

ISBN 978-80-7471-531-0

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

C

2025
ROČNÍK 71

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE.Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Čechoslovaca |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SUPPLEMENTUM

**Zaznělo na 18. vzdělávacích
a diskuzních gastroenterologických
dnech v Karlových Varech**

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

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

ve dnech 14.–16. listopadu 2024 se v Hotelu Thermal v Karlových Varech uskutečnil již 18. ročník Vzdělávacích a diskusních gastroenterologických dnů. Poprvé v historii se organizace tohoto tradičního odborného setkání ujala společnost Solen. Akce přilákala více než 1 000 účastníků z řad lékařů, nelékařských zdravotnických pracovníků i zástupců farmaceutických společností. Během tří denního odborného programu zaznělo 154 přednášek ve 31 tematických blocích, nechyběla ani posterová sekce a praktické workshopy zaměřené na endoskopické techniky či sonografické vyšetření střeva.

Toto supplementum přináší dva vybrané příspěvky reflektující významné odborné diskuze z letošního ročníku. První článek se věnuje problematice rozšíření terapeutických možností u ulcerózní kolitidy, kde byl diskutován nový inhibitor interleukinu IL-23p19 mirikizumab. Odborníci se shodli, že tento přípravek představuje významnou posilu v léčbě pacientů se středně těžkou až těžkou formou tohoto onemocnění, a to jak v indukční, tak v udržovací fázi terapie.

Druhý text se zaměřuje na farmakoterapii funkční dyspepsie, konkrétně nově dostupné prokinetikum cinitaprid, které bylo představeno v rámci satelitního sympozia společnosti Novatin. Cinitaprid se ukazuje jako perspektivní léčebná možnost pro pacienty s postprandiálním distres syndromem (PDS) a gastroezofageální refluxní chorobou (GERD).

Věříme, že vám tento odborný obsah přinese cenné poznatky do klinické praxe.

Obsah

Ve světle nových možností léčby ulcerózní kolitidy - - - - -	3
Pokroky ve farmakoterapii funkční dyspepsie – prokinetikum cinitaprid nově v ČR - - - - -	10

Zaznělo na 18. vzdělávacích a diskusních gastroenterologických dnech v Karlových Varech 14.–16. 11. 2024, Hotel Thermal, Karlovy Vary

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Texty připravila: MUDr. Zuzana Zafarová

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc

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

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

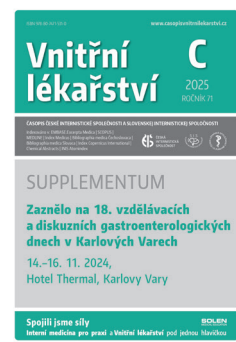
ISBN 978-80-7471-531-0

Distribuce: Solen, s. r. o., 2025

Počet stran: 16

Citační zkratka: Vnitř Lék 2025; 71(Supl. C)

Vychází jako supplementum C časopisu Vnitřní lékařství



Nejnovější informace o našich publikacích najdete
na webových stránkách www.solen.cz a v e-shopu.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Ve světle nových možností léčby ulcerózní kolitidy

V souvislosti s rozšířením možností léčby ulcerózní kolitidy (UC) o nový přípravek, mirikizumab (Omvo[®]), uspořádala společnost Eli Lilly na 18. vzdělávacích a diskuzních gastroenterologických dnech v Karlových Varech v listopadu 2024 speciální sympozium. Bylo věnováno nejen novému selektivnímu inhibitoru interleukinu (IL) 23p19, ale přineslo i zajímavé kazuistiky pacientů s UC včetně diskuze předních českých odborníků o vhodném postupu léčby v situaci stále se rozšiřující nabídky terapeutických možností UC. Kazistiky ukázaly, že mirikizumab byl pro svou bezpečnost a účinnost vhodnou volbou u rizikové pacientky po selhání vedolizumabu v 1. linii biologické léčby UC s recidivující střevní klostřidiovou infekcí. Přínos měl i u pacienta po selhání anti-TNF přípravku, kdy molekulární mechanismus vzniku rezistence na tuto léčbu ozřejmuje vysokou účinnost inhibice IL-23 v této situaci, která může převyšovat i účinnost u pacientů bez předchozí biologické léčby. U nemocného z další kazuistiky po vyčerpání řady terapeutických možností UC bylo nutné prodloužit indukční léčbu mirikizumabem ze 3 na 6 dávek a teprve poté přejít na udržovací s. c. terapii tímto přípravkem. Tento postup umožňuje SPC i úhradové podmínky v ČR na základě výsledků studií LUCENT, ve které po prvních 3 dávkách indukční léčby mirikizumabem dosáhlo odpovědi na léčbu 64 % pacientů s UC a po dalších 3 dávkách dalších 16 %, což je zhruba polovina iniciálních non-responderů. Zmírnění symptomů UC bylo při léčbě mirikizumabem ve studii LUCENT zaznamenáno již po 2 týdnech léčby a u pacientů s odpovědí na léčbu přetrvávalo podle dosavadních dat po dobu 3 let. To vše při velmi dobré bezpečnosti mirikizumabu srovnatelné s placebem.

Mirikizumab – nový inhibitor IL-23p19 pro léčbu ulcerózní kolitidy

Přednášel MUDr. Jan Šťovíček, Ph.D.

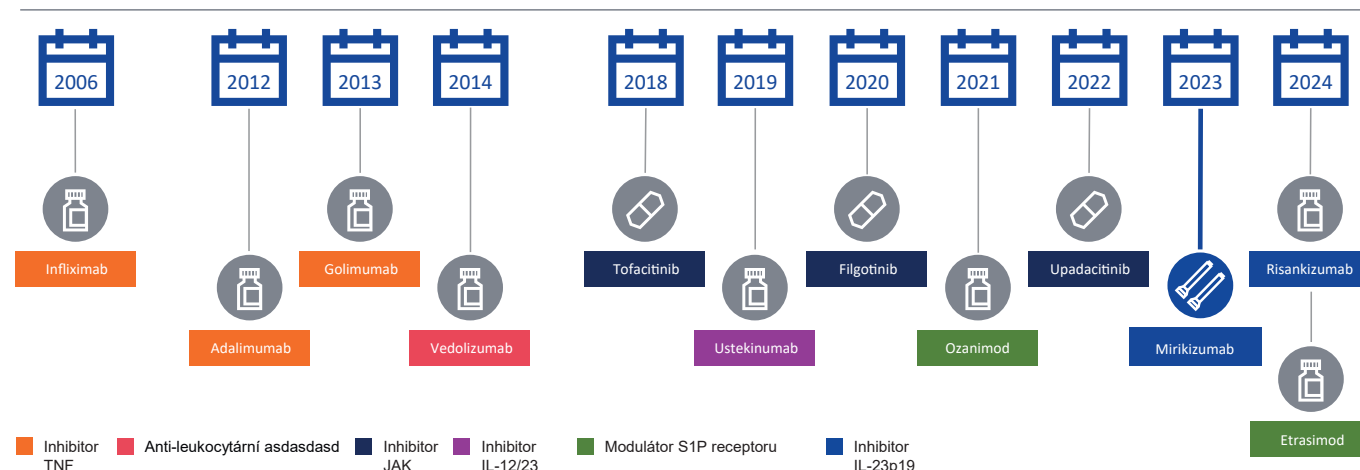
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

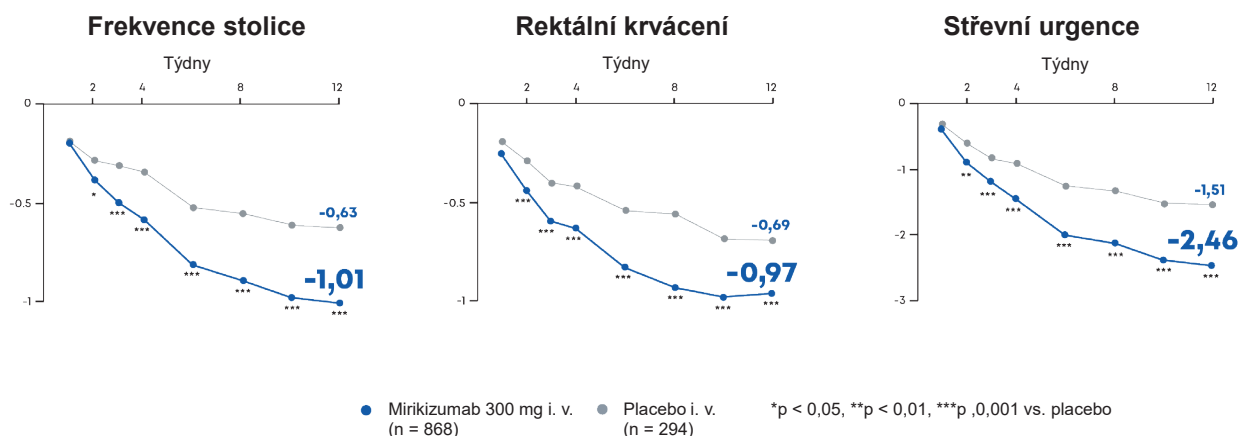
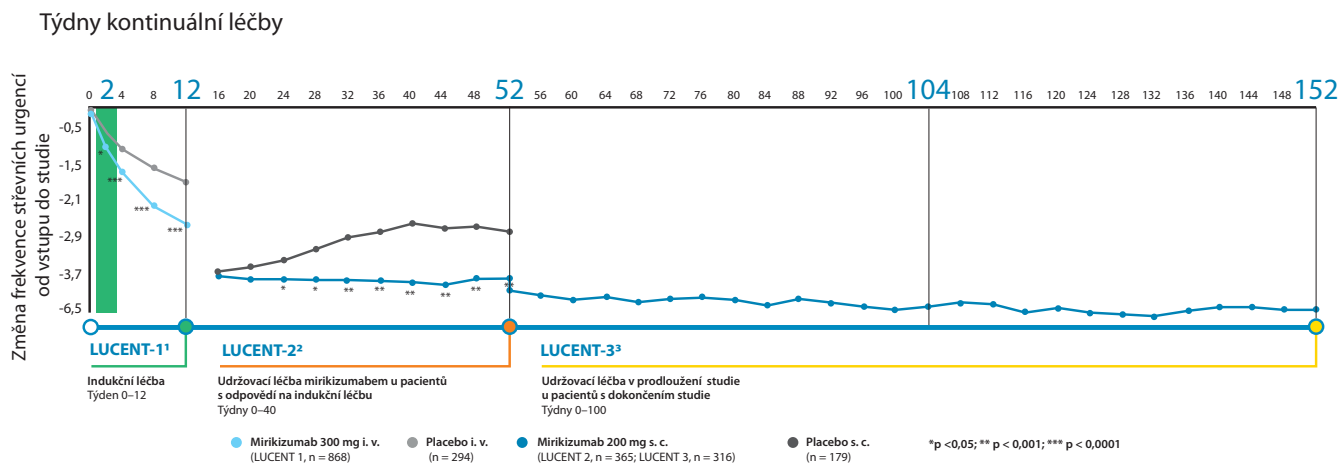
Možnosti léčby ulcerózní kolitidy se v posledních 20 letech postupně značně rozšířily. V roce 2024 přibyl do armamentária gastroenterologů k inhibitorům TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), protilátce proti leukocytárnímu integrinu (vedolizumab), inhibitorům JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib), inhibitoru IL-12/23 (ustekinumab) a modulátoru receptorů S1P (ozanimod) nový přípravek mirikizumab, inhibitor IL-23p19 (Obr. 1) (1–5). V základní placebem kontrolované studii LUCENT-1 s 1262 pacienty s UC prokázal významnou účinnost, když

během 12týdenní indukční fáze vedl k dosažení klinické remise u 24,2 % pacientů s klinickou odpovědí na léčbu u 63,5 % (6). Již po 2 týdnech léčby bylo s mirikizumabem (v dávce 300 mg i. v. každé 4 týdny) dosaženo významné zmírnění příznaků UC v porovnání s placebem, konkrétně frekvence stolice, rektálního krvácení, střevní urgencye, únavy a bolesti břicha (Obr. 2) (7, 8). U pacientů s odpovědí na léčbu přetrvával efekt mirikizumabu během 40 týdnů pokračující léčby ve studii LUCENT-2 i po celých 100 týdnů prodlouženého sledování ve studii LUCENT-3. Celkově tedy po dobu 3 let udržel mirikizumab zmírnění symptomů včetně významného snížení střevních urgencí (Obr. 3) a rovněž slizniční hojení (9, 10).

Současné široké terapeutické možnosti u UC s sebou nesou otázku, jaký lék u daného pacienta zvolit.

Obr. 1. Současné terapeutické možnosti léčby ulcerózní kolitidy (1–5)



Obr. 2. Zmírnění příznaků UC během 12 týdnů indukční léčby mirikizumabem v porovnání s placebem ve studii LUCENT-1 (7, 8)**Obr. 3.** Přetrvávající účinnost mirikizumabu u pacientů s UC s odpovědí na indukční léčbu (výskyt střevních urgencí) (9, 10)

Pacient v hlavní roli aneb jak zvolit nejvhodnější terapii (panelová diskuze)

Moderátor: MUDr. Jan Šťovíček, Ph.D. (Praha)

Účastníci panelu: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. (České Budějovice), MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D. (Praha), doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MHA (Olomouc), MUDr. Barbora Pipek, Ph.D. (Ostrava, Olomouc)

Případ pacientky s ulcerózní kolitidou po selhání vedolizumabu v 1. linii s potřebou akcentovat bezpečnostní aspekty biologické léčby

Kazuistika 1

Kazuistiku prezentovala MUDr. Barbora Pipek, Ph.D.

Žena narozená v roce 1971 (53 let) se léčí pro ulcerózní kolitidu (levostrannou) od roku 2018. Má také revmatoidní artritidu (RA) zjištěnou v roce 2014, pro kterou užívala v minulosti etanercept v rámci klinické studie, krátkodobě byla léčena methotrexátem a nyní je u ní RA léta stabilní bez léčby. Dispenzarizována je rovněž pro ložiskovou psoriázu, v současnosti bez léčby. V anamnéze má recidivující střevní klostridiové infekce (2x v roce 2020 a 1x v roce

2024). Pacientka pracuje jako zdravotní laborantka, kouří 7 cigaret denně, alkohol neguje, na začátku 90. let u ní byl prokázán abúzus drog (pervitin), který byl úspěšně léčen, nyní je pacientka svědomitou matkou dvou dospívajících dětí.

V letech 2018–2020 se pacientka pro UC léčila aminosalicyláty v udržovacím režimu, intermitentně byly potřebné topické kortikosteroidy. Léčbou bylo dosaženo endoskopické remise.

V červnu 2020 ale prodělala infekci covid-19 komplikovanou oboustrannou bronchopneumonií léčenou antibiotiky s respiračním selháním, pro které byla hospitalizována na JIP. Po propuštění došlo ke 2 atakám klostridiové střevní nákazy (CDI), které byly залечены vankomycinem a fidaxomicinem. To vše vedlo ke zhoršení kolitidy. Pro vysoce aktivní pankolitidu byly nasazeny systémové kortikosteroidy a indikována biologická léčba vedolizumabem. Tato léčba byla vysoce efektivní, vedla k několikaleté stabilizaci stavu.

Intenzifikace byla nutná až v lednu 2024, dosaženo bylo ovšem jen parciálního efektu. V létě 2024 byly zjištěny klinické, laboratorní i endoskopické známky relapsu, v srpnu 2024 prodělala pacientka 3. ataku CDI, která byla léčena vankomycinem. Koloskopicky byl patrný obraz UC s křečkovou prokrvácenou sliznicí a s drobnými ulceracemi. V oblasti rekta až colon descendens bylo popsáno endoskopické subskóre Mayo 2–3, od lienální flexury jen diskrétní mírné zánětlivé, popř. pozánětlivé změny.

Diskuze

Jde o rizikovou pacientku s levostrannou UC komplikovanou CDI po selhání 1. linie biologické léčby. Je zaléčená kortikosteroidy, nemá projevy infekce a potřebuje udržovací léčbu. Vedolizumab byl v 1. linii zvolen pravděpodobně kvůli dobré bezpečnosti. Nyní je nutná účinná a rovněž bezpečná léčba 2. linie. Terapeutickou možností je anti-TNF léčba (např. infliximab) nebo inhibitory interleukinu buď selektivní anti-IL-23p19 (mirikizumab), nebo méně selektivní anti-IL12/23 (ustekinumab).

Anti-TNF protilátka je po selhání vedolizumabu téměř stejně účinná, jako při podání v 1. linii. Podávání malých molekul je ale spojeno s vyšším rizikem infekcí (i když jiného charakteru než CDI), proto je u této pacientky zřejmě vhodnější zvolit anti-IL léčbu, mirikizumab a ustekinumab mají zhruba srovnatelnou bezpečnost s vedolizumabem. Ustekinumab i mirikizumab mají navíc prokázanou účinnost u psoriázy, pokryly by tedy u této pacientky 2 autoimunitní onemocnění. Pacientka je sice v současné době bez kauzální léčby psoriázy, ovšem anti-TNF léčba je u pacientky s anamnézou psoriázy spojena s rizikem reaktivace psoriázy či vzniku paradoxní psoriázy.

Pro anti-IL terapii tedy hovoří bezpečnost a přítomnost komorbidit. V potaz je třeba brát i ekonomickou stránku, i když ne jako první kritérium. Ekonomická náročnost léčby mirikizumabem není vyšší než u vedolizumabu. Výhodou u mirikizumabu je stejná cena za i. v. infuzi (300 mg) podávanou v indukční léčbě i za s. c. dávku (200 mg) v předplněné injekční stříkačce nebo peru podávanou v udržovací léčbě.

Mirikizumab vykazuje bezpečnost srovnatelnou s placebem. Výskyt nežádoucích příhod byl ve studii LUCENT podobný ve skupině léčené mirikizumabem i ve skupině s placebem, a to jak v indukční, tak v udržovací fázi. Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly infekce horních dýchacích cest (7,2 % u mirikizumabu a 5,7 % u placeba), artralgie (6,7 %, resp. 4,2 %), reakce v místě vpichu (4,4 %, resp. 3,1 %), bolest hlavy (4,1 %, resp. 1,0 %) a vyrážka (3,6 %, resp. 0 %) (5, 6). U mirikizumabu a placeba byl v indukční a udržovací fázi léčby pozorován i obdobný výskyt nežádoucích účinků zvláštního zájmu, jako jsou závažné infekce, oportunní infekce, cerebrovaskulární příhody, deprese, malignity, sebepoškození/sebevražedné pokusy, jaterní poškození, okamžité hypersenzitivní reakce a reakce v místě vpichu (6, 11). Ani během 2. a 3. roku léčby mirikizumabem nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. Léčbu vysadilo z důvodu nežádoucích příhod 5,3 % léčených.

Z hlediska bezpečnosti je mirikizumab určitě u této pacientky vhodná volba. Navíc pacienti, kteří při této terapii dosáhnou remise, si po 3 letech udrží remisi v 80,6 % případů (10), perzistence na léčbě je stejná nebo lepší než u vedolizumabu.

Případ pacienta s ulcerózní kolitidou, který vyvinul parciální klinickou odpověď na standardní indukci mirikizumabem

Kazuistika 2

Kazuistiku prezentoval doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MHA (Olomouc)

Druhým pacientem je 42letý muž, který pracuje jako zahradník, je ženatý a má 2 děti. Jde o kuřáka, u něhož byla UC diagnostikována

v květnu 2019. Fenotypicky se jednalo o pankolitidu (Montreal E3, tj. extenzivní kolitida zasahující za lienální flexuru), Mayo skóre bylo 3 a nebyly přítomny extraintestinální manifestace. Pacient není sledován pro žádná jiná onemocnění.

Primární léčba mesalaminem v roce 2019 selhala. Na přelomu let 2019/2020 jevil pacient kortikodependentní průběh choroby. V únoru 2020 byl v indukční léčbě nasazen infliximab, na který ale pacient vykázal primární non-respondenci. Od května 2020 probíhala léčba vedolizumabem, ovšem v srpnu 2022 došlo k sekundární ztrátě odpovědi. V září 2022 byla zahájena léčba upadacitinibem, která pokračovala v udržovací dávce 30 mg/den až do prosince 2023, kdy došlo k relapsu choroby.

V té době pacient uváděl 8–10 krvavých stolic denně a tenezmy. Koloskopicky bylo prokázáno endoskopické Mayo skóre 2–3, zjištěn byl zvýšený kalprotektin ve stolici (1 500 µg/g) a mírná elevace CRP (7,2 mg/l). Histologicky byla vyloučena infekční enterokolitida, pseudomembranózní enterokolitida a cytomegalovirová infekce. V lednu 2024 byla zahájena léčba mirikizumabem (300 mg i. v. každé 4 týdny). Po 3 dávkách byl pacient bez jednoznačné klinické odpovědi, ovšem koncentrace kalprotektinu mírně klesla na 980 µg/g a hladina CRP na < 5 mg/l. Koloskopie ukázala Mayo skóre 2–3. Pacient odmítl operační řešení.

Diskuze

V této situaci může být zvažovanou terapeutickou možností pokračovat v udržovací léčbě mirikizumabem, nebo prodloužit indukční léčbu mirikizumabem (s výhodou jednoduchého podávání), nebo zvolit jiný preparát (v úvahu připadá jiná malá molekula nebo ustekinumab).

Je třeba vzít v úvahu, že jde o pacienta s dosti vyčerpanými léčebnými možnostmi. UC je doživotní choroba a ke ztrátě odpovědi na léky může dojít u jakéhokoliv schváleného přípravku. Pokud je léčba jakýmkoliv preparátem ukončena pro neúčinnost, nejsou k dispozici data o efektu při návratu k jeho podávání ani zkušenosti s tímto postupem. Je proto nutné maximálně využít stávající léky. Větší počet dostupných přípravků by neměl být důvodem k rychlejší změně medikace, které vedou k vyčerpání terapeutických možností.

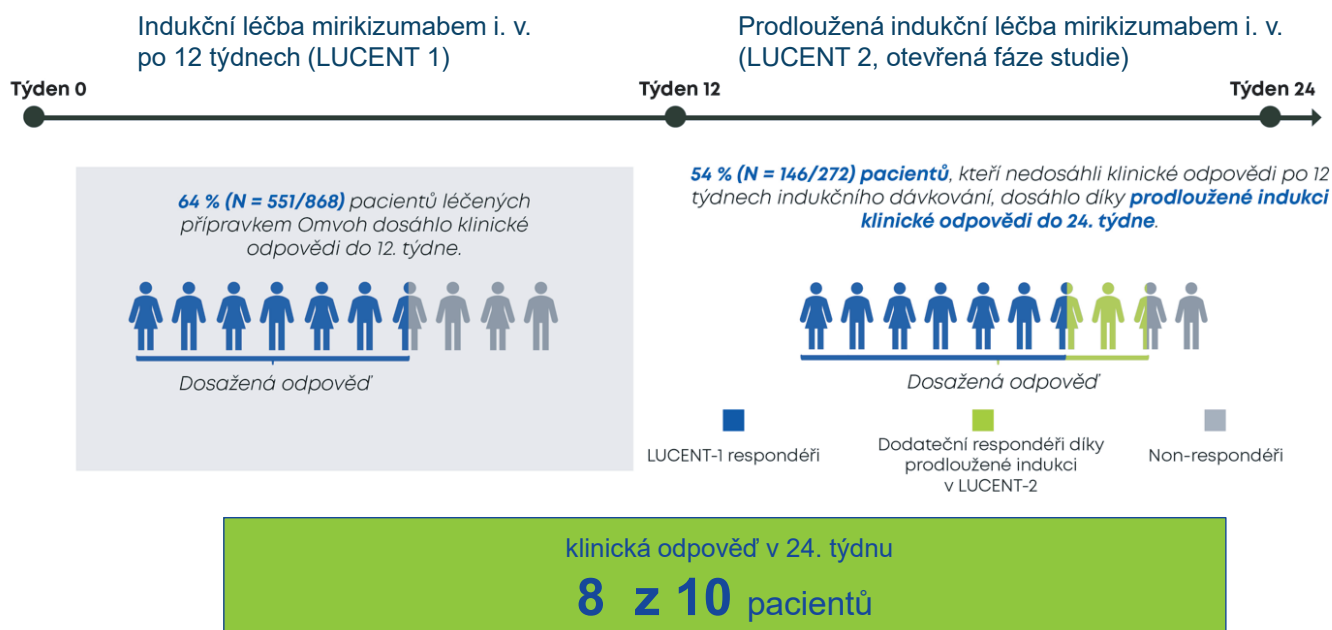
Rozhodnutí závisí na také přítomných symptomech a souhlasu pacienta. V popsané situaci je možné se pokusit o prodlouženou indukci, protože u některých pacientů je nástup účinku mirikizumabu pozdější. Pacient ale musí souhlasit s dalšími 3 měsíci indukční léčby a čekání na případný efekt, v případě odpovědi může být posléze převeden na udržovací léčbu. To ukazuje potřebu individualizovaného postupu.

Tuto strategii odůvodňuje fakt, že v registrační studii s mirikizumabem bylo u části nemocných dosaženo účinnosti až po prodloužené indukci. Do 12. týdne dosáhlo klinické odpovědi na léčbu 64 % a z pacientů bez odpovědi ve 12. týdnu léčby bylo po prodloužené indukci dosaženo odpovědi ve 24. týdnu v 54 %. Do 24. týdne tak dosáhlo odpovědi celkem 80 % léčených (Obr. 4) (6).

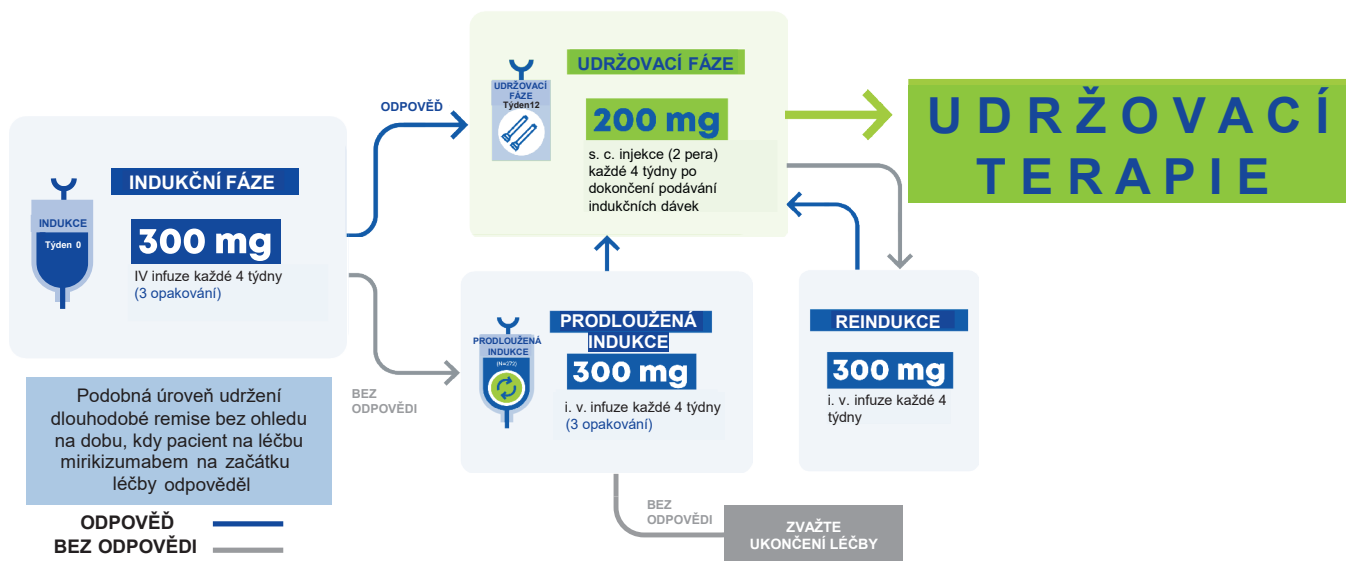
Prodloužení indukční léčby mirikizumabem umožňuje SPC a úhradová kritéria v ČR (Obr. 5) (5). Vzhledem ke shodné ceně i. v. a s. c. dávky mirikizumabu nezvyšuje prodloužení indukce ani náklady na léčbu.

Indukční dávka mirikizumabu je 300 mg v i. v. infuzi po dobu ≥ 30 minut v týdnech 0, 4 a 8. Udržovací dávka je 200 mg (tj. 2 před-

Obr. 4. Do 24. týdne léčby mirikizumabem dosáhlo odpovědi na léčbu 80 % pacientů (64 % do 12. týdne a z iniciálních non-respondérů 54 % při prodloužené indukční léčbě) (6)



Obr. 5. Možnost prodloužení indukční léčby/reindukční léčby s mirikizumabem (5)



plněné injekční stříkačky nebo 2 předplněná pera) v s. c. injekci každé 4 týdny po dokončení podávání indukčních dávek. Pokud po 12týdenním indukčním podávání dojde k adekvátní odpovědi na léčbu, převádí se léčba na udržovací dávkování. U pacientů, u nichž není do 12. týdne indukčního dávkování dosaženo dostatečného léčebného přínosu, je možné s podáváním mirikizumabu 300 mg ve formě i. v. infuze pokračovat ve 12., 16. a 20. týdnu (prodoulená indukční léčba). Pokud je další intravenózní léčbou dosaženo léčebného přínosu, může být od 24. týdne zahájeno s. c. podávání udržovací dávky (200 mg) každé 4 týdny. Podávání mirikizumabu je třeba ukončit u pacientů, u nichž není do 24. týdne prokázán léčebný přínos prodoulené indukční léčby. U pacientů, u nichž v průběhu udržovací léčby dojde ke ztrátě odpovědi, se lze vrátit k podávání 300 mg mirikizumabu v i. v. infuzi každé 4 týdny, celkem

3 dávky (reindukce). Pokud je při této i. v. léčbě dosaženo klinického přínosu, lze přejít znovu na s. c. podávání mirikizumabu každé 4 týdny.

Kazuistika 2 – dokončení

SPC, úhradové podmínky i klinický stav pacienta umožňovaly prodloužení indukční léčby mirikizumabem a pacient s tímto postupem souhlasil. Pacientovi byla podána prodoulená indukce (300 mg mirikizumabu i. v. každé 4 týdny – další 3 dávky).

V červenci 2024 proběhla kontrola po prodoulené indukční terapii mirikizumabem. Pacient uváděl frekvenci stolice 4–5× denně, bez rektálního krvácení a bez bolesti břicha. Fetální karkoprotein klesl na 384 µg/g, hladina CRP na 4,2 mg/l. Léčba mirikizumabem byla převedena na udržovací (200 mg s. c. každé 4 týdny).

Při poslední kontrole v říjnu 2024 byl pacient v klinické remisi s frekvencí stolic 2x denně, bez rektálního krvácení a bez bolesti břicha. Byl zjištěn další pokles fekálního kalkoproteinu na 320 µg/g a hladiny CRP na 2,0 mg/l. Kontrolní koloskopie byla naplánována na leden 2025.

Případ pacienta s ulcerózní kolitidou po selhání anti-TNF terapie

Kazuistika 3

Kazuistiku prezentoval doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. (České Budějovice)

U muže narozeného v roce 1980 byla UC diagnostikována ve 40 letech věku (roce 2020). Jednalo se o levostranný fenotyp. Iniciálně byl léčen mesalazinem, budesonidem, prednisonem a azathioprinem. Pro selhání konvenční terapie s evidentní kortikodependencí nemoci mu byl v prosinci 2023 nasazen infliximab i. v. Po podání 5 infuzí bylo v červnu 2024 dosaženo velmi dobré odpovědi na léčbu.

V červenci 2024 ale došlo k relapsu, pacient popisoval 10 stolic denně s obsahem krve a urgence +++. Koncentrace fekálního kalkoproteinu činila 1800 µg/g. Koloskopie ukázala o něco méně závažný nález, než by odpovídal klinickým projevům, Mayo skóre bylo 2 (aktivní zánět bez defektů sliznice) a rozsah byl stále omezen na levou část kolon. Nasazen byl methylprednisolon v systémové dávce 48 mg/den.

Diskuze

Po selhání anti-TNF léčby se nabízí možnost blokády IL-23. Jde o situace, kdy je laboratorně naměřena dostatečná hladina anti-TNF, ale není patrný klinický efekt.

Popsán byl molekulární mechanismus rezistence na anti-TNF přípravky u nespecifického střevního zánětu zprostředkovaný IL-23. Protilátka proti TNF se váže na membránový TNF (mTNF) exprimovaný na CD14 makrofázích, čímž brání vazbě mTNF na receptor TNF2 (TNFR2) na CD4 T lymfocytech. Vazba CD4 T lymfocytů na CD14 makrofágy aktivuje dráhu bránící apoptóze T lymfocytů. Navázání anti-TNF na mTNF na CD14 makrofázích tak navozuje apoptózu patogenních CD4 T lymfocytů. Část CD4 T lymfocytů ale může exprimovat receptor pro IL-23, což po navázání IL-23 na tento receptor umožňuje aktivaci další dráhy bránící apoptóze, která je nezávislá na TNFR2.

Při léčbě anti-TNF preparátem dochází k postupné eliminaci CD4 T lymfocytů senzitivních na anti-TNFa terapii a k selekci patogenních CD4 T lymfocytů exprimujících receptor pro IL-23, a tedy rezistentních k apoptóze nezávisle na účinku anti-TNFa. Rozvíjí se rezistence na léčbu (Obr. 6). Navíc zřejmě dochází ke zvýšené tvorbě IL-23 v aktivovaných makrofázích (12–14).

Tento mechanismus ukazuje, že selhání anti-TNF léčby u idiopatického střevního zánětu navozuje patofyziologickou situaci vhodnou pro anti-IL-23 terapii (blokuje dráhu rezistence proti apoptóze zprostředkovanou IL-23).

IL-23 je produkovaný makrofágy a antigen prezentujícími buňkami. Podporuje tvorbu patogenních Th17 buněk, čímž zvyšuje produkci IL-17, IL-22, IFN γ . Inhibuje odpověď regulačních T lymfocytů, čímž posiluje slizniční zánět. V zánětlivě změněné střevní sliznici pacientů s Crohnovou chorobou a UC byly zjištěny zvýšené hladiny IL-23 (12).

Protilátka proti IL-23p19, mirikizumab, ve studii LUCENT 2 udržela remisi UC za 52 týdnů od zahájení indukční léčby u 80 % pacientů po předchozím selhání anti-TNF terapie. Výše popsaný mechanismus rozvoje rezistence na anti-TNF léčbu vysvětluje, proč byla účinnost mirikizumabu ve studii LUCENT 2 z hlediska udržení klinické remise numericky větší u pacientů po selhání předchozí biologické léčby (v naprosté většině anti-TNFa terapie) než u nepředlčených nemocných (Obr. 7) (6).

To jsou vše argumenty pro nasazení mirikizumabu po selhání anti-TNF protilátky v léčbě UC.

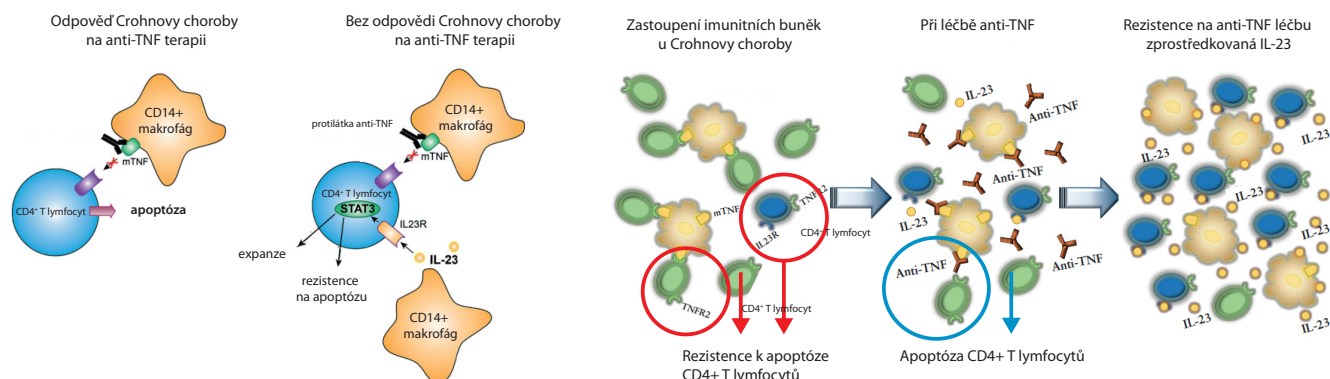
Kazuistika 3 – dokončení

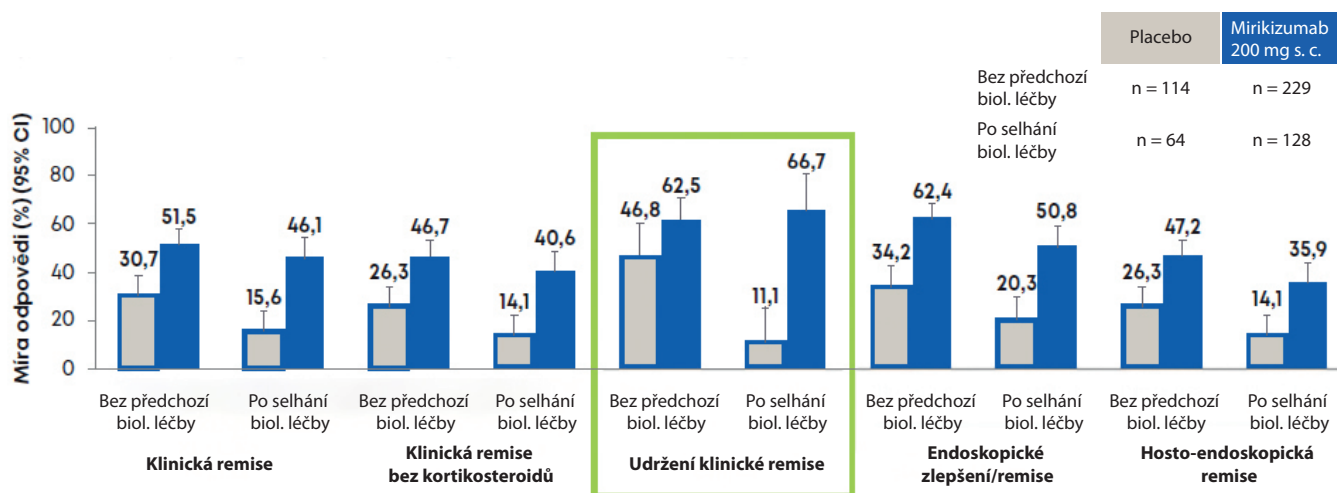
U popsaného pacienta bylo rozhodnuto o zahájení léčby mirikizumabem. Indukční léčba probíhala od srpna do října 2024 v dávce 300 mg i. v. každé 4 týdny. Po 3 dávkách bylo dosaženo výrazné odpovědi až na hranici remise. Pacient uváděl 2–3 stolice za den bez příměsi krve, urgence téměř vymizely, hladina fekálního kalkoproteinu klesla z 1800 na 230 µg/g a dávku methylprednisolonu bylo možné redukovat ze 48 na 4 mg/den. V říjnu 2024 byl pacient převeden na udržovací léčbu mirikizumabem 200 mg s. c. každé 4 týdny.

Závěr

Mirikizumab je protilátka proti IL-23p19 indikovaná k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní UC, u nichž byla

Obr. 6. Molekulární mechanismus rezistence na anti-TNF léčbu mediované IL-23 u pacientů s nespecifickým střevním zánětem (12–14)



Obr. 7. Účinnost mirikizumabu u pacientů s UC ve studii LUCENT 2 za 52 týdnů po zahájení indukční léčby podle předchozího selhání biologické léčby (6)

odpověď na konvenční nebo na biologickou léčbu nedostatečná, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. V placebem kontrolovaných klinických studiích LUCENT prokázal mirikizumab zmírnění symptomů UC včetně střevních urgencí již od 2. týdne léčby. Po standardní nebo prodloužené indukční léčbě dosáhlo klinické odpovědi 80,3 % pacientů. Po roce léčby byla v klinické remisi

polovina pacientů, přičemž 98 % z nich neužívalo kortikosteroidy. Potenciálně vysoký účinek terapie byl prokázán u pacientů, u nichž selhala předchozí terapie anti-TNF protilátkou. Bezpečnostní profil mirikizumabu je srovnatelný s placebem, žádné nové bezpečnostní signály se neobjevily ani po 3 letech léčby. Mirikizumab je v uvedené indikaci v ČR hrazen od 1. 8. 2024.

LITERATURA

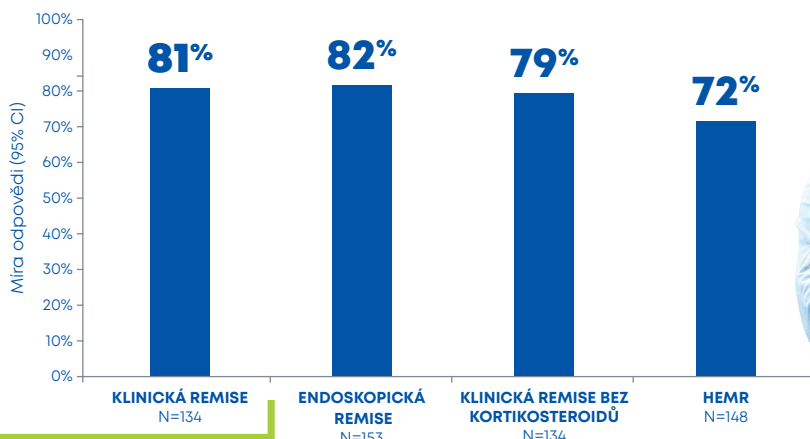
1. Marsal J, Barreiro-de Acosta M, Blumenstein I, et al. Management of Non-response and Loss of Response to Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 15;9:897936.
2. SPC Rinvoq. www.sukl.cz.
3. SPC Velsipity. www.sukl.cz.
4. SPC Skyrizi. www.sukl.cz.
5. SPC Omvoh. www.sukl.cz. (prosinec 2023)
6. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al; LUCENT Study Group. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29; 388(26): 2444-2455. (+ Suppl. index).
7. Danese S, Dignass A, Matsuoka K, et al. Early and Sustained Symptom Control with Mirikizumab in Patients with Ulcerative Colitis in the Phase 3 LUCENT Programme. *J Crohns Colitis*. 2024 Nov 4;18(11):1845-1856.
8. Danese S, Dignass A, Matsuoka K, et al. OP089 Early symptom control with mirikizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis in the lucent-1 induction trial. *UEG Week 2022 Oral Presentations. United European Gastroenterol J*. 2022 Oct 9;10(Suppl 8):9-184.
9. Dubinsky MC, Clemow DB, Hunter Gible T, et al. Clinical Effect of Mirikizumab Treatment on Bowel Urgency in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis and the Clinical Relevance of Bowel Urgency Improvement for Disease Remission. *Crohns Colitis* 360. 2022 Dec 13; 5(1):otac044.
10. Sands BE. Long-term efficacy and safety of mirikizumab following 152 weeks of continuous treatment: results from the lucent-3 open-label extension study. Poster Presentation at UEGW 2024, MP617.
11. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2107-2116.
12. Atreya R, Neurath MF. IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality. *J Crohns Colitis*. 2022 May 11; 16(Supplement_2): ii54-ii63.
13. Noviello D, Mager R, Roda G, et al. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol*. 2021 May 17;12:611256.
14. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019 May; 68(5):814-828.

OMVOH

PRVNÍ IL-23p19 INHIBITOR PROKÁZAL UDRŽENÍ REMISE I PO 3 LETECH LÉČBY UC¹

VÍCE NEŽ 80 % PACIENTŮ LÉČENÝCH OMVOH SI UDRŽELO
KLINICKOU REMISI I PO 3 LETECH LÉČBY¹ (TÝDEN 152)

ÚČINNOST PO DOBU 152 TÝDŇŮ KONTINUÁLNÍ LÉČBY U PACIENTŮ V REMISI V 52. TÝDNU (OC)*



PRVNÍ IL-23P19 INHIBITOR SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ STŘEDNĚ TĚŽKÉ
AŽ TĚŽKÉ AKTIVNÍ ULCERÓZNÍ KOLITIDY (UC)^{1,2}

Analýzy pozorovaných případů (OC) byly provedeny jako sekundární analýzy kategoriálních dat, kde pacienti s chybějícími daty nebyli zahrnuti a chybějící data nebyla imputována.

*Účinnost v týdnu 152: Pacienti, kteří byli v 52. týdnu v remisi (Observed Cases (OC) =

Klinická remise: SF=0 nebo 1 s ≥ 1 bodovým poklesem od výchozí hodnoty; RB=0 a ES=0 nebo 1 (bez křečkovitosti). **Remise bez kortikosteroidů:** Klinická remise bez použití kortikosteroidů po dobu ≥ 12 týdnů, endoskopická remise: ES=0 nebo 1 (bez křečkovitosti), HEHR = histologicko-endoskopická slizniční remise.

UCENT-3 je otevřená prodloužená studie, která má omezení (např. žádné srovnání s placebem, pacienti setrvávající v prodloužené studii mohou mít lepší výsledky než pacienti, kteří studii opustili).

Reference:

1. Sands BE et al. Inflamm Bowel Dis. 2024;Epub:iaze253 (Incl Suppl Mat). 2. Omvoh SPC Feb 2025.

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 a 200 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, resp. 200 mg mirikizumabu v 2 ml roztoku. **Indikace:** Středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida (UC) nebo Crohnova choroba (CD) 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. Při závažné hypersenzitivní reakci, včetně anafylaxe, ukončit podávání mirikizumabu. Mirikizumab může zvyšovat riziko závažné infekce. U pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba zvážit rizika a přínosy léčby. 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. U pacientů s latentní nebo aktivní TBC v anamnéze, u kterých nelze potvrdit adekvátní průběh léčby, zvážit protituberkulózní léčbu. Na počátku léčby a každý měsíc v průběhu indukce je třeba vyšetřit jaterní enzymy a bilirubin, následuje kontrola 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 všech vhodných očkování. Pacientům léčeným mirikizumabem nepodávejte živé vakcíny. Podaná dávka 300 mg/900 mg obsahuje 60 mg/180 mg sodíku (3 %/9 % denního příjmu dle WHO), dále je nutné připočítat množství obsažené v roztoku pro naředění koncentráту. Pozor na obsah polysorbátu 80 (v indukční dávce: 7,5 mg u UC, 22,5 mg u CD) **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (9,8 %, nejčastěji nazofaryngitida), bolest hlavy (3,2 %), vyrážka (1,3 %) a reakce v místě vpichu (10,8 % po s.c. podání). **Interakce:** Neuvádí se. Populační farmakokinetické analýzy naznačily, že clearance mirikizumabu nebyla u pacientů ovlivněna souběžným podáváním 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylové), kortikosteroidů nebo perorálních imunomodulátorů (azathioprinu, merkaptopurinu, thioguaninu a methotrexátu). **Dávkování a způsob podání:** Indukční dávka je podávána i.v. infuzí v týdnech 0, 4 a 8 u UC 300 mg (30 min), u CD 900 mg (90 min). Při adekvátní odpovědi na léčbu po 12týdenním indukčním podávání je možné přejít na udržovací dávkování u UC 200 mg s.c., u CD 300 mg s.c. každé 4 týdny. U UC je pro dosažení dostatečného léčebného přínosu 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 s UC, 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 (UC) nebo balení po 3 injekčních lahvičkách (CD). Balení pro UC Omvoh 100 mg injekční roztok po množství 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček nebo 2, 4 nebo 6 předplněných per. Balení pro CD Omvoh 100 mg a 200 mg po množství 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček nebo předplněných per. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. Omvoh 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, EU/1/23/1736/007, EU/1/23/1736/008, EU/1/23/1736/009, EU/1/23/1736/010, EU/1/23/1736/011. **Poslední revize textu:** 12.02.2025.

*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je v indikaci ulcerózní kolitidy v současnosti hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. S aktuálním stavem úhrady přípravku se seznamte na www.sukl.gov.cz. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku - úplné znění obdržíte na www.sukl.gov.cz nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobeřežní 12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobeřežní 394/12, 186 00 Praha 8, Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Tento materiál je určen výhradně pracovníkům ve zdravotnictví

omvoh[®]
mirikizumab

A Lilly Medicine

ELI LILLY ČR, s.r.o. Pobeřežní 394/12, 186 00 Praha 8,
Tel.: +420 234 664 111, www.lilly.com/cz

Lilly A MEDICINE COMPANY

PP-MR-CZ-0159

Pokroky ve farmakoterapii funkční dyspepsie – prokinetikum cinitaprid nově v ČR

Satelitní symposium české společnosti Novatin, které proběhlo v rámci 18. vzdělávacích a diskuzních gastroenterologických dnů v listopadu 2024 v Karlových Varech pod předsednictvím MUDr. Ludka Hrdličky (Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha), představilo nové prokinetikum cinitaprid (Gapulsid®). Gastroenterologové vítají toto rozšíření terapeutických možností pro léčbu funkční dyspepsie, zejména s ohledem na nedostatek bezpečných a účinných prokinetik na českém trhu, a také proto, že se jedná o onemocnění s vysokou prevalencí v moderní populaci. Odráží to vystoupení obou přednášejících ze Skupiny pro motilitu gastrointestinálního traktu i následná diskuze.

První z přednášejících, doc. Dolina, připomněl dělení funkční dyspepsie na syndrom epigastrické bolesti (EPS), postprandiální distress syndrom (PDS), překryv EPS a PDS a překryv funkční dyspepsie s organickým gastrointestinálním (GIT) onemocněním, zejm. gastroezofageální refluxní chorobou (GERD) a nespecifickými střevními záněty (IBD). V diagnostice, která se provádí per exclusionem (na základě typické symptomatologie bez alarmujících příznaků a s negativním nálezem při klinickém vyšetření), je velmi důležitá anamnéza. Terapie musí být individualizovaná, rozhoduje typ funkční dyspepsie (EPS/PDS). U PDS jsou 1. volbou prokinetika, s případným přidáním H₂ blokátorů, popř. inhibitorů protonové pumpy (PPI), u EPS jsou první volbou blokátory H₂ receptorů nebo PPI s případným přidáním prokinetik. Ke konzervativním terapeutickým postupům patří také úprava stravovacích zvyklostí a farmakoterapie, zanechání kouření a konzumace alkoholu, eradikace *Helicobacter pylori*, psychoterapie, antidepressiva a relaxační metody. Symptomatického zlepšení je z řady příčin dosahováno maximálně v 60 % případů.

Nové prokinetikum cinitaprid přiblížil MUDr. Šťovíček. Jak vysvětlil, jde o agonistu 5-HT₄ serotoninových receptorů, čímž vykazuje prokinetický efekt, a částečně i jako agonista 5-HT₁ a 5-HT₂ serotoninových receptorů, čemuž lze připsat jeho anxiolytické, resp. antiemetické působení. Dle SPC je indikován k léčbě mírné až středně závažné dysmotilitní dyspepsie a jako adjuvantní léčba GERD u pacientů, u kterých není dostačující léčba PPI. Svoji účinnost a bezpečnost prokázal cinitaprid v registrační studii, kde byl u pacientů s PDS minimálně stejně účinný při zmírnění příznaků funkční dyspepsie jako domperidon. U podskupiny pacientů se scintigraficky prokázaným zpomaleným vyprazdňováním žaludku vedl k významnému zkrácení tohoto času, zatímco u domperidonu nebyla významná změna pozorována. Výskyt nežádoucích příhod byl s cinitapridem nižší. Metaanalýza 58 studií s léky z různých skupin pro terapii funkční dyspepsie ukázala, že cinitaprid vykazuje větší účinnost než ostatní prokinetika a antacida, a novější metaanalýza 28 studií s prokinetiky postavení cinitapridu jako neúčinnějšího prokinetika, navíc s dobrou bezpečností, podpořila. V adjuvantní léčbě GERD u pacientů s funkční dyspepsií vedl cinitaprid ke zmírnění všech sledovaných symptomů, jako je pocit plnosti žaludku, bolest v epigastriu, anorexie, pyróza, nauzea a zvracení, a ke snížení potřeby antacid. Data o účinnosti a bezpečnosti cinitapridu z něj činí preferované prokinetikum pro léčbu funkční dyspepsie.

Komplexní léčba horní funkční dyspepsie

Přednášel doc. MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika FN a LF MU, Brno

Etiopatogeneze funkční dyspepsie

Dyspepsii rozdělujeme na organickou, která doprovází organické typy onemocnění v GIT (vřed, zánět, nádor, nemoci cévní etiologie), sekundární, což je doprovodný symptom onemocnění mimo GIT (akutní poškození ledvin, diabetes, cévní mozková příhoda, endokrinopatie, léčba NSAID, cytostatiky, intoxikace), a funkční definovanou jako symptomatologie přetrvávající po vyloučení organických a sekundárních příčin

(syndrom epigastrické bolesti a postprandiálního distress syndromu nebo jejich překrývání) (1, 2).

Funkční dyspepsie je heterogenní onemocnění, které je podle biopsychosociálního konceptuálního modelu klasifikace Rome IV ovlivněno nejen fyziologií GIT (motilita, senzitivita, imunologie, mikrobiota), ale i psychosociálními faktory (osobnostní rysy, psychologický stav, zvládnutí/poznání, stress, sociální podpora) a neovlivnitelnými vlivy zahrnujícími zevní prostředí (genetika, kultura, výchova, rasa, náboženství) (3). Na patofyziologii funkční dyspepsie se podílí zpomalená evakuace žaludku, porucha akomodace žaludku, žaludeční a duodenální hypersenzitivita (mechanická, chemická), infekce *Helicobacter pylori*,

duodenální low-grade zánětlivá reakce, faktory životního prostředí a psychosociální faktory (4).

Patofyziologický substrát vzniku funkční dyspepsie může zahrnovat řadu jevů, na které se lze terapeuticky zaměřit. Patří mezi ně porucha motility, senzomotorická porucha, viscerální hypersenzitivita, postinfekční plasticita duodena, imunitní aktivace, dysfunkční intestinální bariéra, genetická predispozice, biopsychosociální faktory a porucha mikrobiomu (5, 6).

Diagnostika

Pro volbu terapeutické strategie u pacientů s funkční dyspepsií je velmi důležitá řádně odebraná anamnéza. Přítomnost funkční dyspepsie podporuje dlouhá anamnéza obtíží, začátek obtíží v mládí, překryv s jinými druhy funkčních poruch, bezpříznaková období (příznaky se objevují a mizí v časových intervalech), noční bezpříznakovost, přítomnost nepříznivých psychosociálních faktorů, časté konzultace pro funkční problematiku, již dříve pozorovaná tendence k somatizaci, nedávné prožití významné životní události, stres, psychologické trauma a zátěž v rodině či v práci (1).

Klasifikace ROME IV (3) rozděluje hlavní fenotypy funkční dyspepsie, které mají vliv na klinická rozhodnutí:

1. Postprandiální distress syndrom (PDS neboli třída B1a dle klasifikace Rome IV) s dominující „dysmotilitou“ je charakterizován obtěžující postprandiální plností (hodnocenou podle dopadu na běžné denní aktivity pacienta, > 2/5) anebo s obtěžující časnou sytostí (hodnocenou podle běžné porce jídla). Objevuje se také nadýmání, nauzea a dyskomfort a příznaky jsou vázané na příjem stravy.
2. Syndrom epigastrické bolesti (EPS neboli B1b dle klasifikace Rome IV) s dysmotilitou a hypersenzitivitou je charakterizován obtěžující bolestí v epigastriu (> 2/5) spolu s obtěžujícími pálivými pocity v epigastriu (hodnocenými podle dopadu na běžné denní aktivity pacienta). Přítomna je nauzea a dyskomfort a příznaky nejsou vázané na příjem stravy.
3. Překryv PDS/EPS je charakterizován smíšenou symptomatologií, kdy se kombinují příznaky, jako je plnost, časná sytost, bolest a pálení v epigastriu (Obr. 1).

4. Překryv s GERD / IBS / dalším organickým onemocněním představují stavy, kdy se příznaky funkční dyspepsie v určité intenzitě (postprandiální epigastrické vzednutí, nauzea nebo říhání) kombinují s projevy dalších gastrointestinálních onemocnění, které nejsou zahrnovány mezi symptomy dyspepsie, jako je bolest v epigastriu nalačno nebo ustupující s jídlem, ústup symptomatologie po defekaci, pyróza či zvracení (Obr. 2) (3, 7).

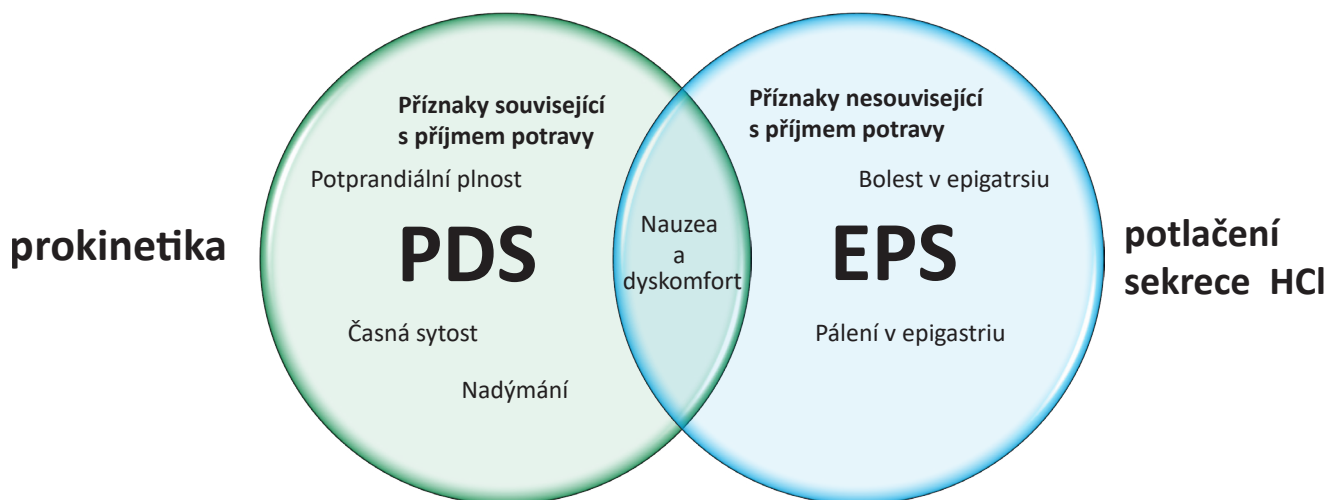
Terapie

Vzhledem k nutné spolupráci pacienta při léčbě funkční dyspepsie je potřebné jeho jasné a srozumitelné poučení o charakteru, možných příčinách a způsobu léčby onemocnění a vzájemná dohoda o strategii dlouhodobé péče a sledování. Navržen má být postup léčby, která může zahrnovat konzervativní či alternativní terapeutické možnosti a psychoterapii. Ke konzervativním terapeutickým postupům patří úprava stravovacích zvyklostí a farmakoterapie (např. NSAID), zanechání kouření a konzumace alkoholu, antisekretorická léčba, prokinetika, eradikace *Helicobacter pylori*, psychoterapie, antidepresiva a relaxační metody.

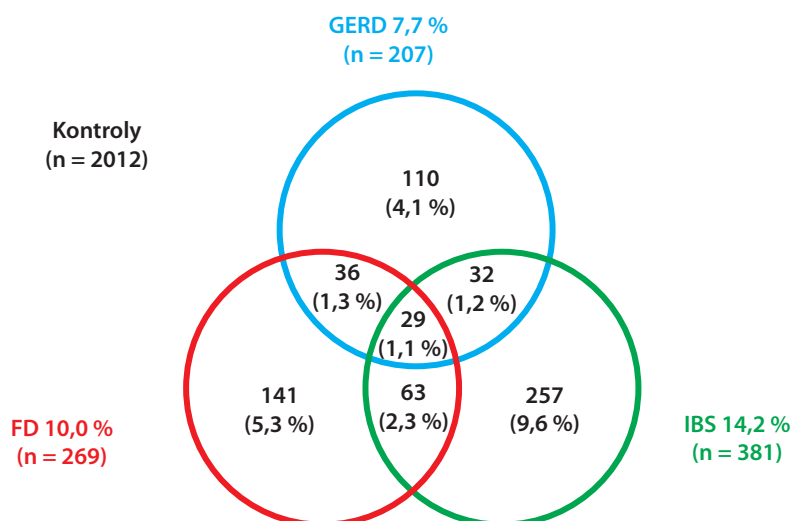
Terapie musí být individualizovaná, rozhoduje typ funkční dyspepsie (EPS/PDS). U pacientů s PDS jsou 1. volbou prokinetika, která prokázala významný efekt v porovnání s placebem, s případným přidáním H2 blokátorů, popř. inhibitorů protonové pumpy (PPI), které jsou ale u symptomů PDS velmi málo efektivní. V případě EPS jsou první volbou léky tlumící sekreci HCl (blokátory H2 receptorů nebo PPI) s případným přidáním prokinetik (4).

Symptomatické zlepšení u pacientů s funkční dyspepsií po terapii je dosahováno maximálně v 60 % případů (7). Důvodem jsou heterogenita funkční dyspepsie, její obtížná a nejednotná klasifikace, překryv podskupin onemocnění, komorbidita pacientů, lékové interakce, farmakologická historie pacienta („předléčování“ PPI) a nežádoucí účinky dlouhodobé terapie PPI. Jde o „medicínu založenou na symptomech“. Hypoteticky by mělo platit, že klinické projevy (vedoucí symptomatologie) budou určovat terapii i její efekt. Ale heterogenita symptomatologie a změna jejího charakteru během léčby ukazují, že u funkční dyspepsie neexistuje žádný spolehlivý prediktor terapeutického efektu (8). V literatuře lze nalézt

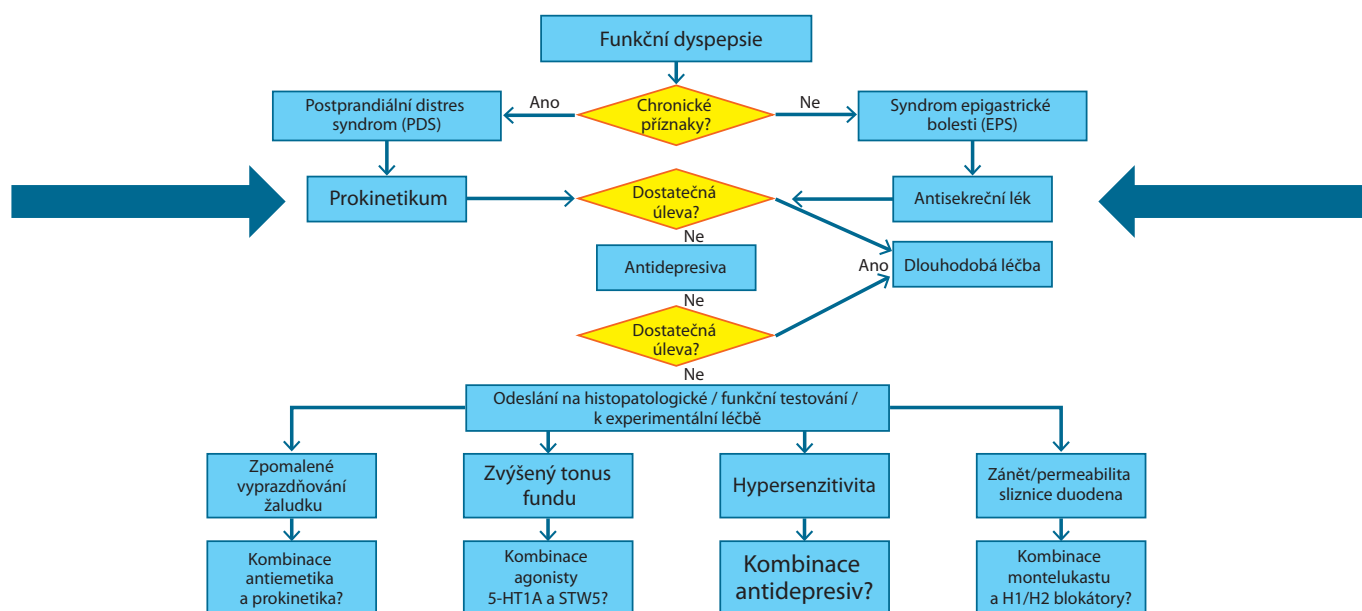
Obr. 1. Překryv příznaků EPS a PDS (3)



Obr. 2. Výskyt a překryv výskytu funkční dyspepsie (FD) s gastroesofageální refluxní chorobou (GERD) a nespecifickými střevními záněty (IBS) u 2680 japonských dospělých při běžné kontrole u lékaře (7)



Obr. 3. Algoritmus léčby funkční dyspepsie (7)



jediný prediktor dobrého efektu PPI – přítomnost GERD u pacientů s funkční dyspepsií (9, 10).

Podle novelizace Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné a praktické lékaře z roku 2024 (1) zahrnuje léčba symptomů a onemocnění horní části trávicího traktu IPP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol), blokátory H2 receptorů (famotidin), antacida, prokinetika (itoprid, metoclopramid, zatím bez nedávno registrovaného cinitapridu), z psychofarmak tricyklická antidepresiva, sulpirid, SSRI, SNRI a mirtazapin a ze spasmolytik, analgetik a jejich kombinací metamizol + fempiverin, drotaverin, mebeverin a alverin + simeticon (1).

Terapeutický algoritmus u funkční dyspepsie podle mezinárodního konsenzu z roku 2016 je znázorněn na obrázku 3 (7). Obdobná jsou společná doporučení Americké gastroenterologické asociace a Kanadské gastroenterologické asociace (AGG a CAG) (11) či doporučení Britské gastroenterologické společnosti (12).

Závěr

Léčba funkční dyspepsie by měl být cílená dle subtypů (EPS/PDS/kombinace). PPI je třeba podávat pouze v indikovaných případech pro dlouhodobou léčbu, v současné době je příkládán rostoucí význam blokátorům H2 receptorů, případně lze epizodicky podávat antacida. Antisekretorickou léčbu je nutné pravidelně přehodnocovat s ohledem na interakce a možné dopady dlouhodobé terapie.

Prokinetika jsou doporučena u PDS a kombinace PDS+EPS. Potřebná je opakovaná edukace pacienta se zaměřením na dietní a režimová opatření, přičemž u funkční dyspepsie rozhodně platí „explicare modo sana“ (vysvětlit znamená léčit). S pacienty trpícími FD musí mít lékař trpělivost. Přesto nelze opomíjet opakování vyšetření při výskytu alarmujících známek organického onemocnění nebo při změně charakteru, frekvence či tíže symptomatologie. Vždy je potřeba myslet na vysoké procento překrývání funkční dyspepsie s IBS nebo dalšími organickými nemocemi, jako je GERD a vředová choroba gastroduodena při infekci

H. pylori. U PDS jsou indikována prokinetika, zvážit lze jejich kombinaci s PPI anebo antidepresivy. U EPS jsou doporučena antisekretorika (blokátory H₂ receptorů/PPI), vhodná je jejich kombinace s prokinetiky, při neúčinnosti lze využít i antidepresiva.

Efektivita a bezpečnost cinitapridu v léčbě funkční dyspepsie a GERD – data z klinických studií a praxe

Přednášel MUDr. Jan Štoviček, Ph.D.

Interní klinika, FN Motol, Praha

Charakteristika a indikace cinitapridu

Po více než 20 letech se dostává na český trh nové prokinetikum – cinitaprid. Jde o parasympatomimetikum, které působí jako agonista 5-HT₄ serotoninových receptorů, čímž vykazuje prokinetický efekt, a částečně i jako agonista 5-HT₁ a 5-HT₂ serotoninových receptorů, čemuž lze připsat jeho anxiolytické, resp. antiemetické působení. Je řazen do skupiny 5-HT₄ agonistů, kam patří také mosaprid, prucaloprid, dříve cizaprid a také tegaserod (13).

Dle SPC je cinitaprid určen k léčbě mírné až středně závažné dysmotilitní dyspepsie a jako adjuvantní léčba GERD u pacientů, u kterých není dostačující léčba PPI (14).

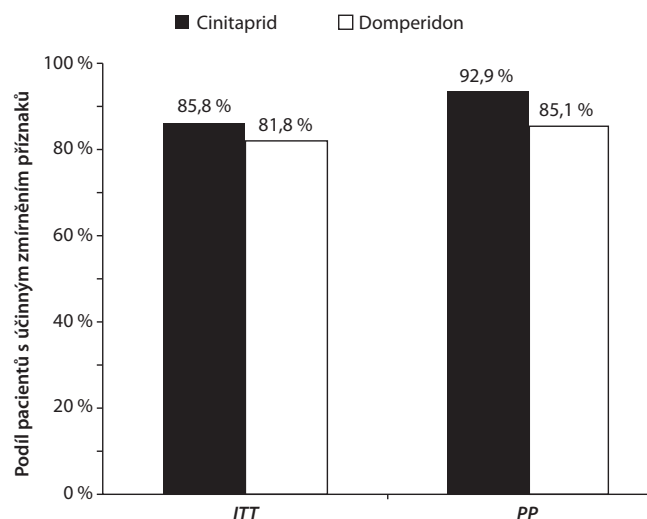
Základní studie s cinitapridem v léčbě funkční dyspepsie

Jeho účinnost a bezpečnost byla hodnocena v základní multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii fáze III s dvojnásobnou kontrolní skupinou s placebem (15). Porovnávala cinitaprid (3× denně 1 mg) s domperidonem (3× denně 10 mg) po dobu 28 dnů. Primárním cílem bylo prokázat noninferioritu cinitapridu, jako sekundární cíl byla hodnocena celková účinnost. Sledovaným parametrem byla tíže 8

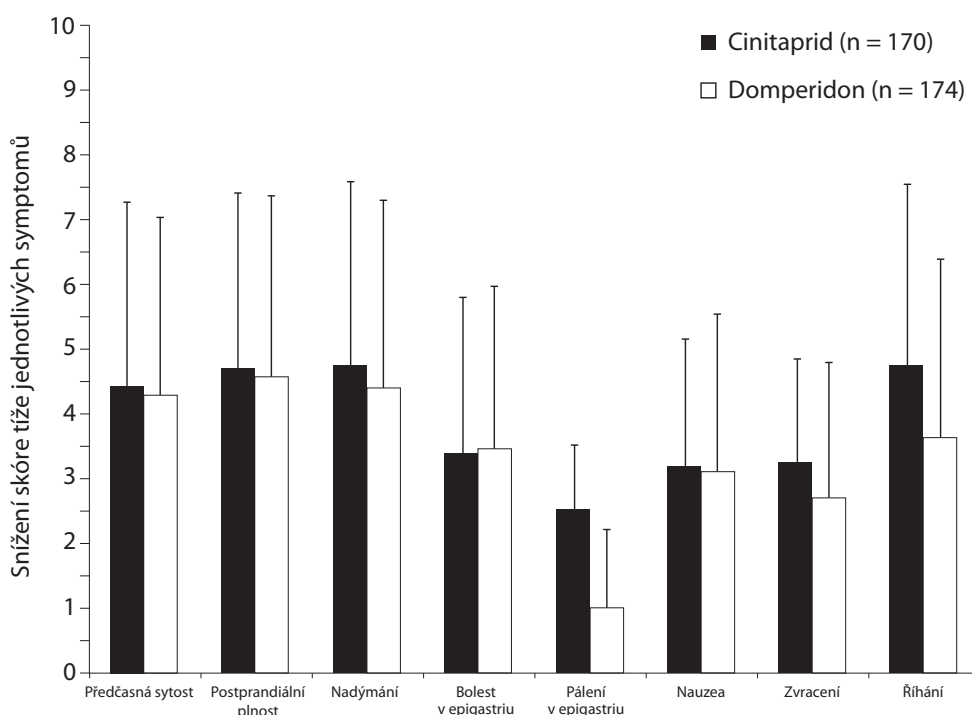
symptomů na pětibodové Likertově škále a délka jejich trvání. Zařazeno bylo 383 pacientů s mírným až středně závažným PDS s převažujícími dyspeptickými symptomy dle kritérií Roma III. Všichni zařazení podstoupili funkční scintigrafické vyšetření poruchy evakuace žaludku. Pozitivní nález definovaný jako poloviční evakuační čas žaludku >110 min byl zjištěn u 38 nemocných, kteří tvořili samostatnou podskupinu rovněž randomizovanou k podávání cinitapridu nebo domperidonu.

Výsledky ukázaly zmírnění hodnocených příznaků při léčbě cinitapridem u 85,8 % pacientů z populace s léčebným záměrem (ITT) a u 92,9 % pacientů z populace s dodržením celého protokolu studie (PP), což bylo srovnatelné s domperidonem (81,8 %, resp. 85,1 %) (Obr. 4). U podskupiny 38 pacientů se scintigraficky prokázaným zpomaleným vyprazdňováním žaludku bylo po 4týdenní léčbě cinitapridem zjištěno

Obr. 4. Zmírnění příznaků PDS při léčbě cinitapridem a domperidonem ve dvojité zaslepené randomizované studii u populace s léčebným záměrem (ITT) a u populace s dodržením protokolu (PP) (15)



Obr. 5. Zmírnění jednotlivých symptomů PDS při léčbě cinitapridem a domperidonem ve dvojité zaslepené randomizované studii (15)



významné zkrácení polovičního evakuačního času žaludku (ze $131,1 \pm 119,4$ na $86,5 \pm 18,7$ min, $p = 0,0002$), zatímco u domperidonu nebyla pozorována významná změna (ze $172,9 \pm 310,6$ na $102,1 \pm 54,2$, $p = 0,092$). Analýza efektu léčby na jednotlivé hodnocené příznaky ukázala srovnatelné zmírnění pocitu časné sytosti, postprandiální plnosti, nadýmání, bolesti v epigastriu, pálení v epigastriu, nauzey a zvracení při léčbě cinitapridem a domperidonem, přičemž s cinitapridem bylo zjištěno významně větší zmírnění říhání (Obr. 5) (15).

Porovnání incidence nežádoucích příhod mezi cinitapridem a domperidonem ukázalo významně lepší bezpečnost cinitapridu (11,5 % vs. 19,3 %, $p = 0,047$). Incidence nežádoucích příhod souvisejících s léčbou byla v obou skupinách obdobná. Abnormální EKG bylo zjištěno u 7 pacientů ve skupině s cinitapridem a u 4 pacientů s domperidonem, rozdíl nebyl statisticky významný. U žádného pacienta nebylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu (15).

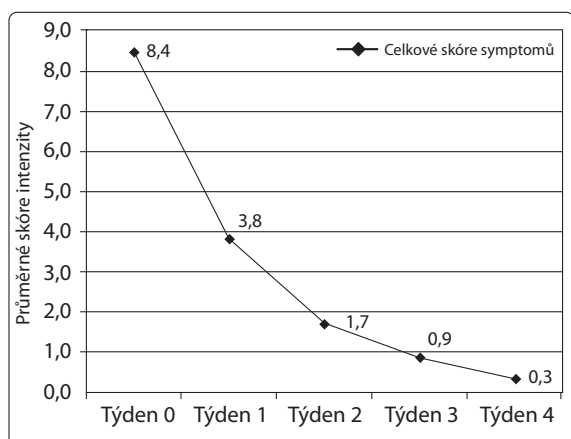
Metaanalýza studií s léky léků z různých skupin pro terapii funkční dyspepsie

V roce 2022 byla publikována metaanalýza 58 prací, které hodnotily 21 léků používaných v léčbě funkční dyspepsie u zhruba 15 000 pacientů. Autoři porovnávali účinnost různých kategorií léků s různým mechanismem účinku. Síťová metaanalýza ukázala, že nejúčinnějšími léky v terapii funkční dyspepsie jsou (v uvedeném pořadí) antidepresivum levosulprid a prokinetika cinitaprid a cisaprid (16). Cinitaprid vykazuje podle této metaanalýzy větší účinnost než ostatní prokinetika a antacida.

Metaanalýza studií s prokinetiky

Metaanalýza účinnosti prokinetik v léčbě funkční dyspepsie publikovaná v roce 2023 byla aktualizací metaanalýzy provedené v roce 2017. Zařadila více prací s novým prokinetikem cinitapridem. Do síťové metaanalýzy byly zahrnuty výsledky 28 studií s metoclopramidem, mosapridem, domperidonem, itopridem, acotiamidem a cinitapridem a použita byla SUCRA analýza, která vyhodnocuje pravděpodobnost, že je určitá léčba je lepší než jiná (17). Výsledky naznačily, že lepší celkovou účinnost než ostatní prokinetika by mohl mít metoclopramid a cinitaprid, přičemž cinitaprid by mohl mít nižší riziko nežádoucích účinků (Obr. 6) (17).

Obr. 7. Pokles celkového skóre symptomů a jednotlivých symptomů u pacientů s GERD během léčby cinitapridem v otevřené observační studii (18)



V rámci této metaanalýzy byla porovnána bezpečnost cinitapridu s domperidonem a také s itopridem. Výsledky ukázaly numericky vyšší výskyt nežádoucích příhod při podávání itopridu v porovnání s cinitapridem (HR = 1,742 (95% CI 0,6981–4,285)) a statisticky významně vyšší výskyt nežádoucích příhod při podávání domperidonu v porovnání s cinitapridem (HR 1,847, 95% CI 1,048–3,318). Chybí ale dlouhodobá data.

Cinitaprid v adjuvantní léčbě GERD

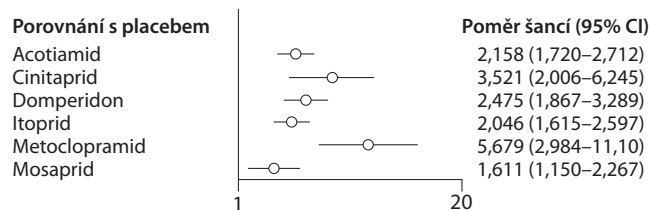
Dat o účinnosti prokinetik u pacientů s funkční dyspepsií s GERD je nedostatek. Účinnost cinitapridu v této indikaci hodnotila nerandomizovaná otevřená observační studie. Zahrnovala 35 pacientů, kteří neužívali PPI. Jako záchranná medikace mohla být použita antacida. Účinnost na zmírnění symptomů byla hodnocena pomocí dotazníků v průběhu 4 týdnů léčby.

Výsledky ukázaly pokles průměrného celkového skóre symptomů z 8,4 na 0,3 a tíže všech sledovaných symptomů včetně pocitu plnosti žaludku, bolesti v epigastriu, anorexie, pyrózy, nauzey a zvracení (Obr. 7). Na začátku léčby potřebovali všichni pacienti antacida, jejich průměrný počet za den ale během léčby cinitapridem výrazně klesl ze 7,1 na 0,5. Léčba byla dobře tolerována (18).

Závěr

Na českém trhu je od konce roku 2024 nové prokinetikum – cinitaprid – s jiným mechanismem účinku, který rozšiřuje možnosti farmakoterapie funkční dyspepsie. Údaje z klinických studií svědčí pro účinnost cinitapridu v léčbě funkční dyspepsie a GERD a dokládají jeho dobrou bezpečnost a snášenlivost.

Obr. 6. Výsledky síťové metaanalýzy 28 studií s prokinetiky v léčbě funkční dyspepsie (17)



Nová prokinetika často nejsou registrována z důvodu otázek bezpečnosti, protože vzhledem k nezávažné povaze onemocnění charakterizovaného pouze subjektivními symptomy je i malý výskyt nežádoucích účinků důvodem nejistého poměru mezi přínosem a riziky. Data o cinitapridu ovšem ukazují dobrou účinnost na všechny

příznaky funkční dyspepsie, minimálně srovnatelnou s domperidone, při nižším výskytu nežádoucích příhod v porovnání s tímto prokinetikem. Při současném posouzení účinnosti a bezpečnosti se cinitaprid jeví jako preferované prokinetikum pro léčbu funkční dyspepsie.

LITERATURA

1. Kroupa R, Cyrany J, Dolina J, et al. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné a praktické lékaře. Gastroenterologie příznaky a onemocnění horní části trávicího traktu. Novelizace 2024. Dostupné na <https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/57/dp-gastro-2024.pdf>.
2. Aziz I, Törnblom H, Pålsson OS, et al. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul;113(7):1017-1025.
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19; S0016-5085(16)00223-7.
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380-1392.
5. Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 30;115(13):222-232.
6. Talley NJ. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver*. 2017 May 15;1(3):349-357.
7. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;25(6):1151-1156.
8. Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2006 May 7;12(17):2694-2700.
9. Bytzer P, Hansen JM, Rune S, et al. Identifying responders to acid suppression in dyspepsia using a random starting day trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Nov;14(11):1485-1494.
10. Madsen LG, Wallin L, Bytzer P. Identifying response to acid suppressive therapy in functional dyspepsia using a random starting day trial--is gastro-oesophageal reflux important? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 15;20(4):423-430.
11. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988-1013.
12. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022 Sep;71(9):1697-1723.
13. Bor S, Kalkan IH, Savarino E, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. *Neurogastroenterol Motil*. 2024 May;36(5):e14774.
14. SPC Gapulsid. www.sul.cz (datum revize textu 16. 10. 2023).
15. Du Y, Su T, Song X, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Apr;48(4):328-335.
16. Liang L, Yu J, Xiao L, Wang G. Comparative Efficacy of Various Pharmacological Interventions in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan;67(1):187-207.
17. Qi Q, Wang N, Liu H, Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Oct 31;23(1):370.
18. Rijhwani P, Agarwal CM, Shoaib M, et al. Efficacy of Cinitapride Hydrogen Tartarate in GERD. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2014 Oct 15; 1(8):1073-1079.

Správný směr a rychlost?



Gapulsid®
cinitaprid



S Gapulsidem je to možné!

- Efektivní nejen v léčbě funkční dyspepsie, ale také GERD¹
- Komplexní terapeutický mechanismus²
- Účinek od dolního jícnového svěrače až po tlusté střevo¹
- Prokinetický a antiemetický efekt^{1, 2, 3}
- Urychluje vyprazdňování žaludku^{1, 2}

ZCELA NOVÉ
PROKINETIKUM
V ČR!⁴



Zkrácená informace o přípravku: Gapulsid 1 mg tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje 1 mg cinitapridu (ve formě hydrogen-tartrátu). **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#/ (vyhledání CINITAPRID – A03FA08, Rozhodnutí o registraci jednotlivých LP).

GAPUL/09/05/2024