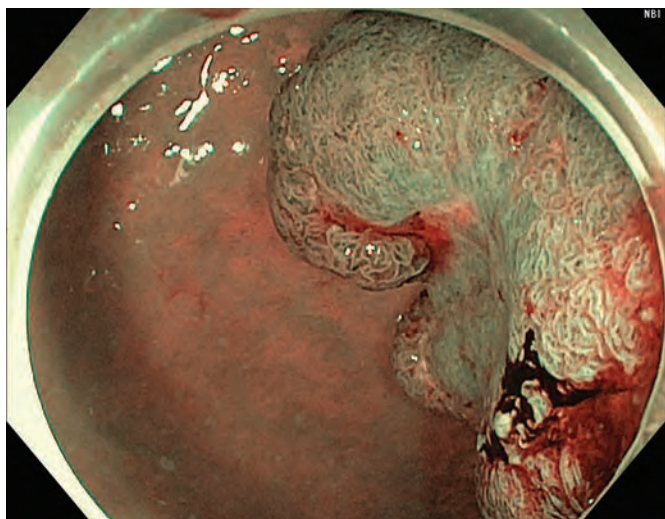
**Obr. 8.** Endoskopická polypektomie – vybavený resekát s patrnou zdravou sliznicí stopky polypu, histologicky R0 resekce intramukózního adenokarcinomu



roztokem adrenalinu, nasadit na ní endoklipy nebo odnímatelnou smyčku (tzv. „endoloop“) (27) (Obr. 5–8). EPE je užívána i k resekci malých plochých nebo přisedlých lézí (0-IIa, 0-Is)  $\leq 10$  mm, a to obvykle pouze mechanicky bez použití elektrokoagulace („cold snare“) s následným nižším rizikem opožděného krvácení nebo koagulačního syndromu (28). V minulosti často užívaná „resekce“ diminutivních lézí bioptickými kleštěmi byla prakticky opuštěna pro riziko inkompletní resekce a nahrazena právě „cold snare“ polypektomií (8).

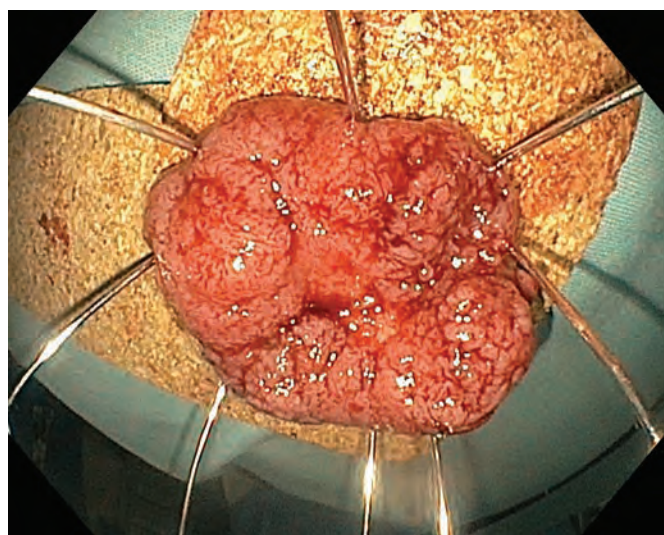
Endoskopická slizniční resekce (EMR, Endoscopic Mucosal Resection) je modifikací EPE pro léze  $> 10$  mm, které nejsou vhodné ke klasické polypektomii. Podstatou EMR je různými způsoby vytvořit z nepolypoidní léze pseudopolyp, který lze uchopit a snést různým typem polypektomické nebo mukozektomické kličky (29). V tlustém střevě je prakticky výhradně užívána tzv. „lift and cut“ technika spočívající v submukózním podpichu různých roztoků s následným uchopením elevované léze pomocí kličky. Jako podpichový roztok lze použít fyziologický roztok, roztok glukózy a glycerolu, ředěného adrenalinu nebo gelatinózní substance. Do roztoku se často přidává modré barvivo (metylenová modř nebo indigokarmín) k lepší orientaci v submukóze. Při podpichu dojde k rozvolnění submukózy, které nazýváme jako příznak „liftingu“, v případě fixace (v důsledku fibrózy nebo hluboké nádorové invaze) k „liftingu“ nedochází a bezpečná resekce je obtížná až nemožná (30). Fibrotické změny mohou být i následkem předchozí manipulace s lézí jako klešťové biopsie nebo neúspěšného pokusu o resekci. Další modifikací EMR je použití průhledného nástavce se speciální kličkou (EMR-C, „suck and cut“) a nebo vytvoření pseudopolypu pomocí ligátoru (EMR-L, „ligate and cut“), v obou případech je ale použití v tračniku výjimečné. Perspektivní platformou je EMR po nařazení sliznice a submukózy po naplnění lumen tračniku vodou („underwater“). V klinické praxi je EMR používána k en bloc resekci lézí  $< 20$ – $25$  mm, které lze bezpečně uchopit do kličky, a k resekci plošných nízkorizikových lézí (LST-GH) po částech („piecemeal“) (8). Spodinu po EMR lze profylakticky ošetřit za použití endoklipů, v případě rizikových lézí tak pravděpodobně snížíme riziko opožděného krvácení (lokalizace v pravé části tračniku, velikost  $> 20$  mm, antitrombotická léčba) (31).

**Obr. 9.** Endoskopická submukózní disekce – přisedlý polyp s centrální depresí (0-Is + IIc) v rektu

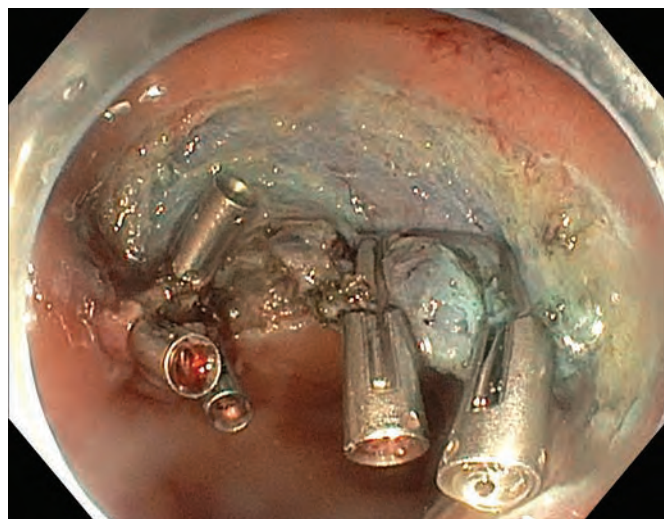


Endoskopická submukózní disekce (ESD) je technika endoskopické resekce spočívající v postupném submukózním podpichu obdobném jako při EMR, cirkulární incizi sliznice v okolí léze a postupné submukózní disekci, tedy oddělení léze od svalové vrstvy, pomocí různých typů tzv. ESD nožů (Obr. 9–11). K lepšímu přehledu v submukóze je na konec endoskopu nasazen průhledný nástavec různého tvaru (tzv. „cap“). Výhodou ESD je oproti EMR teoreticky neomezený horizontální rozsah en bloc resekce, je tedy preferovanou technikou u lézí s rizikem přítomnosti invazivního karcinomu, které nelze pro jejich velikost, morfolologii nebo lokalizaci snést en bloc pomocí EMR (26, 32). Nevýhodou je vysoká technická obtížnost vyžadující extenzivní trénink a délka výkonu. ESD je dostupné jen ve specializovaných terciárních centrech. Technika ESD pochází z Japonska, kde je hlavní metodou léčby časného karcinomu žaludku, jehož incidence a detekce je v západním světě nízká. Obtížnost ESD je různá v různých částech tračniku, nejvýhodnější jsou léze lokalizované v rektu, ale ESD je čím dál častěji užíváno i v jiných částech tračniku. Ke zjednodušení ESD byla vyvinuta řada modifikací

**Obr. 11.** Endoskopická submukózní disekce – vybavený resekát našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí



**Obr. 10.** Endoskopická submukózní disekce – spodina po disekci s patrnými endoklipy nasazenými pro intraprocedurální arteriální krvácení

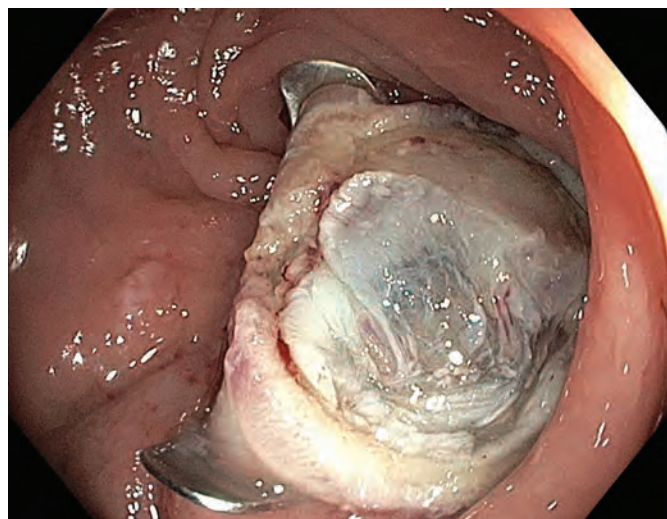


jako „precut“ ESD s cirkulární incizí s následnou resekci kličkou vloženou do incize nebo hybridní ESD (S-ESD, „simplified“ ESD) s cirkulární incizí, parciální disekcí směrem k centru léze a následnou resekci kličkou. Zajímavou technikou je tzv. „pocket creation“, kdy se pod lézi vytvoří z malé incize submukózní kapsa a cirkulární incize je dokončena až ve druhé době.

Poslední z technik endoskopické resekce je endoskopická transmurální resekce (FTR, Full-Thickness Resection) umožňující různými principy vytnutí stěvy v celé její tloušťce bez vytvoření otevřené perforace. Nejvíce zkušeností je s tzv. FTRD (FTR Device), které spočívá ve vytvoření duplikatury stěvy vtažením do průhledného nástavce, nasazení OTS (Over-The-Scope) klipu a resekci speciální kličkou nad nasazeným klipem. Perforace stěvy je tak vlastně uzavřena ještě předtím než vznikne (33) (Obr. 12–13). Indikací k FTR jsou léze < 25(30) mm, které nejsou vhodné ke klasické EMR. Důvodem může být fixace léze bez možnosti liftingu, recidiva po předchozí endoskopické resekci nebo nepříznivá lokalizace (periapendikulární a peridivertikulární). FTRD se v západních zemích ukazuje jako výhodná, efektivní a bezpečná alternativa k ESD u lézí < 30 mm, za hlavní výhodu je považována menší technická obtížnost a významně kratší trvání výkonu (34).

Endoskopická resekce je ve všech svých podobách prováděna rizikem komplikací, jejichž výskyt lze do určité míry ovlivnit přípravou k výkonu, volbou správné techniky a sledováním po výkonu. Intraprocedurální krvácení není považováno za komplikaci v případě, že je během výkonu úspěšně vyřešeno. Opožděné krvácení je typickou komplikací vyskytující se v jednotkách procent a jeho výskyt koreluje s velikostí a lokalizací snesené léze, jeho výskyt lze ovlivnit například správným poměrem koagulačního a řezného proudu, resekci za studena, ošetřením spodiny pomocí klipů nebo podvazem stopky před polypektomií. Opožděné krvácení se vyskytuje vzácně po FTRD vzhledem ke kompresi nasazeným OTS klipem. Nejobávanejší lokální komplikací je perforace, která je obvykle identifikována během resekce a ve většině případů je vyřešena endoskopicky. Při komplikovaném průběhu ale může být nutná chirurgická revize. Další komplikací může být koagulační syndrom projevující se jako fokální peritoneální iri-

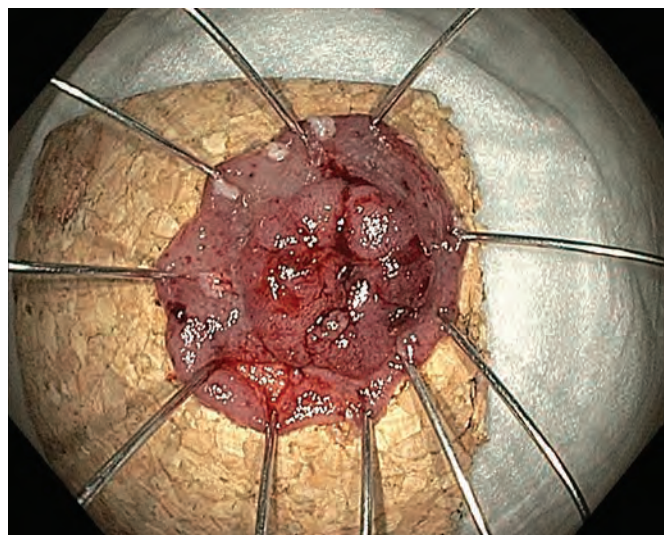
**Obr. 12.** Endoskopická transmurální resekce – spodina po resekci léze z obrázku 3, patrné všechny vrstvy stěvy a nasazený kovový OTS klip



tace bez známek otevřené perforace. Koagulační syndrom je řešen konzervativně a ve sporných případech je vhodné provedení nativního CT břicha k vyloučení přítomnosti extraluminálního plynu svědčícího pro opožděnou perforaci (35). Specifickou komplikací je akutní apendicitida, která může komplikovat téměř pětinu FTRD periapendikulárních lézí (36). Za komplikaci endoskopické resekce lze považovat i tzv. lokální reziduální neoplazie (LRN), jejichž další léčba je komplikována jizevnatou retrakcí a fixací (Obr. 14). Díky aktivní kontrole resekčních okrajů je výskyt LRN nejnížší (1 %) po ESD, naopak nejvyšší riziko vzniku LRN provází piecemeal EMR větších plochých lézí a může se blížit 20 % (37).

Po každé resekci je nezbytná extrakce co nejlépe zachovaného resekátu, jeho našpendlení spodní stranou na korkovou podložku (Obr. 11, 13) a fixace formalínem. Žádanka by měla obsahovat klíčové klinické informace a histopatologický popis by měl být strukturovaný a měl by obsahovat všechny klíčové informace, jako je hodnocení horizontálních a vertikálních okrajů (R0 resekce), diferenciací, lymfatické a vaskulární invaze a buddingu. V případě invaze do submukózy je vhodné

**Obr. 13.** Endoskopická transmurální resekce – vybavený resekát našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí



**Obr. 14.** Lokální reziduální neoplazie v jizvě po endoskopické slizniční resekci v ascendens





PROUDLY BY YOUR SIDE

ENDOSOLUTIONS

FROM SCREENING TO TREATMENT



SCAN ME

Or discover more at:

<https://www.fujifilm-endoscopy.com/>



**FUJIFILM**  
Value from Innovation

změření její hloubky, což je možné pouze u kvalitního en bloc resektu. Histopatologické vyšetření je stále finálním arbitrem úspěšnosti endoskopické resekce a v některých případech rizikové neoplazie je (i přes R0 resekci) třeba provést následnou resekci s příslušnou lymfadenektomií. Ve sporných případech je vhodná účast patologa v multidisciplinárním týmu a někdy je vyžadováno i druhé čtení resektu na jiném pracovišti.

## Dispenzarizace

Nemocné po endoskopické resekci kolorektální neoplázie je nutné sledovat pro riziko přítomnosti lokální reziduální neoplazie a metachronních lézí. V případě nálezu invazivního karcinomu je i přes předpokládanou kurativnost endoskopické resekce nutné o dalším postupu rozhodnout v rámci multioborového indikačního semináře a situaci prodiskutovat s nemocným. Vždy by mělo být provedeno CT nebo MR břicha a malé párně k vyloučení známek generalizace. V hraničních případech je vždy nutné přihlídnout k internímu stavu nemocného a s ní související perioperační rizikovitosti. Sledování je obdobné jako po chirurgické resekci KRK, za 3–6 měsíců k vyloučení

lokální recidivy a poté za 1, 3 a 5 let (38). Po endoskopické resekci léze > 10 mm po částech je vzhledem k riziku vzniku lokální reziduální neoplazie doporučena kontrola za 3–6 měsíců. Další sledování se řídí individuální rizikovostí nemocného (počet, velikost a histologická pokročilost všech lézí, rodinná anamnéza) (39).

## Závěr

Časné neoplazie tlustého střeva jsou detekovány koloskopicky a metodou volby v jejich léčbě jsou techniky endoskopické resekce, jako je endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce a endoskopická transmurální resekce. Volba resekční metody je dána velikostí, lokalizací léze a rizikem přítomnosti invazivního karcinomu, které lze odhadnout na základě běžně užívaných morfologických klasifikací. Kurativnost resekce, případná nutnost dodatečné chirurgické resekce a sledování nemocného je voleno na základě histopatologického vyšetření resektu.

*Práce byla podpořena výzkumným grantem Agentury pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví České republiky NV18-08-00246.*

## LITERATURA

1. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v České republice (<http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>)
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) (11. 5. 2018) (<http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>)
3. Suchánek Š, Grega T, Zavoral M. Colorectal cancer screening. *Vnitřní lékařství* 2018; 64(6):679–683.
4. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog*. 2009; 8:5.
5. Suchánek Š, Vojtěchová G, Zavoral M. Dispenzární koloskopie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
6. Vojtěchová G, Suchánek Š, Zavoral M. Preventivní koloskopie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
7. Kliment M. Koloskopie u symptomatických pacientů. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
8. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–297.
9. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56(11):1585–1589.
10. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(12):1286–1295.
11. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51(1):130–131.
12. Zuber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687–696.
13. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):343–350.
14. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96–102.
15. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795–1803.
16. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zuber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298–1306.
17. Vítek P, Urban O, Kopáčová M, Falt P. Alternativní zobrazení při koloskopii. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
18. Cadoni S, Falt P, Rondonotti E, Radaelli F, Fojtik P, Gallitru P, Liggi M, Amato A, Paggi S, Smajstrla V et al. Water exchange for screening colonoscopy increases adenoma detec-

- tion rate: a multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *Endoscopy* 2017; 49(5):456–467.
19. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3–43.
20. Kim BC, Chang HJ, Han KS, Sohn DK, Hong CW, Park SK, Choi HS, Oh JH. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. *Endoscopy*. 2011;43(2):100–107.
21. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Parra-Blanco A, Matsuda T. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy*. 2016;48(5):456–464.
22. Kashida H, Kudo SE. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):1–8.
23. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625–632.
24. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):526–533.
25. Urban O, Kliment M, Fojtik P, Falt P, Orhalmi J, Vítek P, Holeczy P. High-frequency ultrasound probe sonography staging for colorectal neoplasia with superficial morphology: its utility and impact on patient management. *Surg Endosc*. 2011;25(10):3393–3399.
26. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829–854.
27. Kliment M: Endoskopická polypektomie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
28. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014;79(3):417–423.
29. Urban O, Vítek P. Endoskopická slizniční resekce. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
30. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(4):485–489.
31. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed post-polypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013;77(3):401–407.
32. Urban O. Endoskopická submukózní disekce. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
33. Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, Meinung A, Richter-Schrag HJ, Messmann H, Neuhaus H, Albers D, Birk M, Thimme R et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2018;67(7):1280–1289.

34. Falt P, Zapletalova J, Urban O. Endoscopic full-thickness resection versus endoscopic submucosal dissection in the treatment of colonic neoplastic lesions  $\leq$  30 mm-a single-center experience. *Surg Endosc* 2022;36(3):2062-2069.
35. Falt P. Komplikace koloskopie. In: Koloskopie. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
36. Ichkhanian Y, Barawi M, Seoud T, Thakkar S, Kothari TH, Halabi ME, Ullah A, Edris W, Aeppli P, Kowalski T et al. Endoscopic full-thickness resection of polyps involving the appendiceal orifice: a multicenter international experience. *Endoscopy* 2022;54(1):16-24.
37. Urban O, Pipek B, Kajzrlíková IM, Falt P, Fojtík P, Vítek P. The efficacy of treatment of local

residual neoplasia under standardized conditions. Vnitr Lek 2016;62(5):365-369.

38. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Lieberman D, Levin TR, Robertson DJ, Rex DK. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;83(3):489-498 e410.
39. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, Dekker E, Ferlitsch M, Gimeno-Garcia A, Jover R et al.: Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52(8):687-700.

# TABULKY PRO PŘEDPLATITELE

**Od roku 2023 najdete na webu  
Vnitřního lékařství přehledné  
tabulky pro vaši praxi –  
s každým číslem přidáváme  
nejméně jeden soubor ke stažení.**

## Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si** Vnitřní lékařství
- 2 registrovat se** na webu  
[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)
- 3 přihlásit se** jako registrovaný předplatitel –  
v záložce vlevo se vám objeví **tlačítko**  
**Tabulky pro předplatitele**

[illegible]

# Aktuality v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii 2024

**Dana Ďuricová<sup>1,2</sup>, Ivana Mikoviny Kajzrlíková<sup>3</sup>, Kateřina Košťálová<sup>4,5,6</sup>, Lucie Zdrhová<sup>7,8</sup>, Ondřej Urban<sup>9</sup>, Václav Šmíd<sup>10</sup>, Přemysl Falt<sup>9</sup>, Ilja Tachecí<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE a.s., Praha

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>3</sup>Beskydské Gastrocentrum, Nemocnice ve Frýdku-Místku

<sup>4</sup>Interní klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

<sup>5</sup>Ústav gastrointestinální onkologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

<sup>6</sup>Univerzita obrany, Vojenská lékařská fakulta, Katedra vojenského vnitřního lékařství, Hradec Králové

<sup>7</sup>I. interní klinika, Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>8</sup>Centrum pohybové medicíny Pavla Koláře, Praha

<sup>9</sup>II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc

<sup>10</sup>IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>11</sup>II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Gastroenterologie, digestivní endoskopie a hepatologie jsou dynamicky se rozvíjející obory, přinášející každoročně řadu zajímavých a klinicky důležitých novinek a poznatků. Cílem článku je podat jejich přehled. Diskutovaná témata zahrnují onemocnění jícnu (konkrétně léčbu eozinofilní ezofagitidy a refluxní nemoci jícnu) a dispenzarizaci pacientů s vysokým rizikem karcinomu pankreatu. V hepatologii se v posledních letech věnuje zvýšená pozornost jaterní steatóze asociované s metabolickou dysfunkcí (MASLD), která je jedním z nejčastějších chronických jaterních onemocnění. Závěr článku se bude věnovat aktualizovaným českým doporučením pro koloskopii.

**Klíčová slova:** gastroenterologie, hepatologie, digestivní endoskopie.

## News in gastroenterology, hepatology and digestive endoscopy

Gastroenterology, digestive endoscopy, and hepatology are dynamically developing fields that bring many interesting and clinically important innovations and findings every year. The aim of this article is to provide an overview of these developments. The discussed topics include oesophageal diseases (specifically the treatment of eosinophilic esophagitis and reflux oesophageal disease) and the surveillance of patients at high risk of pancreatic cancer. In hepatology, much attention has been paid in recent years to the metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), which is one of the most common chronic liver diseases. The last part of the article will focus on the updated Czech guidelines for colonoscopy.

**Key words:** gastroenterology, hepatology, digestive endoscopy.

### Eozinofilní ezofagitida

Eozinofilní ezofagitida (EoE) je chronický, progredující, imunitně podmíněný zánět sliznice jícnu, charakterizovaný klinicky symptomy jeho dysfunkce a histologicky lokální hypereozinofilií (nález 15 a více eozinofilů/high power field). K diagnostice onemocnění je nutné vyloučení ostatních příčin hypereozinofilie. Onemocnění vede k remodelaci jícnu a jeho trvalým změnám. Vzhledem k tomu je nutné včasné zahájení léčby, s cílem dosažení a udržení remise. Dle aktuálních evropských doporučení je momentálně k dispozici několik terapeutických modalit, zahrnujících inhibitory protonové pumpy, topické kortikosteroidy, eliminační dietu a monoklonální protilátky proti interleukinu 4 a 13. Endoskopicky se řeší především extrakce impaktovaného sousta a dilatace symptomatických stenóz (1, 2).

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou v této indikaci jedním z možných léků první volby, podávají se v dávce ekvivalentní 40 mg omeprazolu/den. U 51 % léčených nemocných je prokázáno dosažení histologické remise a u 61 % pacientů úpravy symptomů (3). Kromě antisekrečního účinku mají PPI také účinek protizánětlivý, a to zejména díky blokádě exprese eotaxinu 3 (4).

Dalším možným lékem jsou lokálně aplikované topické kortikosteroidy, které mají vliv na genovou regulaci v epiteliálních buňkách jícnu, spouští buněčnou apoptózu a působí proti fibrotizaci. Lze použít buď off-label flutikason inhaler k polykání nebo budesonid suspenzi, kterou je nutné připravovat magistraliter (5). V České republice je dále aktuálně dostupný také přípravek Jorveza®. Jedná se o první schválený topický kortikosteroid, přímo určený k léčbě EoE, zpracovaný ve formě orodispergovatelných tablet. V randomizované, placebem kontrolované klinické studii, vedlo podávání budesonidu (1 mg dvakrát denně po dobu 6 týdnů) ke kompletní klinicko-patologické remisi u 58 % pacientů. Prodloužení indukční léčby o dalších 6 týdnů zvýšilo počet pacientů s remisí na 85 % (6). Bezpečnostní profil tohoto léku je příznivý, u pacientů bylo zaznamenáno pouze nesignifikantní, ranní snížení kortizolu, nejčastějším nežádoucím účinkem je jícnová a orofaryngeální kandidóza (u 11–16 % pacientů). Tato komplikace probíhá většinou mírně a dobře reaguje na podání antimykotik (7). V běžné praxi lze preparát Jorveza® předepsat až po zdokumentovaném selhání PPI či eliminační diety (nebo pokud pacienti nejsou schopni dlouhodobě dietu dodržovat) a při výskytu nežádoucích účinků.

Eliminační dieta zahrnuje u EoE několik druhů, označovaných podle počtu vysazených potravin (1, 2). Největší efekt (u téměř 80 % pacientů) má Six Food Elimination Diet (SFED), kdy pacient vynechá mléko, obiloviny obsahující lepek, vejce, luštěniny, ořechy a mořské plody (1, 8). Plošné testování na potravinové alergie u všech pacientů s EoE není efektivní a vynechání konkrétních, přímo zjištěných potravin ve většině případů nevede k úpravě obtíží (1).

Novinkou pro pacienty, kteří nereagují na výše uvedené léčebné modalit, nebo se u nich vyskytly nežádoucí účinky léků, je dupilumab, plně humánní monoklonální protilátka, která blokuje společný receptor pro interleukin 4 a 13 (9). Dupilumab se využívá pro léčbu nemocí způsobených abnormální Th2 imunitní odpovědí, kam kromě EoE

patří i atopická dermatitida, chronická rinosinitida s nosními polypy, astma nebo prurigo nodularis. U EoE se podává v dávce 300 mg subkutánně jednou týdně, je schválen pro dospělé a děti od 12 let a 40 kg váhy. V tomto dávkovacím schématu je udáváno dosažení histologické remise ve 24. týdnu až u 60 % pacientů. Nejčastějším popisovaným nežádoucím účinkem této léčby byla kožní reakce v místě vpichu, dále pak konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes a eozinofilie (10). V České republice je momentálně nutné žádat o schválení léku pojišťovnu na § 16.

Obecně lze říci, že volba léčebného postupu by měla být u EoE individuální a zohledňovat preferenci pacienta a aktuální možnosti (či omezení) preskripce. Kontrola efektu by měla následovat po 8–12 týdnech léčby pomocí endoskopie s odběrem biopsií. Po dosažení remise je doporučena dlouhodobá udržovací léčba z důvodu vysokého rizika relapsu nemoci (1).

### Refluxní choroba jícnu

Refluxní choroba jícnu (RCHJ) představuje významný klinický problém, který postihuje značnou část populace (10). Klasické léčebné metody, jako jsou změny životního stylu, farmakoterapie a v omezených případech i chirurgické zákroky, někdy nemusí pacientům přinést plnou úlevu (11, 12). V České republice jsou v poslední době dostupné nové možnosti léčby, které mohou nabídnout doplňkové nebo alternativní řešení tohoto častého onemocnění.

### Endoskopická léčba a metoda Stretta

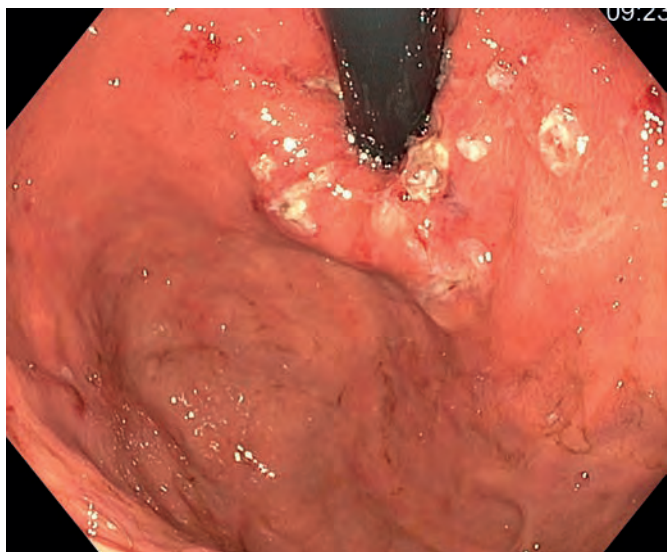
Endoskopická metoda Stretta využívá neablativní radiofrekvenční energii k modifikaci svalové tkáně v oblasti dolního jícnového svěrače (DJS) a vede k posílení antirefluxní bariéry (13). Jedná se o invazivní endoskopický výkon prováděný v hluboké analgosedaci či celkové anestezii. Zárok začíná standardní diagnostickou endoskopií k vyloučení kontraindikací a vyšetřením ezofagogastrické junkce (EGJ). Po nastavení generátoru radiofrekvenční energie je do jícnu zaveden speciální katétr (Obr. 1). Aplikace energie probíhá v několika cyklech a na různých úrovních EGJ (se současnou kontrolou tkáňové impedance a teploty). Po zákroku následuje kontrolní endoskopie (Obr. 2). Celková doba procedury je přibližně 45 minut a vyžaduje specifické odborné znalosti a zkušenosti s endoskopickými technikami. Stretta není dosud hrazena zdravotními pojišťovnami. Dostupnost je aktuálně v České republice zajištěna v rámci probíhající klinické randomizované studie v Ústřední vojenské nemocnici v Praze nebo prostřednictvím samoplátce také ve Fakultní nemocnici v Plzni.

Pro úspěch léčby je klíčový správný výběr pacientů. Ideálními kandidáty jsou nemocní s verifikovaným patologickým gastroezofageálním re-

**Obr. 1.** Stretta katétr



**Obr. 2.** Endoskopický pohled na kardii z retroverze po tzv. Stretta proceduře



fluxem, bez jasně prokázané hiátové hernie (hernie menší než 2 cm) (14, 15).

Výsledky klinických studií hodnotících účinnost této metody jsou rozporuplné. Dle některých výsledků může Stretta výrazně zlepšit kvalitu života pacientů a snížit jejich závislost na inhibitech protonové pumpy (PPI). Několik randomizovaných a observačních studií potvrdilo její účinnost po dobu 12 měsíců, s pokračujícím zlepšením až do deseti let po zákroku (16–18). Procedura není spojena se závažnějšími komplikacemi, většina pacientů ji toleruje a byly hlášeny pouze případy krátkce trvajících bolestí na hrudi nebo přechodné dysfagie či gastroparéza (19). Ve srovnání s laparoskopickou fundoplikací ukazují některé studie srovnatelnou efektivitu v kontrole refluxních symptomů a snížení spotřeby PPI, jiné naznačují nižší efektivitu endoskopické metody Stretta (19).

Přestože pacienti cítí často po zákroku subjektivně zlepšení obtíží, objektivní ukazatele (zvýšení tlaku dolního jícnového svěrače, normalizace pH jícnu) při vyhodnocení randomizovaných studií často neukazují výraznější změny (20). Tato zjištění vedla k hypotéze, že Stretta procedura může způsobovat lokální hyposenzitivitu a tak vést k falešnému pocitu zlepšení symptomů refluxu. Navíc, poměrně recentně publikovaná sham-kontrolovaná, randomizovaná studie (62 pacientů) neprokázala žádnou účinnost Stretta metody při léčbě refrakterní RCHJ, pokud jde o úlevu od symptomů nebo spotřebu PPI (21). Stretta terapie tak může být účinná u specifické skupiny pacientů, avšak její celková efektivita a vhodnost jako standardní léčby RCHJ zůstává předmětem odborné debaty.

### Fyzioterapie s nácvikem bráničního dýchání

Brániční dýchání je součástí respirační fyzioterapie, jejímž cílem je zlepšení expanzivity hrudníku, clearance dýchacích cest a posílení respiračních svalů (22, 23). Jedním z nejdůležitějších respiračních svalů je bránice, přičemž zejména její krurální část představuje významnou součást antirefluxní bariéry (24). Krurální bránice a dolní jícnový svěrač tvoří ezofagogastrickou junkci a společně s motilitou jícnu zabraňují dlouhodobému kontaktu žaludečního obsahu s jícnovou sliznicí. Aktivita bránice se promítá nejen do bazálního tonu EGJ, ale i do schopnosti

**Obr. 3.** Ukázka nácviku bráničního dýchání (tzv. 3měsíční pozice; nejčastější pozice pro nácvik s optimálním postavením trupu a zapojením bránice)



DJS se relaxovat. Její aktivita nepřímo ovlivňuje i jícnovou kontraktilitu a podílí se tak na jícnové clearance. Řada pacientů s RCHJ má prokázanou dekonkci bránice, proto zlepšení celkové fyzické zdatnosti (včetně funkcí bránice) by mělo být nedílnou součástí komplexního léčebného postupu u pacientů s RCHJ (25).

Respirační fyzioterapie může mít řadu podob. Využívá nejčastěji různých rehabilitačních technik vedoucích ke změně dechového stereotypu z hrudního na břišní typ dýchání. K tomu je většinou potřeba vedení specializovaným fyzioterapeutem, neboť značná část pacientů s RCHJ má vadné držení těla (nejčastěji tzv. syndrom přesýpacích hodin či syndrom otevřených nůžek) a korekce postavení trupu v úvodu nácviku je nezbytná ke správnému zapojení všech svalů a zajištění co největšího rozsahu pohybu bránice (Obr. 3). Respirační fyzioterapie zahrnuje i techniky viscerální manipulace s ovlivněním myofasciálních tkání a tím zlepšení funkce i ostatních součástí trávicí soustavy, jako například evakuace žaludku či střevní peristaltiky. Ke zvýšení funkce respiračních svalů lze cíleně používat také dechové trenažery.

Velké spektrum možných fyzioterapeutických technik vede k omezené možnosti systematické analýzy efektu bráničního dýchání na RCHJ a stanovení jednotného doporučeného postupu. Klinické studie, které byly v posledních 20 letech publikovány, prokázaly efekt fyzioterapie na zlepšení jak refluxních potíží, tak funkce antirefluxní bariéry (26). V současnosti probíhá první klinická studie i v České republice, která si klade za cíl přinést objektivní důkazy o efektu bráničního dýchání na přítomnost a tíži gastroezofageálního refluxu.

### Surveillance karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem onemocnění

Karcinom pankreatu (CP) je onemocnění s vysokou mortalitou a narůstající incidencí. V USA se podílí 3 % na celkovém počtu karcinomů, 8 % na karcinomové mortalitě a předpokládá se, že se nejpozději v roce 2030 stane 2. nejčastější příčinou úmrtí na karcinom. V České republice onemocní ročně asi 2 400 osob.

Procento relativního pětiletého přežití se od 70. let minulého století velmi pozvolna zvyšuje a v letech 2016–2020 dosáhlo v USA 12,8 %. Procento případů podle stadií je uváděno 11 %, 30 % a 52 % pro lokalizované, regionální a pokročilé stadium, v 7 % není konkrétní stadium určeno. Korespondující pětileté relativní přežití je pro jednotlivá stadia uváděno ve 41,6 %, 14,6 %, 3 % a 6,5 % případů (27). Vzhledem k dia-

gnostickému významu zobrazovacích metod je zásadní, že pětileté přežití je závislé rovněž na velikosti nádoru. V případě *ca in situ* je 84%, a dále se významně snižuje pro velikosti < 1 cm, 1,1–2 cm a > 2 cm na 40 %, 20 % a 13 % (28). Prognostický význam velikosti nádoru reflektuje rovněž TNM klasifikace.

V roce 2024 jsou pilířem diagnostiky CP zobrazovací metody, a to, seřazeno podle senzitivity, endoskopická ultrasonografie (EUS), magnetická rezonance (MR) a výpočetní tomografie (CT). Lineární EUS se v randomizované studii ukázala jako přesnější než radiální, pro MR jsou preferovány přístroje 3 T před 1,5 T. Diagnostika onemocnění je v přítomnosti symptomů většinou pozdní, chirurgická resekabilita je v těchto případech pouze 20 % a 3 roky přežije jen čtvrtina nemocných. Časná stadia onemocnění s lepší prognózou jsou v naprosté většině asymptomatická. Při současné absenci relevantního biologického markeru je jedinou šancí na zvýšení zachytu časných stadií CP použití EUS a/nebo MR v bezpříznakové populaci (CT je vzhledem k radiční zátěži nevhodné).

Z prostředí laiků často zaznívá požadavek na populační screening. Klasická WHO kritéria pro screening (Wilson a Jungner, 1968) však nejsou splněna. CP není častým onemocněním, celoživotní riziko v běžné populaci je 1,6 % a není k dispozici vhodný test. Na současné úrovni poznání je celosvětově akceptován názor, že rizika převažují nad benefity a populační screening proto nemůže být doporučen. Například U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) v roce 2019 vydala doporučení proti screeningu CP v běžné populaci (kategorie „D“, not helpful, potencial for significant harm) (29).

Aktuálně je odborná pozornost soustředěna na stavy se zvýšeným rizikem CP. Teoreticky zajímavý je zejména koncept časně diagnostiky v populaci nově vzniklých diabetiků (New-Onset Diabetes, NOD). Je dlouhodobě známo, že CP je silně diabetogenní, jen 9 % nemocných má normální glykemii. U osob s NOD ve věku > 50 let bylo zjištěno, že je CP diagnostikován v 0,9 % případů v průběhu následujících 3 let (pro populaci stejného věku bez DM je toto riziko 0,11 %). Vzhledem k tomu byly vypracovány modely umožňující identifikaci diabetiků ohrožených CP (29, 30). Jeden z nich vyvinuli Sharma et al. v roce 2018 jako tzv. END-PAC skóre, zohledňující glykémii, věk a změnu hmotnosti (30). Stejný autorský kolektiv vypracoval koncept 3 fází metabolických a měkko-tkáňových změn, které předcházejí klinické manifestaci nádoru. Tyto patofyziologicky zajímavé poznatky je zatím obtížné prakticky využít, ale studie na toto téma stále probíhají. Například v letošním roce byly publikovány výsledky studie REGARD, která probíhala ve 3 státech USA. Autoři vyvinuli počítačový algoritmus, vyhledávající osoby s NOD v elektronické databázi zdravotnických dokumentací, a aplikovali ho v období 2018–2022. Celkem zařadili 18 944 osob, medián sledování byl 2,3 roku. CP diagnostikovali u 82 (0,43 %) osob (Chari et al, abstrakt DDW 2024). V této oblasti lze očekávat další objevy a je potěšitelné, že do zkoumání problematiky přispívají také čeští vědci (31).

Surveillance CP u osob s vysokým (> 5 %) rizikem je aktuálním tématem současné preventivní gastroenterologie. Například Americká společnost pro gastrointestinální endoskopii (ASGE) doporučuje screening (v USA není běžně používán termín surveillance) osob s hereditárními syndromy a zárodečnými mutacemi (BRCA 2, ATM, BRCA1, PALB2, Lynchův syndrom v rodinách s PC, FAMMM (CDKN2), Peutzův-Jeghersův

syndrom (STK11) nebo rodinnou anamnézou CP u nejméně jednoho příbuzného 1. stupně a jednoho příbuzného 2. stupně. Doporučený protokol zahrnuje EUS a/nebo MR v jednorozměrných intervalech (32). Frekvence vyšetření vychází z modelů progresu CP, v případě nálezu podezřelé léze se interval zkracuje. Za průlomovou v této problematice lze považovat studii konsorcia CAPS (Cancer of Pancreas Screening), jejíž poslední výsledky prezentovali Dbouk et al. v roce 2022 (33). V celkem 8 centrech v USA sledovali 1 461 osob, u kterých byl CP diagnostikován v 9 případech, z toho 7 (78 %) bylo v I. stadiu a 8 bylo resekabilních. Medián přežití činil 9,5 roku (ve srovnání s 1,5 roku u osob mimo screening), pětileté přežití bylo 73,3 %. Diagnostická výťažnost činila 1 na 160 paciento-roků (33). Ve studii realizované the Dutch Familial Pancreatic Cancer Surveillance Study Group byla resekabilita onemocnění pouze 60 %, což je vysvětlováno predominancí nositelů CDKN2A mutace v souboru, kteří mají agresivnější typ CP (34).

Je důležité si uvědomit, že surveillance nemá pouze přínosy, ale rovněž významná rizika. Hlavním problémem je nedostatečná specifita metod a z ní vyplývající fenomén „low-yield surgery“. Tento termín označuje „zbytečný“ operační zákrok, jehož výsledkem není odstranění CP ani high-grade prekursoru. Je udávána až ve 47 % s pooperační morbiditou 19,9 %. Dále se ukazuje, že i přes relativně krátký interval 1 roku, zachycený CP nemusí být vždy časný. Například v recentní metaanalýze Chhoda A et al. (zahrnující 13 studií sledujících celkem 2169 osob ve vysokém riziku) byly zachycené CP ve více než 50 % v pokročilém (> T1) stadiu (35). Diskutován je rovněž vliv na psychiku dispensarizovaných osob.

Problematikou nákladové efektivity se na mikrosimulačním modelu v podmínkách USA zabývali Peters MLB et al. Pro willingness-to-pay (WTP) 100 000 USD za jeden rok (quality-adjusted life year, QALY) prokázal nákladovou efektivitu v případě sledování mužů s RR 12,3 (CDKN2A) od věku 55 let a RR 22 (STK11) od 40 let. U žen to bylo pouze pro CDKN2 od věku 45 let (36).

V České republice organizuje Česká gastroenterologická společnost projekt HEPACAS (Hereditary PANcreatic CANcer Screening). Pracovní platformou jsou Centra vysoce specializované péče pro digestivní endoskopie, jejichž seznam je dostupný na webové stránce společnosti <https://www.cgs-cls.cz/>. Na stejné webové stránce je zveřejněn jednoduchý vstupní dotazník pro potenciální pacienty. Centra disponují potřebným personálem a technologickým vybavením a mají návaznost na ostatní odbornosti, především radiologii, chirurgii a onkologii. Zásadní je samozřejmě také role klinických genetiků. Stanovisko odborných společností k problematice surveillance vysokorizikových osob bylo v loňském roce publikováno v časopise Gastroenterologie a hepatologie, kde je možné najít indikační kritéria k zařazení do programu (37). Dalším tuzemským projektem je SCREPAN, realizovaný Masarykovým onkologickým ústavem v Brně.

## Hepatologie

### MASLD – nejčastější chronické jaterní onemocnění současnosti

V současné době čelíme významnému nárůstu incidence a prevalence jaterních chorob a přibývá také úmrtí v důsledku těchto onemoc-

nění (38). Mezi nejčastější chronické jaterní choroby patří jaterní steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD; z angl. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), alkoholová choroba jater a celosvětově také virové hepatitidy. Nelze opomíjet ani metabolická a autoimunitní jaterní onemocnění včetně cholestatických – primární sklerozující cholangitidu (PSC) a primární biliární cholangitidu (PBC).

MASLD postihuje více než 32 % dospělé populace ekonomicky vyspělých zemí (39). Původní název tohoto onemocnění byl NAFLD (z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Ten byl změněn v rámci tzv. komplexní změny nomenklatury jaterních chorob, která byla výsledkem jednání Delphi panelu v červnu roku 2023 (40). Jedním z hlavních důvodů pro tuto změnu byl velmi blízký vztah MASLD k metabolickému syndromu, zejména obezité, inzulinové rezistenci a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Definice MASLD byla proto současně rozšířena o kardiometabolická kritéria, z nichž alespoň jedno musí být přítomno (obezita/nadváha, arteriální hypertenze, (pre)diabetes, dyslipidemie). Významným důvodem změny názvu bylo také použití „matoucích termínů a potenciálně stigmatizujícího jazyka“, zejména ve vztahu k termínům „alcoholic“ a „fatty“ (40). To, že lze zkratku NAFLD změnit na MASLD, resp. je volně zaměnit, prokázala analýza evropského registru pacientů s NAFLD (LITMUS). Jeho zkoumáním bylo zjištěno, že 98 % stávající registrační kohorty pacientů s NAFLD splní také nová kritéria pro MASLD (steatóza + alespoň 1 kardiometabolické riziko) a tudíž lze pacienty s NAFLD pokrýt nově zvoleným termínem MASLD (41).

MASLD začíná jako prostá steatóza. U nemalé části pacientů však dochází k rozvoji progresivního zánětlivého stavu jaterního parenchymu označovaného jako steatohepatitida (MASH z angl. Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis). MASH je zatím diagnostikovatelná pouze histopatologickým vyšetřením (jaterní biopsií), a proto se její reálná prevalence obtížně odhaduje. Obvykle se udává kolem 30 % mezi pacienty s MASLD a je spojena se vznikem jaterní fibrózy a významným rizikem progresu onemocnění do jaterní cirhózy se všemi jejími závažnými komplikacemi. S narůstajícím výskytem DM2, obezity a metabolického syndromu nabývá na významu i MASLD, který vzhledem k absenci kauzální farmakoterapie představuje významný zdravotně-ekonomický problém. Prevalence jaterní steatózy se u diabetiků a obézních pohybuje kolem 70–75 %, nějaký stupeň jaterní fibrózy se vyskytuje u 20 % z nich (42). MASLD se tak celosvětově stává jednou z nejčastějších příčin jaterní cirhózy. Z pohledu indikací k transplantaci jater se již v některých zemích stal tou vůbec nejčastější. Pacienti s MASLD mají také zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních a onkologických onemocnění ve srovnání s pacienty s metabolickým syndromem bez MASLD. A toto platí již u pacientů s prostou steatózou. Z tohoto důvodu bychom měli být ve screeningu těchto onemocnění u pacientů s MASLD velmi pečliví.

V rámci diagnostiky jaterního poškození obecně je žádoucí, aby byly stanoveny vždy kompletní jaterní testy, albumin, INR a trombocyty. Je třeba mít na paměti, že ani normální hodnoty jaterních testů nevylučují pokročilé chronické jaterní onemocnění (včetně jaterní cirhózy). Naproti tomu jakékoli zvýšení jaterní testů implikuje další vyšetření. Za klíčovou se v současné době považuje identifikace pacientů s MASLD, kteří jsou ohroženi progresí onemocnění do fibrózy. Nedávné důkazy ukazují, že

DM2 je nezávislý rizikový faktor pro vznik MASLD. Pro klinickou praxi (v rámci screeningu u pacientů s vysokou pravděpodobností přítomnosti MASLD: DM2, nadváha/obezita, dyslipidemie) je vhodné použití snadno a rychle dostupných neinvazivních skórovacích systémů, jako např. FIB-4 Score (věk, ALT, AST, trombocyty). Tento test je uveden jako první krok ve všech současně platných doporučených postupech (Evropské asociace pro studium jater EASL, Americké asociace pro studium jaterních chorob AASLD, či dokonce v doporučených postupech diabetologických společností) (43–45). Až v dalším kroku je u pacientů s vysokým FIB-4 skóre (většinou nad 2,6) indikováno provedení elastografie jater (46).

Léčbu MASLD významně komplikuje složitá patogeneze tohoto onemocnění (47). Základním a stále platným doporučeným léčebným postupem je změna životního stylu s cílem redukovat tělesnou hmotnost. Bohužel jsou tyto přístupy v běžné klinické praxi nedostatečně efektivní, a proto jsou nemalé prostředky investovány do vývoje farmakoterapie. Péče o pacienty s MASLD neodmyslitelně zahrnuje také léčbu přidružených komorbidit, které se zásadní měrou podílejí na zvýšené morbiditě a mortalitě těchto pacientů. Zahájení a způsob léčby DM2, dyslipidemie, obezity či arteriální hypertenze se u pacientů s MASLD významně neliší od léčby pacientů bez tohoto onemocnění. Použití statinů je bezpečné a mnohými autory je spojováno s dalšími příznivými účinky ve vztahu k vývoji choroby (48, 49). Léčba diabetu je klíčová a její správné vedení může významně zpomalit progresi MASLD ve smyslu oddálení vzniku MASH a jaterní fibrózy. U pacientů s DM2 je vhodná terapie preparáty vedoucími k redukci tělesné hmotnosti (zejména inhibitory SGLT2 a agonisty GLP-1) (50). Druhé jmenované jsou součástí řady klinických hodnocení, jejichž výsledky (fáze 3) očekáváme v nejbližší době (51). Jako velmi slibné se jeví také použití agonistů receptorů PPAR ( $\alpha+\delta+\gamma$ ), duálních agonistů GLP-1 a GIP (glukózo-dependenční inzulinotropní polypeptid neboli gastrický inhibiční polypeptid). Pomyslnou „první vlašťkou“ je schválení americkou FDA („under accelerated approval“) pro preparát resmetirom. Jedná se o agonistu receptoru pro thyroidní hormony ( $\beta$ ) a schválení je výhradně pro necirhotické pacienty s MASH a jaterní fibrózou stupně F2 nebo F3 (52). Resmetirom současně prochází přezkumem v rámci příslušných institucí EU.

## Digestivní endoskopie

### Pokroky v digestivní endoskopii – doporučení pro koloskopii 2024

Koloskopie je v našem prostředí nejužívanější a populačně nejvýznamnější metodou digestivní endoskopie a je zlatým standardem diagnostiky onemocnění dolní části gastrointestinálního traktu (GIT). Koloskopie je také integrální součástí screeningu kolorektálního karcinomu (KRK), který je v naší zemi organizován od roku 2000 a je považován za hlavní příčinu významného poklesu incidence a mortality na KRK (53). Dle údajů Komise pro screening KRK MZ ČR bylo v roce 2022 provedeno 210 000 koloskopií, z toho 24 % z preventivní indikace, a endoskopická polypektomie je nejčastější metodou terapeutické endoskopie. Od posledních doporučených postupů České gastroenterologické společnosti

# Dvojitá sleva, dvojitá výhoda! **20+20 %**

## PŘEDPLATNÝM ČASOPISU NA ROK 2025 ZÍSKÁTE:

**20% slevu** na **kongresy\***  
pořádané společností SOLEN

**20% slevu** na **předplatné**  
časopisu Vnitřní lékařství  
při úhradě **do 15. 12. 2024**

Přístup do archivu praktických  
tabulek pro internisty

Tematická suplementa

**Uhrad'te**  
předplatné  
(8 čísel/rok)  
**do 15. 12. 2024**  
za cenu:

~~1 950 Kč~~  
**1 560 Kč**

### Objednávejte

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)  
[předplatne@solen.cz](mailto:předplatne@solen.cz)



\* platí pro kongresy uvedené v seznamu →



z roku 2016 došlo v metodice diagnostické a terapeutické koloskopie k významným změnám, které je nutno reflektovat v klinické praxi (54). Doporučený postup byl proto širokým autorským kolektivem doplněn, aktualizován a recentně publikován (55). V následujícím textu budou komentovány nejvýznamnější změny, ke kterým v současnosti došlo. Z praktických důvodů je problematika zjednodušena a rozdělena na tři části – indikace ke koloskopii, příprava ke koloskopii a terapeutická koloskopie.

## Indikace ke koloskopii

Z pohledu indikace rozlišujeme koloskopie preventivní (u asymptomatických jedinců v rámci screeningu KRK po dosažení 50 let věku), dispenzární (po pozitivním nálezů preventivní koloskopie) a koloskopie u symptomatických nemocných. Hlavní změnou je posun v intervalech dispenzárních koloskopií. V současné době není po resekci 1–4 adenomů tračníku < 10 mm s LGIN (low-grade intraepitelial neoplasia) indikována (bez ohledu na přítomnost vilózní složky) dispenzarizace a osoba vstupuje zpět do screeningového programu za 10 let. V případě resekce  $\geq 5$  adenomů,  $\geq 10$  mm nebo s HGIN (high-grade intraepitelial neoplasia) je indikována dispenzární koloskopie provedená v intervalu 3 let. Obdobná doporučení (ve smyslu počtu, velikosti a přítomnosti dysplazie) platí i pro tzv. pilovité léze tračníku. Jako rizikové jsou v tomto případě identifikovány především sesilní pilovité léze s jakoukoliv dysplazií větší než 10 mm či nalezené v počtu  $\geq 5$ . Pokud nedojde při první dispenzární koloskopii (po 3 letech) k nálezů vyžadujícímu další dispenzarizaci, je doporučena druhá dispenzární koloskopie za 5 let, a pokud při ní opět není zachycena léze vyžadující dispenzarizaci, vrací se nemocný do screeningového programu za 10 let (Obr. 4) (56). Důležité je také, že doporučení nově připouští v případě omezených kapacit programu navrácení nemocného do screeningu po první dispenzární koloskopii s nálezů nevyžadujícími dispenzarizaci až po 10 letech. Familiární KRK je nově definován přítomností KRK alespoň u dvou příbuzných 1. stupně nebo alespoň u jednoho příbuzného 1. stupně před dosažením věku 50 let a koloskopická dispenzarizace by měla být zahájena ve věku 40 let a dále prováděná v intervalu 5 let (57).

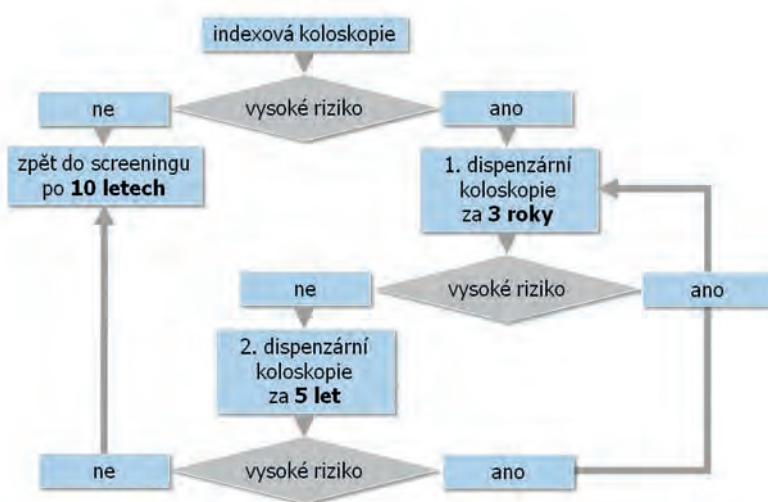
## Příprava ke koloskopii

Standardem střevní očisty je rozdělené podání velko- nebo ma- loobjemových přípravků den před výkonem a ráno v den výkonu („split-dose“) nebo alternativně pro odpolední termíny podání celého objemu roztoku v den vyšetření („same-day“). Zahájení podávání poslední dávky přípravy je doporučeno 5 hodin a ukončení příjmu tekutin nejpozději 2 hodiny před začátkem vyšetření. Podání celé přípravy den před vyšetřením je nutno považovat za nedostatečné. Nově je ke střevní očistě doporučeno podání simetikonu (58). Kvalita střevní očisty by měla být rutinně sledována (nejlépe podle tzv. Bostonské škály) a pokud není dostatečná, je doporučeno časně opakování koloskopie – nejpozději však do 1 roku (59). K přípravě ke koloskopii patří i vedení antitrombotické léčby, ve které došlo v posledních letech k významným změnám. Příkladem je stratifikace terapeutických výkonů během koloskopie a provádění nízkorizikových intervencí bez vysazení antitrombotické léčby (u warfarinu při INR v terapeutickém rozmezí). Jedná se o diagnostickou koloskopii včetně biopsií a resekce lézí < 10 mm tzv. studenou kličkou, endoskopické hemostázy a značení tetováz. Dalším trendem je odkládání elektivních (nejčastěji resekčních) výkonů do doby s možnou bezpečnou redukcí antitrombotické léčby (typický příkladem je duální antiagregace po zavedení koronárních stentů nebo antikoagulace po tromboembolické příhodě), nepřemostování léčby warfarinem u nízkorizikových nemocných a těsná spolupráce s kardiologem a neurologem. O znovunasazení antitrombotické léčby po výkonech s vysokým rizikem krvácení individuálně rozhoduje terapeutický endoskopista dle hemoragického a tromboembolického rizika s tím, že terapeutické úrovně antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin po výkonu (60).

## Terapeutická koloskopie

Endoskopická resekce lokalizovaných neoplastických lézí kolorekta je metodou volby, která prakticky nahradila jejich chirurgickou léčbu. V současné době je k dispozici celá paleta propracovaných resekčních technik, jako je endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a nejnověji en-

**Obr. 4.** Schéma endoskopické dispenzarizace osob zařazených v programu screeningu kolorektálního karcinomu



doskopická transmurální resekce (FTR). Ploché a přisedlé léze < 10 mm mají být resekovány tzv. studenou kličkou („cold snare“), zatímco stopkaté léze a léze ≥ 10 mm s použitím elektrokoagulačního proudu („hot snare“). Většinu lézí ≤ 20 mm lze bezpečně odstranit v ambulantních podmínkách. Při nálezů tzv. obtížné léze (z pohledu velikosti, morfologie nebo lokalizace) má být před indikací chirurgické léčby konzultován expertní endoskopista. U resekce lézí ≥ 20 mm „po částech“ je doporučeno tepelné ošetření resekčních okrajů s cílem snížení rizika lokální reziduální neoplazie a v pravé části tračníku uzávěr spodiny po resekcii endoklipy nebo endosuturou s cílem snížení rizika opožděného krvácení. Při podezření na přítomnost invazivního karcinomu (minimálně postihujícího submukózu) je doporučeno usilovat o en bloc resekci (snesení celé léze vcelku). U lézí ≤ 20 mm toho lze dosáhnout pomocí

EMR nebo FTR, u lézí ≥ 20 mm by měla být zvážena ESD, která je ale v tlustém střevě (zejména mimo rektum) považována za vysoce expert-dependentní metodu a měla by být prováděna pouze v dedikovaných terciárních centrech. En bloc resekce následně umožňuje spolehlivý histopatologický staging T1 kolorektálního karcinomu. Tzv. „low-risk“ karcinom v resekatu (negativní resekční okraje, maximálně povrchová submukózní invaze do < 1 000 µm, grade 1–2, absence vaskulární, lymfatické a perineurální invaze a pokročilých stupňů tzv. „buddingu“) je provázen nízkým rizikem lymfatické diseminace a lokální endoskopickou léčbu lze (s podmínkou následné dispenzarizace) považovat za kurativní. V případě přítomnosti „high-risk“ karcinomu v endoskopickém resekatu je nutno individuálně (v rámci multidisciplinárního týmu) zvážit dodatečnou chirurgickou léčbu s lymfadenektomií (61, 62).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358. doi:10.1177/2050640616689525.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. Published online May 23, 2022;gutjnl-2022-327326. doi:10.1136/gutjnl-2022-327326.
- Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):13-22.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041.
- Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824-832. doi:10.1136/gutjnl-2012-302250.
- Menclová A, Hojný M, Dulavová M, et al. Nové možnosti léčby eozinofilní ezofagitidy pomocí magistraliter připravovaného léčiva. *Praktické lékařství*. 2016(12):26-28.
- Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):74-86.e15. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.025.
- Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1672-1685.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.07.039.
- Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-1648. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006.
- Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2317-2330. doi:10.1056/NEJMoa2205982.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720-737. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x.
- Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD003243. doi:10.1002/14651858.CD003243.pub3.
- Utley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: A porcine model. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(1):81-86. doi:10.1067/mge.2000.105981.
- Kalapala R, Singla N, Reddy DN. Endoscopic management of gastroesophageal reflux disease: Panacea for proton pump inhibitors dependent/refractory patients. *Dig Endosc*. 2022;34(4):687-699. doi:10.1111/den.14169.
- Lee DP, Chang KJ. Endoscopic Management of GERD. *Dig Dis Sci*. 2022;67(5):1455-1468. doi:10.1007/s10620-022-07390-2.
- Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency Energy Delivery to the Lower Esophageal Sphincter Reduces Esophageal Acid Exposure and Improves GERD Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(4):283-288. doi:10.1097/SLE.0b013e3182582e92.
- Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2017;31(12):4865-4882. doi:10.1007/s00464-017-5431-2.
- Noar M, Squires P, Noar E, Lee M. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc*. 2014;28(8):2323-2333. doi:10.1007/s00464-014-3461-6.
- Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(2):149-156. doi:10.1067/mge.2002.121227.
- Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(6):1058-1067.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.10.013.
- Zerbib F, Sacher-Huvelin S, Coron E, et al. Randomised clinical trial: oesophageal radiofrequency energy delivery versus sham for PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):637-645. doi:10.1111/apt.15936.
- Bitnar P, Stovicek J, Andel R, et al. Leg raise increases pressure in lower and upper esophageal sphincter among patients with gastroesophageal reflux disease. *J Bodyw Mov Ther*. 2016;20(3):518-524. doi:10.1016/j.jbmt.2015.12.002.
- Mittal RK, Shaffer HA, Parollisi S, Baggett L. Influence of breathing pattern on the esophagogastric junction pressure and esophageal transit. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 1995;269(4):G577-G583. doi:10.1152/ajpgi.1995.269.4.G577.
- Kahrilas PJ, Mittal RK, Bor S, et al. Chicago Classification update (v4.0): Technical review of high-resolution manometry metrics for EGJ barrier function. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10):e14113. doi:10.1111/nmo.14113.
- Festi D, Scafoli E, Baldi F, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1690-1701. doi:10.3748/wjg.15.1690.
- Zdrhova L, Bitnar P, Balihar K, et al. Breathing Exercises in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Dysphagia*. 2023;38(2):609-621. doi:10.1007/s00455-022-10494-6.
- National Cancer Institute. SEER Stat software. Bethesda, MD.
- Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, et al. Early Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Survival Is Dependent on Size: Positive Implications for Future Targeted Screening. *Pancreas*. 2016;45(7):1062-1066. doi:10.1097/MPA.0000000000000587.
- US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(5):438. doi:10.1001/jama.2019.10232.
- Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500.e2. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.025.
- Frič P, Šedo A, Škrha J, et al. Časná detekce sporadického karcinomu pankreatu. *Čas Lék Čes*. 2016(155):44-47.

32. Sawhney MS, Calderwood AH, Thosani NC, et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(5):817-826. doi:10.1016/j.gie.2021. 12. 001.
33. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(28):3257-3266. doi:10.1200/JCO.22.00298.
34. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut.* 2022;71(6):1152-1160. doi:10.1136/gutjnl-2020-323611.
35. Chhoda A, Vodusek Z, Wattamwar K, et al. Late-Stage Pancreatic Cancer Detected During High-Risk Individual Surveillance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(3):786-798. doi:10.1053/j.gastro.2021. 11. 021.
36. Peters MLB, Eckel A, Seguin CL, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Screening for Pancreatic Cancer Among High-Risk Populations. *JCO Oncol Pract.* Published online December 12, 2023;OP.23.00495. doi:10.1200/OP.23.00495.
37. Vaněk P, Andrašina T, Bitnerová V, et al. Surveillance karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem Stanovisko odborných společností. 2023(77):529-538.
38. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018. 09. 014.
39. Riazzi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-861. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
40. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023. 06. 003.
41. Hardy T, Wonders K, Younes R, et al. The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials.* 2020;98:106175. doi:10.1016/j.cct.2020.106175.
42. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20-30. doi:10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
43. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402. doi:10.1016/j.jhep.2015. 11. 004.
44. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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):328-357. doi:10.1002/hep.29367.
45. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323.
46. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology.* 2020;296(2):263-274. doi:10.1148/radiol.2020192437.
47. Drenth JPH, Schattenberg JM. The nonalcoholic steatohepatitis (NASH) drug development graveyard: established hurdles and planning for future success. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(12):1365-1375. doi:10.1080/13543784.2020.1839888.
48. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism.* 2017;71:17-32. doi:10.1016/j.metabol.2017. 02. 014.
49. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441-451. doi:10.1111/bcp.14943.
50. Kuchay MS, Misra A. Role of diabetologists in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Primary prevention and screening/management of fibrosis and cirrhosis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2022;16(3):102446. doi:10.1016/j.dsx.2022.102446.
51. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395.
52. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetimrom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000.
53. Dušek L, Mužík J, Kubásek M. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice 2023 [online].
54. Falt P, Urban O, Suchánek S, et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii. *Gastroent Hepatol.* 2016(70(6)):523-538.
55. Falt P, Cyraný J, Kunovský L, et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii - aktualizované vydání 2024. *Gastroent Hepatol.* 2024(78(3)):197-235.
56. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52(08):687-700. doi:10.1055/a-1185-3109.
57. Mangas-Sanjuan C, Jover R. Familial colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022;58-59:101798. doi:10.1016/j.bpg.2022.101798.
58. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(08):775-794. doi:10.1055/a-0959-0505.
59. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2017;49(4):378-397. doi:10.1055/s-0043-103411.
60. Cyraný J, Malý R, Rejchrt S, Tachecí I. Antithrombotic therapy and digestive endoscopy. *Vnitr Lek.* 2022;68(8):538-542. doi:10.36290/vnl.2022.113.
61. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2024. *Endoscopy.* Published online April 26, 2024;a-2304-3219. doi:10.1055/a-2304-3219.
62. Falt P. Endoscopic treatment of early colorectal cancer. *Vnitr Lek.* 2022;68(6):355-362. doi:10.36290/vnl.2022.075

# FAMOSAN®

famotidinum

## Exaktně ke zdravému zažívání

Jediný dostupný  
přípravek ze skupiny  
H2 blokátorů  
v perorální formě  
na českém trhu

**Účinná a bezpečná léčba  
širokého spektra onemocnění  
trávicího traktu spojených se žaludeční  
hypersekrecí a hyperaciditou**

- Funkční dyspepsie\*
- Peptická vředová choroba
- Vředová choroba vyvolaná  
léčbou kortikoidy  
a nesteroidními  
antirevmatiky
- Refluxní ezofagitida  
zejména jako doplňková  
léčba u noční  
a ranní pyrózy<sup>2</sup>



**Literatura:** 1. SPC přípravku FAMOSAN 20 mg potahované tablety, FAMOSAN 40 mg potahované tablety. 2. Xue S., Katz P.O., Banerjee P., Tutuian R., Castell D.O. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(9):1 351-1356. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.01050.x. **Zkrácené informace o přípravku: Famosan 20 mg potahované tablety, Famosan 40 mg potahované tablety.** Složení (v 1 potahované tabletě): Famotidinum 20 mg nebo 40 mg. **Pomocné látky:** monohydrát laktosy 46,5 mg nebo 93 mg. **Indikace:** Léčba a profylaxe všech chorobných stavů spojených se žaludeční hypersekrecí a hyperaciditou: peptické vředové choroby (vřed jícnu, žaludku, bulbu duodena, postbulbární vřed duodena, peptický vřed v anastomóze po operaci žaludku); akutní, tzv. stresový vřed po těžkých traumatech a chirurgických operacích, včetně transplantací orgánů; vřed vyvolaný léčbou kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky; Zollingerův-Ellisonův syndrom s mnohčetným výskytem peptického vředu; hemoragická gastropatie; refluxní ezofagitida; funkční gastropatie spojená s hyperaciditou a pyrózou. Přípravek je účinným profylaktikem krvácení z různých peptických lézí a před celkovou anestezí u nemocných ohrožených aspirací kyselého obsahu (Mendelsonův syndrom); podpůrný léčebný prostředek v terapii akutní pankreatitidy. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na aktivní látku a na jiné antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojící ženy a gravidita. Není vhodný k léčbě klinických příznaků funkční žaludeční dyspepsie, kdy se nejedná o žaludeční hypersekreci a hyperaciditu. Porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 10 ml/min) - snížení dávky. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy. **Nežádoucí účinky:** Přípravek je obecně velmi dobře snášen. Vyskytují se bolesti hlavy, závrť, únava, zácpa, průjem, závrť, poruchy chuti, sucho v ústech, nevolnost až zvracení, vyrážka, svědění, kopřivka. **Interakce:** Nejsou známy klinicky závažné interakce s jinými léky. Nemá interakce s léky metabolizovanými prostřednictvím systému cytochromu P450. Změna pH v žaludku může ovlivnit biologickou dostupnost/absorpci: atazanaviru, ketokonazolu, itraconazolu, perorální suspenze obsahující posakonazol, dasatinib, erlotinib, gefitinib či pazopanib. Antacida mohou snížit absorpci famotidinu, proto by měl být podáván 1-2 hodiny před podáním antacida. Sukralfát se nemá podávat během 2 hodin po podání famotidinu. Probenecid a famotidin by neměly být užívány současně. Existuje riziko ztráty účinnosti uhličitanu vápenatého (vazac fosfátů) u hemodialyzovaných pacientů. **Upozornění:** Pacienti používající přípravek by neměli řídit a obsluhovat stroje a vykonávat činnosti vyžadující vysokou míru pozornosti při zaznamenání závratě a bolesti hlavy. Před zahájením léčby žaludečního vředu je nutné vyloučit jeho maligní charakter. **Dávkování a způsob podání: Dospělí a dospívající:** Vředová choroba žaludku nebo dvanáctníku: 20 mg 2× denně (ráno a večer) nebo 40 mg 1× denně na noc (po dobu 4-8 týdnů). **Profylaxe recidivy vředu:** 20-40 mg 1× denně na noc. **Zollingerův-Ellisonův syndrom:** 20-40 mg každých 6 hodin. Maximální celková denní dávka nesmí překročit 480 mg a léčba je dlouhodobá. **Ostatní indikace:** 20 mg 2× denně (interval 12 hodin) nebo 20-40 mg 1× denně na noc. Tablety se polykají nerozkousané a dostatečně se zapijí. **Děti:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Balení:** Famosan 20 mg - 20, 50, 100 nebo 500 tablet. Famosan 40 mg - 10, 20, 50, 100 nebo 500 tablet. **Datum revize textu:** 7. 7. 2023. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

\* Famosan není vhodný k léčbě různých klinických příznaků funkční žaludeční dyspepsie, kdy se nejedná o žaludeční hypersekreci a hyperaciditu.

0115112754

PRO.MED.CS Praha a. s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika, [www.promed.cz](http://www.promed.cz)

35<sup>years</sup>  
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS  
Praha a. s.

# Správný směr a rychlost?



Gapulsid®  
cinitaprid



## S Gapulsidem je to možné!

- Efektivní nejen v léčbě funkční dyspepsie, ale také GERD<sup>1</sup>
- Komplexní terapeutický mechanismus<sup>2</sup>
- Účinek od dolního jícnového svěrače až po tlusté střevo<sup>1</sup>
- Prokinetický a antiemetický efekt<sup>1, 2, 3</sup>
- Urychluje vyprazdňování žaludku<sup>1, 2</sup>

ZCELA NOVÉ  
PROKINETIKUM  
V ČR!<sup>4</sup>



### Zkrácená informace o přípravku: Gapulsid 1 mg tablety

**Složení:** Jedna tableta obsahuje 1 mg cinitapridu (ve formě hydrogen-tartarátu). **Indikace:** Gapulsid je indikován u dospělých pacientů k léčbě mírné až středně závažné dysmotilní dyspepsie a jako adjuvanční léčba gastroezofageálního refluxu u pacientů, u kterých léčba inhibitory protonové pumpy není dostačující. **Dávkování:** Dospělí (od 20 let): 1 tableta 3krát denně, 15 minut před každým jídlem. Zvýšení doporučené dávky nepřináší ani vyšší účinnost, ani nezlepšuje subjektivní pocit pacienta. Podávání dětem a dospívajícím se nedoporučuje. **Způsob podání:** Perorální podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku; cinitaprid se nesmí podávat pacientům, u nichž by zvýšená stimulace motility žaludku mohla být škodlivá (přítomné krvácení, obstrukce, perforace, prokázaná tardivní dyskineze vyvolaná neuroleptiky). **Zvláštní upozornění:** U starších pacientů se může při prodloužené léčbě vyvinout tardivní dyskineze. Přípravek obsahuje laktózu. **Významné interakce:** Stimulace vyprazdňování žaludku může změnit absorpci některých léčivých přípravků. Cinitaprid potencuje účinek fenothiazinů a dalších antidopaminergních léčivých přípravků na CNS. Snížením vstřebávání může cinitaprid snížit účinek digoxinu. Atropinová anticholinergika a opioidní analgetika mohou snížit účinek cinitapridu na trávicí trakt. Podávání cinitapridu spolu s alkoholem, trankvilizéry, hypnotiky nebo narkotiky zesiluje sedativní účinky. Současné perorální nebo parenterální použití léčivých přípravků významně inhibujících CYP3A4 může změnit farmakokinetiku cinitapridu. **Fertilita, těhotenství, kojení:** Užívání přípravku v těhotenství a v období kojení se nedoporučuje. **Hlavní nežádoucí účinky:** S frekvencí méně často se může vyskytnout ospalost. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr PVC/PVDC/Al obsahující 50 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novatin Limited, 230, Second Floor Eucharistic Congress Road, Mosta, MST 9039, Malta. **Registrační číslo:** 49/138/22-C. **Datum revize textu:** 16. 10. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Určeno pro odbornou veřejnost.

**Reference:** 1. SPC přípravku Gapulsid, datum revize textu 16. 10. 2023. 2. L. Hrdlička Gapulsid® (cinitaprid) – jedinečné prokinetikum indikované pro léčbu horní funkční dyspepsie i gastroezofageálního refluxu *Gastroent Hepatol* 2024; 78(4): 343–346. 3. Juan-R. Malagelada, Carolina Malagelada, Nausea and Vomiting *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition)*, 2010. 4. SUKL.CZ [online] LP GAPULSID [cit. 05-09-2024]: [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/) (vyhledání CINITAPRID – A03FA08, Rozhodnutí o registraci jednotlivých LP).