

Vnitřní lékařství

5

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Etiologie a management dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Katetrizační implantace aortální chlopně – co víme v roce 2019

Chronické cholestatické jaterní choroby, primární biliární cholangitida
a primární sklerozující cholangitida

Doporučená očkování pro diabetiky

Ropeginterferon alfa-2 b v léčbě pacientů s pravou polycytémií

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Terapie dušnosti zdrojem svízelné diagnózy neurologického onemocnění

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO

Osteolytická ložiska, hyperkalcemie a paraprotein, ale myelom to není

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Praluent (alirokumab)

Obsahuje
i E-VERZI



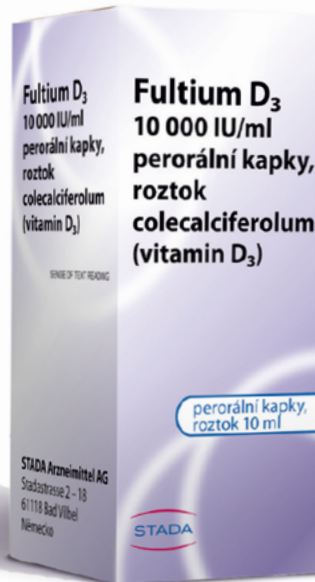
Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Fultium D₃

10 000 IU/ml • perorální kapky, roztok
coleciferolum (vitamin D₃)



VITAMIN SLUNEČNÍHO SVITU

- Vitamin D₃ stimuluje resorpci vápníku ve střevě, ukládání vápníku do kostní tkáně (osteoidu) a inhibuje jeho vylučování ledvinami
- K prevenci a léčbě deficitu vitamínu D
- Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy
- Vhodný k léčbě dětí, mladistvých i dospělých
- Vhodný i pro těhotné a kojící ženy, protože deficit vitamínu D škodí matce i dítěti

Zkrácená informace o přípravku Fultium D₃ 10 000 IU/ml perorální kapky, roztok

Indikační skupina: vitamin D a analoga. **Složení:** jeden ml perorálního roztoku obsahuje colecalciferolum 10 000 IU (odpovídá 250 mikrogramu/ml vitamínu D₃). Jedna kapka obsahuje colecalciferolum 250 IU (odpovídá 6,25 mikrogramu vitamínu D₃). **Indikace:** prevence a léčba deficitu vitamínu D u dospělých, dospívajících a dětí s identifikovaným rizikem. Doplněk ke specifické léčbě osteoporózy u pacientů s deficitem vitamínu D nebo s rizikem insuficience vitamínu D. **Dávkování a způsob užívání:** **Dospělí** – Prevence deficitu vitamínu D a osteoporózy: Doporučená dávka je 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. Léčba deficitu vitamínu D: Nejvyšší dávky musí být upraveny na základě požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 4 000 IU (16 kapek/den). **Pediatrická populace** – Prevence: U dospívajících (12 až 18 let) s identifikovaným rizikem se doporučuje dávka 2–3 kapky (500 IU–750 IU) denně. U dětí mladších 12 let není možné dosáhnout doporučeného dávkování podáváním tohoto přípravku. Léčba deficitu u dětí a dospívajících: Dávku je třeba upravit podle požadovaných sérových hladin 25-hydroxycholecalciferolu (25(OH)D), závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta na léčbu. Denní dávka nemá překročit 1 000 IU/den u kojenců mladších než 1 rok, 2 000 IU/den u dětí ve věku 1–10 let a 4 000 IU/den u dospívajících > 11 let. Alternativně je možné řídit se při dávkování národními doporučeními pro prevenci a léčbu deficitu vitamínu D. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypervitaminóza D. Nelrolitiáza. Onemocnění nebo stav vedoucí k hyperkalcemii a/nebo hyperkalcirii. Těžká porucha funkce ledvin. **Významné interakce:** fenytoin, barbituráty, glukokortikoidy, digitalis a další srdeční glykosidy, iontoměníče na bázi pryskyřic jako je kolestyramin, laxativa jako je parafinový olej, cytostatikum aktinomycin a imidazolová antimykotika, ketokonazol. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: hyperkalcemie a hyperkalciriurie, vzácné: pruritus, vyrážka a kopřivka. **Těhotenství a kojení:** Deficit vitamínu D škodí matce i dítěti. Není známo žádné riziko při podávání doporučených dávek vitamínu D, pro embryo/plod. V případě deficitu vitamínu D je možné užívat doporučené dávky přípravku i v období kojení, je však zapotřebí vzít v úvahu veškerý další příjem vitamínu D u dítěte. **Upozornění:** Pacientům s poruchou funkce ledvin je vitamin D možné podávat s opatrností a je zapotřebí monitorovat hladiny vápníku a fosfátů. Je nutné zvážit riziko kalcifikací v měkkých tkáních. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin není vitamin D ve formě cholecalciferolu metabolizován normální cestou a mají se používat jiné formy vitamínu D. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů užívajících léčivé přípravky k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Během dlouhodobého podávání denní dávky převyšující 10 000 IU vitamínu D musí být monitorovány sérové hladiny vápníku a renální funkce, především u starších pacientů. **Balení na trhu:** perorální kapky, roztok 1×10 ml. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Datum poslední revize textu:** 25. 7. 2019. **Registrační číslo:** 86/593/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.



Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Etiologie a management dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin**
Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management
Magdaléna Dušejovská, Marek Vecka, Ivan Rychlík, Aleš Žák - - - - - 275
- Katetrizační implantace aortální chlopně – co víme v roce 2019**
Transcatheter aortic valve implantation – what do we know in 2020
Petr Toušek, Viktor Kočka, Petr Mašek - - - - - 282
- Chronické cholestatické jaterní choroby, primární biliární cholangitida a primární sklerozující cholangitida**
Chronic cholestatic liver diseases – Primary biliary cholangitis and Primary sclerosing cholangitis
Tomáš Fejfar, Tomáš Vaňásek, Petr Hůlek - - - - - 287
- Doporučená očkování pro diabetiky**
Vaccines recommended for diabetic patients
Petra Macounová, Rastislav Maďar - - - - - 301
- Ropoginterferon alfa-2 b v léčbě pacientů s pravou polycytémií**
Ropoginterferon alfa-2 b for the therapy of polycythemia vera
Libor Červinek - - - - - 309
-  **Onemocnění jater související s alkoholem (ALD)**
Alcohol-related liver disease
Jiří Ehrmann, Květoslava Aiglová, Ondřej Urban, Silvia Cveková, Pavol Dvoran
-  **Diabetes mellitus a nelegální drogy**
Diabetes mellitus and illicit drugs
Jana Malinovská, Jana Urbanová, Michala Lustigová, Kristyna Kucera, Jan Brož
-  **Pulmo-renální syndrom**
Pulmo-renal syndrome
Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

-  **Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of esophageal diseases: a pilot study**
Konfokální laserová endomikroskopie v diagnostice onemocnění jícnu: pilotní studie
Lumír Kunovský, Zdeněk Kala, Radek Kroupa, Tomáš Grolich, Jiří Dolina, Milan Dastych, Jitka Vaculová, Jakub Vlažný, Petr Moravčík, Lydie Izakovičová Hollá, Petra Bořilová Linhartová, Petr Jabandžiev, Vladimír Procházka
-  **Srovnání různých přístupů k určení prevalence diabetu 2. typu v ČR**
Comparison of different approaches for estimation of prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic
Magdalena Škodová, Petra Kučová, Jana Votápková, Pavel Hroboň

KAZUISTIKA / CASE REPORT

- Terapie dušnosti zdrojem svízelné diagnózy neurologického onemocnění**
Treatment of dyspnea: the cause of troublesome diagnostic process of neurological illness
Michal Scheinost, Michaela Martincová, Zuzana Podhrázká, Andrej Mokeev, Martin Forgáč - - - - - 314

- E** **Náhodně zistený feochromocytóm u 33-ročného pacienta s Lynchovým syndrómom**
An incidental finding of pheochromocytoma in a 33-year-old patient with Lynch syndrome
Emília Mojtová, Jana Hanajíková, Olívia Hamidová, Gabriel Bognár, Daniel Dyttert, Marianna Grigerová,
Štefan Kečkés, Ján Podoba
- E** **Transplantace jater jako potenciální kurativní metoda těžké hemofilie A: popis případu a literární přehled**
Liver transplantation as potential curative method in severe hemophilia A: case report and literature review
Pavel Polák, Petr Smejkal, Gabriela Romanová, Jiřina Zavřelová, Radomíra Hrdličková, Šárka Blahutová,
Libuše Husová, Marta Zvarová, Miroslav Penka
- E** **Acute limb ischemia due to paradoxical embolism treated with systemic thrombolysis**
Akutní ischemie končetin v důsledku paradoxní embolie léčené systémovou trombolýzou
Veronika Pokorna, Svetlana Bodikova, Jozef Kaluzay, Zuzana Liskova, Olga Jurkovicova

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Osteolytická ložiska, hyperkalcemie a paraprotein, ale myelom to není

Osteolytic bone lesions, hypercalcemia and paraprotein, but not a myeloma

Katarína Hradská, Tomáš Jelínek, Juraj Ďuraš, Jana Mihályová, Tereza Popková, Jakub Cvek,

Kamil Bukovanský, Martin Havel, Veronika Spáčilová, Roman Hájek - - - - - 316

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Praluent (alirokumab)

Praluent (alirokumab)

Tomáš Král - - - - - 322

- E** **Článek najdete v e-verzi tohoto čísla na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz v podobě listovačky, jež je součástí on-line verze tohoto výtisku.**





15.

Interní medicína pro praxi

23.–24. 9. 2020
OLOMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



Tematické bloky

Pneumologie

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.

Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Novinky v diabetologii

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie

prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

Prezentujte zajímavý případ a získajte odměnu. Vítězná sdělení bude vybírat publikum po skončení bloku. Všichni přednášející mají registraci na konferenci zdarma.

NOVĚ

Kardiologie

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

PREZIDENT AKCE:

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.



ZÁŠTITA:

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s.r.o.,
a časopis Interní medicína pro praxi

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., novým prezidentem



Vzhledem k tomu, že již tradičně roli prezidenta konference zastává přednosta olomoucké III. interní kliniky, máme nového prezidenta. Panu profesorovi J. Zdražilovi, který je nyní děkanem Lékařské fakulty UP v Olomouci, děkujeme ještě za pomoc s přípravou tohoto ročníku. Nový prezident prof. Horák se na konferenci představí také jako předsedající bloku IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově.

POPLATEK: 1 600 Kč, na místě 1 800 Kč

50% sleva pro lékaře do 35 let

Možnosti přihlášení a další informace na:
www.kongresinterna.cz (registrace@solen.cz)

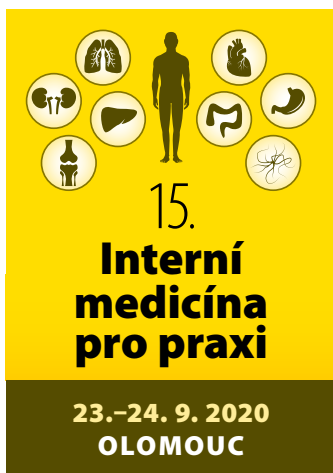


GENERÁLNÍ PARTNER



SOLE N MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.



ODBORNÝ PROGRAM

GENERÁLNÍ PARTNER



Aktuální program sledujte na
www.internimedicina.cz

Středa 23. 9. 2020

9.00 Zahájení konference

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prezident konference
- MUDr. Jana Lacinová za Sdružení ambulantních internistů

Pneumologie

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.

- Pneumonie – současný význam pneumokokové infekce – Jakubec P.
- Novinky v léčbě CHOPN – Zatloukal J.
- Jak se posunula péče o nemocné s transplantací plic – Jakubec P.
- Současná diagnostika a terapie sarkoidózy – Žurková M.

Dobrá rada do vaší ordinace

- Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout? – Černožorská J.

Diferenciální diagnostika pomalu progredujících kognitivních poruch pro internisty

doc. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

- Inovativní krátké testy paměti ALBA a POBAV – Bartoš A.
- Diferenciální diagnostika pomalu progredujících demencí – Šilhán D.
- Správná administrace a vyhodnocení testu ALBA a ukázky použití – Bartoš A.
- Správná administrace a vyhodnocení testu POBAV a ukázky použití – Bartoš A.

Antikoagulace u polymorbidního pacienta

Karásek D.

Přednáška je sponzorována společností Pfizer PFE, spol. s r.o.

Diabetologie

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Jak postupovat v boji s inzulinovou rezistencí u pacientů s DM 2. typu – Haluzík M.
- Komplexní léčba kardiometabolického onemocnění v klinické praxi – projekt VICTORY – Urbánek R.
- Účinnost a bezpečnost hypolipidemické léčby u nemocných s diabetickou nefropatií – Karásek D.
- Lze dosáhnout remise diabetu 2. typu dietou? – Rušavý Z.

IMID – imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění mezioborově

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- Pohled revmatologa – spondylartritidy – Horák P.
- Imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění střevní – Crohnova choroba a ulcerózní kolitida – Procházka V.
- Psoriatická artritida – Němec P.
- Uveitidy – Bábková B.

Čtvrtek 24. 9. 2020

Interpretace laboratorních výsledků v interní medicíně III – nefrologie

prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

- Vyšetření glomerulárních a tubulárních funkcí v klinické praxi – Teplan V.
- Dg. a léčba infekcí močových cest – Horáčková K.

Aktualita do vaší ordinace

- Primární biliární cholangitida – Aiglová K.

Kardiologie

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

- Nový pohled na včasnou terapii dyslipidemie a hypertenze ve vztahu k cévnímu věku – Soška V.
- Prognóza pacientů s ICHS v našich rukách aneb na čem záleží... – Kovárník T.
- Rychlé rozhodnutí pro účinnou léčbu hypertonika – Vysočanová P.

Farmakoterapie obezity – včasná intervence, předpoklad úspěchu

doc. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.

- Proč intervenovat a kdy neváhat s využitím farmakoterapie?
- Regulace příjmu potravy – proč pacient není schopen zhubnout bez farmakoterapie?
- Jaké jsou možnosti intervence v návaznosti na mechanismus účinku dostupných léků?

Představení pacientské organizace Pacienti IBD

Mgr. Lucie Laščíková

Soutěžní blok Kazuistiky mladých internistů

- Chyť mě, když to dokážeš! – Krhovská P.
- Masivní intravaskulární hemolýza – Randák D.
- Pacientka s Whippleovou chorobou – Daniš L.

15.00 předpokládaný závěr konference

Etiologie a management dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Magdaléna Dušejovská^{1,2}, Marek Vecka², Ivan Rychlík³, Aleš Žák²

¹Dialyzační středisko Fresenius Medical Care Praha 10 – Královské Vinohrady

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

³I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

Celosvětová populace je zatížena chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) z 10–13 %. Pacienti s CKD následně ve zvýšené míře umírají na kardiovaskulární onemocnění (cardiovascular disease – CVD) a jejich komplikace. V České republice v roce 2016 dosáhl počet pacientů s terminálním renálním selháním (end stage renal disease – ESRD) závislých na pravidelné dialyzační léčbě (PDL) 6 739, což představuje 674/1 000 000 obyvatel. Celková mortalita pacientů v PDL byla v roce 2016 18,4 %, z toho 43 % pacientů zemřelo na kardiovaskulární komplikace. Vzhledem k této skutečnosti se řada odborných skupin zabývá mimo jiné i problematikou poruch metabolismu lipidů s cílem najít společný prediktivní marker (nejlépe i terapeuticky ovlivnitelný), který by dialyzované pacienty stratifikoval, event. indikoval k hypolipidemické terapii. Cílem možných intervencí je, co nejvíce snížit kardiovaskulární riziko a následné komplikace vyplývající z kardiovaskulárních onemocnění (CVD) a zlepšit tak kvalitu života pacientů v PDL.

Klíčová slova: dyslipidemie, hypolipidemická terapie, chronické onemocnění ledvin, pravidelná dialyzační léčba.

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management

The worldwide population is burdened with chronic kidney disease (CKD) from 10–13 %. Patients with CKD subsequently die to cardiovascular disease (CVD) and their complications. In the Czech population, in 2016, the number of patients with end stage renal disease (ESRD) on regular dialytic treatment was 6 739, or 674/1 000 000 inhabitants. Overall mortality in regular dialysis treatment patients was 18.4 % in 2016, of which 43 % died of cardiovascular complications. In view of this fact, a number of expert groups are concerned, among other things, with the problems of lipid metabolism disorders, with the aim of finding a common predictive marker (preferably also therapeutically qualifiable) to stratify patients dialyzed or potentially indicating hypolipidemic therapy. The aim of possible interventions is to minimize cardiovascular risk and subsequent complications resulting from cardiovascular disease (CVD), thus improving the quality of life of regular dialysis treatment patients.

Key words: dyslipidemia, hypolipidemic therapy, chronic kidney disease, regular dialysis treatment.

Úvod

Pacienti s terminálním selháním ledvin (end stage renal disease – ESRD) jsou dependentní na náhradě funkce ledvin, mezi které patří hemodialýza (HD), peritoneální dialýza (PD) a transplantace ledviny (TxL). Pacienti závislí na určitém typu hemoeliminací metody mají již v rámci konzervativní terapie vyčerpaná režimová opatření (dieta s restrikcí draslíku, fosforu, mnohdy i diabetická), fyzická aktivita u mnohých pacientů není možná vzhledem ke kardiovaskulárním (ICHS, ICHDK a dalším), ortopedickým (artropatie) či jiným přidruženým

chorobám nebo stavům (postdialyzační hypotenze). Naše pozornost se tudíž obrací k možné farmakoterapii dyslipidemie. Pro tuto v současné době platí doporučení pracovní skupiny Lipid Work Group KDIGO iniciativy (Kidney disease: Improving Global Outcomes) z roku 2013, která doporučují lékařům pečujícím o pacienty s pokročilou CKD ve stadiu G3–5 terapii statiny nebo kombinační terapii statin/ezetimib zachovat. U pacientů v PDL navrhuje hypolipidemickou terapii nezahajovat, pokud však tato byla zahájena v méně pokročilých stadiích CKD, tuto pak nevysazovat (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Magdaléna Dušejovská, Ph.D., m.dusejovska@seznam.cz, www.vfn.cz

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 120 28 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 275–281

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2018

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 11. 2019

Etiopatogeneze dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Hemodialýza je intermitentní hemoeliminační metoda, která z velké části nahrazuje exkreční funkci ledvin u pacientů s ESRD. Při této proceduře dochází k odstraňování uremických toxinů, β_2 -mikroglobulinu a dalších látek pomocí semipermeabilní membrány (2). Hemodialýza je pro pacienty s ESRD životně nezbytná, nicméně zároveň přispívá k rozvoji řady patofyziologických dějů, které vedou ke zvýšení oxidačního stresu, chronické zánětlivé odpovědi a progresi aterosklerotických změn. Tyto změny přispívají k rozvoji a manifestaci kardiovaskulárních komplikací, které se ve značné míře podílí na předčasném úmrtí pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (PDL). Progrese aterosklerotických změn u pacientů s CKD je ovlivněna jak konvenčními (Framinghamskými), tak novými rizikovými faktory (Tab. 1) a jejich vzájemnou kombinací.

Obecně se poruchy metabolismu lipoproteinů rozdělují na primární a sekundární (Tab. 2). Ve skupině pacientů s ESRD se vyskytují pacienti, jak s fenotypy primárních poruch metabolismu lipoproteinů (autozomálně dominantní hypercholesterolemie), tak sekundárními, jež jsou u pacientů s CKD častější. Další dělení, které je možné v klinické praxi využít, je dle převažujícího lipoproteinového fenotypu – hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie a smíšená dyslipidemie.

Změny lipidového metabolismu pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu

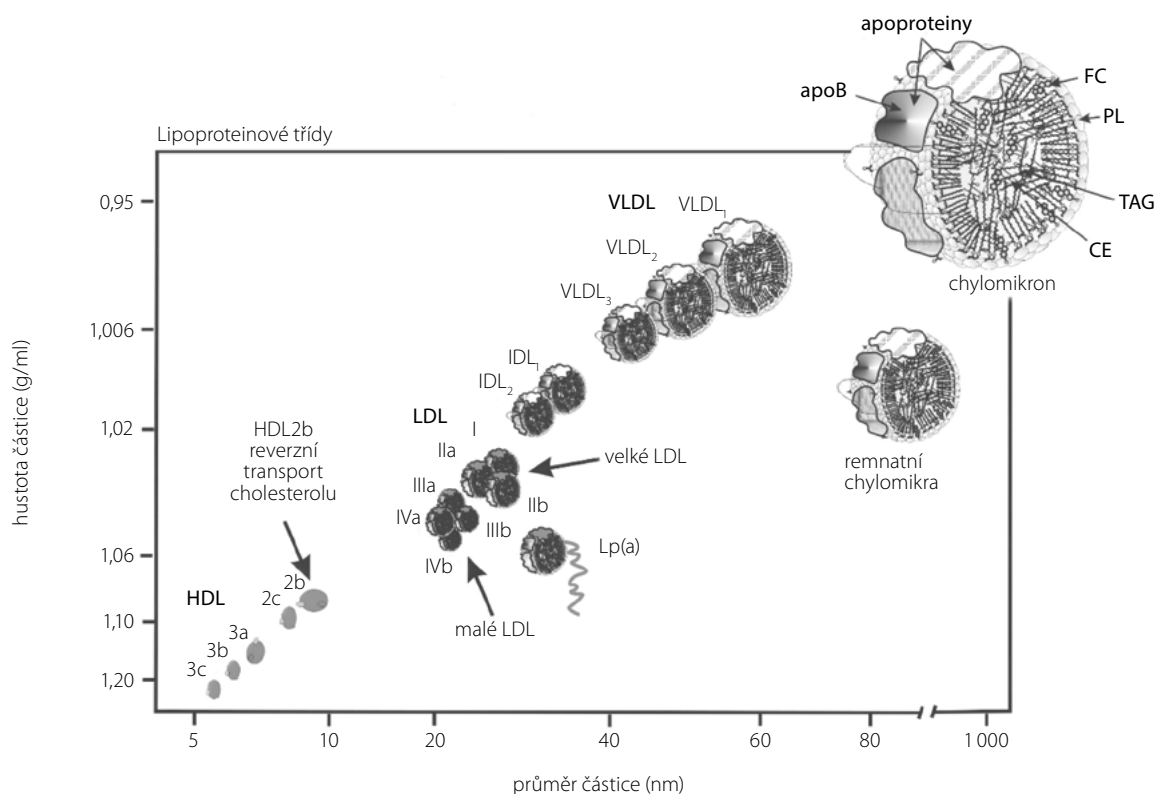
Pacienti v chronickém HD programu mají typický lipidogram charakterizovaný zvýšením koncentrace VLDL a IDL. Ve frakci VLDL je přítomen

apoB-48, což svědčí pro přítomnost remnantních chylomikronů. Vzestup koncentrací triacylglycerolů (TAG) je spojen s poklesem koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-C); částice HDL jsou zároveň bohatší na TAG než u zdravých jedinců. Hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) mívají tito pacienti často ve fyziologickém rozmezí nebo snížené s převahou malých denzních LDL (sd-LDL) (Obr. 1). Malé denzní LDL (sd-LDL) jsou schopny proniknout do cévní stěny, kde ve zvýšené míře podléhají oxidační modifikaci (7–9). Malé denzní LDL jsou odpovědné za narušení endotelu. Po jeho poškození se váží na proteoglykany extracelulární matrix v arteriální intimě (10).

Koncentrace apoC-II klesají, koncentrace apoC-III mají opačný trend. Další změnou v lipoproteinovém metabolismu patrnou u dialyzovaných jsou vyšší koncentrace lipoproteinů(a) (Lp(a)) (11). Jedná se o modifikovanou částici LDL, která obsahuje apo(a) vázané disulfidickým můstkem na apoB100. Zvýšené koncentrace malých isoform Lp(a) jsou považovány za rizikový faktor pro CVD a zároveň jsou obtížně terapeuticky ovlivnitelné (12). Zvýšené koncentrace Lp(a) u pacientů s CKD jsou pravděpodobně zapříčiněny jeho zpomaleným katabolismem, který probíhá v ledvinách, a při jejich zhoršené funkci je zpomalen (11). Po úspěšné transplantaci štěpu ledviny se koncentrace Lp(a) snižují (13). Zvýšené plazmatické koncentrace Lp(a) u pacientů v HD programu korelují s parametry chronického zánětu – vysoce senzitivního CRP (hs-CRP) a interleukinu 6 (IL6) (14).

Mezi další změny lipoproteinového metabolismu u pacientů v PDL patří modifikace HDL částic. HDL částice jsou v populaci pacientů bez CKD považovány za kardioprotektivní. Mají pleiotropní působení. Primárně hrají důležitou funkci v reverzním transportu cholesterolu,

Obr. 1. Lipoproteinové třídy (podle 19)



CE – cholesteryl estery, FC – volný cholesterol, PL – fosfolipidy, TAG – triacylglyceroly, apo B – apoprotein B, HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě, IDL – lipoproteiny o střední hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě

dále působí protizánětlivě, antitrombogenně a antioxidantně. Reverzní transport cholesterolu je proces odpovědný za přenos cholesterolu z periferních tkání (včetně arteriální stěny) do jater, a je považován za jeden z nejvýznamnějších kardioprotektivních mechanismů HDL částic. V organismu je zajišťována cholesterolová homeostáza. Toto se děje tak, že influx cholesterolu je vyvážen jeho efluxem. Oxidativně modifikované LDL (obsahující oxidované lipidy) jsou vychytávány scavengerovými receptory. Cholesterolový eflux probíhá několika dráhami. Během zpětného transportu cholesterolu dochází k přesunu přebytku cholesterolu z periferních pěnových buněk (makrofágy obsahující lipidy) nacházejících se v aterosklerotickém plaku, do plazmy a odtud do jater, ze kterých jsou přeneseny do střeva a vyloučeny stolicí jako steroly nebo po metabolické konverzi jako žlučové kyseliny (15). U pacientů v PDL jsou všechny tyto funkce narušené. HDL částice obsahují akumulované oxidované lipidy, které následně vedou k inhibici antioxidantních enzymů lokalizovaných na HDL (zejména paraoxonázy 1), mění strukturu apo AI a tím snižují či vyřazují hlavní funkci HDL (reverzní transport cholesterolu přes ABCA 1 transportér). Tyto přispívají k tvorbě oxidovaně modifikovaných LDL a vaskulárnímu zánětu (16). Snižování aktivit enzymů – paraoxonázy 1 (PON)1, syntázy oxidu dusnatého (NO) a lecitin-cholesterol-acyltransferázy (LCAT) prohlubuje další dysfunkci HDL částic u pacientů s CKD. Tyto dysfunkční HDL jsou ve zvýšené míře odpovědné za oxidaci fosfolipidů, akumulaci sérového amyloidu A (SAA) a CRP s následnou indukci produkce cytokinů monocytů a dendritickými buňkami. Současně dojde v HDL k výměně apoAI za SAA; volný apoAI je katabolizován ledvinami. Částice HDL ochuzené o apoAI mají nižší schopnost vázat cholesterol v periferních tkáních, čímž je ochromena počáteční fáze reverzního transportu cholesterolu (17–19).

U dialyzovaných pacientů neplatí obecně známý předpoklad, že vyšší koncentrace HDL-C jsou asociovány s nižším rizikem rozvoje CVD, protizánětlivým a antikoagulačním působením, rovněž jejich antioxidantní funkce je alterována (15, 20, 21). Kromě výše popsaných změn se u pacientů s CKD uplatňuje „cholesterolový paradox“; u běžné populace koreluje kardiovaskulární mortalita pozitivně s hladinami celkového cholesterolu (TC), zatímco u pacientů s ESRD je tento vztah opačný.

Tento inverzní vztah je dáván do souvislosti s chronickým zánětem ve spojení s malnutricí (syndrom MIA – malnutrition, inflammation, anorexia). Podstatná část dialyzovaných pacientů má syndrom MIA spojený s vaskulárními kalcifikacemi (syndrom MIAC – malnutrition, inflammation, anorexia, calcification) (22). Chronický zánět je důsledkem oxidačního stresu. Na něm se podílí nejen poruchy antioxidantních enzymů, ale i působení uremických toxinů a sekundární dyslipoproteinemie. Modifikované lipoproteinové částice změnou koncentrace či dysfunkcí přispívají k prohloubení chronického zánětu. Dále se na alteraci antioxidantního potenciálu podílí nedostatek stopových prvků (selen, zinek, měď) jako kofaktorů antioxidantních enzymů; významným zdrojem reaktivních forem kyslíku a dusíku je i kontakt krevních elementů s hemodialyzační membránou.

Algoritmus vyšetření

Ambulantní management nemocných s CKD by měl zahrnovat mimo pravidelnou nefrologickou péči také důslednou prevenci rizikových faktorů CVD včetně poruch metabolismu lipidů. To znamená spolupráci nefrologa s lipidologem. Lipidolog se uplatňuje při diagnostice primární, sekundární poruchy metabolismu lipidů i detekci subklinického CVD (Dopplerovské ultrazvukové vyšetření magistrálních tepen, včetně intimomediální vrstvy). Následně doplní pomocná laboratorní vyšetření (stanovení apolipoproteinů, ELFO lipoproteinů, molekulárně-genetické vyšetření ve spolupráci s genetikem). Rovněž má širší možnosti hypolipidemické terapie v návaznosti na úhradu z veřejného zdravotního pojištění (kombinační terapie, biologická terapie), řešení statinové intolerance (doporučení vhodných potravinových doplňků – ω-3-mastných kyselin a dalších doplňků), ve specializovaných centrech pak může případně indikovat a provést LDL aferézu zejména u pacientů s autozomálně dominantní hypercholesterolemií, jež např. netolerují statiny nebo mají kontraindikaci pro jejich podání (závažné hepatopatie).

Režimová opatření

Režimová opatření stran dyslipidemie jsou u pacientů s pokročilým CKD značně omezená. Většina pacientů má v predialyzačním stadiu dietu

Tab. 1. Konvenční a nové rizikové faktory podléjící se na etiopatogenezi aterosklerotických změn u pacientů s CKD

Konvenční rizikové faktory	Nové rizikové faktory
Arteriální hypertenze	Chronický (subklinický) zánět
Hypercholesterolemie (elevace LDL-C)	Uremické toxiny (indoxyl-sulfát)*
Diabetes mellitus	ROS (malondialdehyd) a karbamylované proteiny (albumin, LDL a HDL)*
Kouření	Snížená syntéza NO
Obezita	Hyperhomocysteinemie
Věk (ženy 55 let a více, muži 45 let a více)	Sekundární dyslipidemie podmíněná CKD
Pohlaví (ženy < muži)	Porucha kalciofosfátového metabolismu
Pozitivní rodinná anamnéza (výskyt CVD u všech příbuzných 1. stupně – rodiče, u matky před 65. rokem, u otce před 55. rokem, u sourozenců a dětí)	Anémie
	Hyperhydratace
	Albuminurie

*Indoxyl-sulfát je uremickým toxinem syntetizovaným ve střevě z bílkovin působením střevního mikrobiomu, který je indikátorem oxidačního stresu, současně je nefrotoxinem, up-reguluje cytoadhezní molekuly a inhibuje proliferaci endotelu (3). Malondialdehyd je vedlejším produktem peroxidace polyneenasycených mastných kyselin, je využíván jako marker výskytu reaktivních forem kyslíku (ROS), jeho hladina bývá pravidelně zvýšená u pacientů s CKD (4). LDL modifikovaná malondialdehydem je považována za indikátor koncentrace oxidovaného LDL. Karbamylované proteiny (albumin, LDL, HDL) vznikají posttranslační modifikací proteinů prostřednictvím urey. Modifikace proteinů mění jejich strukturu, fyzikální a chemické vlastnosti, může ovlivnit jejich funkci a působit jako neoantigen, tedy indukovat tvorbu protilátek (5, 6). ROS – reaktivní formy kyslíku, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, HDL – high density lipoprotein, NO – oxid dusnatý

s omezením bílkovin. V dialyzačním stadiu se doporučuje pokračovat v dietě s omezením draslíku, fosforu a tekutin. Speciální doporučení se týkají nemocných s CKD a přítomným diabetes mellitus (DM). Řada pacientů má v rámci diabetické diety restriktii sacharidů. Tudiž dieta s omezením cholesterolu se dostává do pozadí. Fyzická aktivita je možná jen u pacientů, kteří jsou v dobré fyzické kondici. Většina pacientů v pokročilé fázi renálního onemocnění má řadu komorbidit a z nich vyplývajících symptomů, které jim fyzickou aktivitu znemožňují (dušnost, slabost, křeče, bolesti kloubů a další).

Farmakoterapie

Statiny (dle účinnosti rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin)

Jsou heterogenní skupinou látek, které kompetitivně inhibují 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázu. Snížení intracelulární koncentrace cholesterolu v játrech zvyšuje expresi LDLR, která ústí ve zvýšené vychytávání LDL a dalších LP obsahujících apoB (IDL, malé VLDL). Statiny jsou indikovány u všech typů DLP se zvýšenými koncentracemi LDL-C (LDL-C 3,40 mmol/l), tj. u izolované hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidemie. U smíšené hyperlipidemie je předpokladem vhodnosti statinu jako léku první volby koncentrace TAG < 5,17 mmol/l. Statiny se liší farmakokinetikou (absorpce, biologická dostupnost, vazba na bílkoviny, jaterní biotransformace cestou cytochromu P450). Mezi nežádoucí účinky patří myopatie (u 5–10 % léčených), elevace jaterních testů (< 2 %) a zvýšené riziko DM (10 %). Prospěch z léčby statiny na globální KV riziko je zhruba 9× vyšší než KV riziko asociované s DM. Cílem léčby statiny je dosažení cílové koncentrace LDL-C, podle kategorie rizika pro CVD, nebo alespoň 50% pokles LDL-C při podávání maximálně tolerovatelné dávky. V kardiovaskulární prevenci mají významnou úlohu i pleiotropní účinky statinů – pozitivní ovlivnění endotelální dysfunkce, antioxidační, antiinflatorní, antiproliferační a antitrombogenní působení.

Pokud jde o typy statinů a renální funkce, zdá se, že atorvastatin je výhodnější než rosuvastatin (23, 24). Crouse v randomizované kontrolní

studii (METEOR) popisuje, že větve pacientů s rosuvastatinem měla větší redukci lipidového profilu a současně vykazovala signifikantní snížení odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate – eGFR), ve srovnání se skupinou pacientů zařazených do větve s atorvastatinem (23). V jiné studii byla redukce eGFR u skupiny léčené atorvastatinem menší než u skupiny léčené rosuvastatinem (23). S tímto faktem je tedy nutné u pacientů s CKD počítat a v hypocholesterolemické léčbě preferovat atorvastatin. Pokud je nutné použít rosuvastatin, je třeba začít terapii nízkými dávkami. U pacientů s pokročilým poklesem eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² (CKD ≥ 4) rosuvastatin není doporučen vůbec. Su a Zhang provedli v roce 2016 metaanalýzu 54 studií, ve kterých byl podáván statin pacientům s různými stadii CKD. Závěrem této práce bylo shrnutí, že léčba statinem nezhoršuje riziko výskytu selhání ledvin u dospělých s CKD, kteří nejsou dependentní na PDL. Mohou mírně snížit proteinurii a rychlost progresu CKD. Kromě toho léčba statinem významně snížila riziko kardiovaskulárních příhod o 31 % u pacientů s CKD (25). Fluvastatin je preferenčně využíván v případech, kdy primární renální diagnóza vyžaduje použití imunosupresiv. Fluvastatin je metabolizován přes cytochromy CYP 2C9, 3A4, 2D6, 2C8. Je nejméně účinný stran CVD prevence, nicméně v této indikaci má své opodstatnění vzhledem k minimálním lékovým interakcím (imunosuprese, antibiotická a antimykotická terapie). V současné době zatím platí pro hypolipidemickou terapii doporučení pracovní skupiny Lipid Work Group KDIGO iniciativy (Kidney disease: Improving Global Outcomes) z roku 2013, která doporučují lékařům pečujícím o pacienty s CKD G3–5 terapii statiny nebo kombinační terapii statin/ezetimib zachovat. U pacientů v PDL navrhuje hypolipidemickou terapii nezahajovat. Pokud však léčba byla zahájena v méně pokročilých stádiích CKD, doporučuje se v léčbě pokračovat (1).

Fibráty (fenofibrát, ciprofibrát)

Jsou lékem první volby u nemocných s TAG > 5,20 mmol/l. Snižují koncentrace TAG o 20–50 %, zvyšují koncentrace HDL-C a mají variabilní účinek na hladinu LDL-C. Jsou agonisté nukleárních receptorů PPARα. Modulují expresi četných genů, které řídí lipidový a glycidový

Tab. 2. Primární a sekundární dyslipidemie (volně podle Žák A, Zeman M. Sekundární dyslipidemie) (14)

Fenotyp	Lipoproteinová abnormalita	Primární příčina	Sekundární příčina
I	Přítomnost CM	Deficit LPL Deficit apoC-II Familiární inhibitor LPL	Systémový lupus erytematos (vzácně)
IIA	Elevace LDL	FHC, FKH, PHC, FDB 100	Hypotyreóza Mentální anorexie
IIB	Elevace LDL a VLDL	FKH, FHC	Nefrotický syndrom DM Mentální anorexie
III	Akumulace remnantních CM a IDL	Familiární HLP III. typu Familiární deficiencie HL Homozygotie apoE2	Hypotyreóza DM Obezita
IV	Elevace VLDL	FHTG (polymorfismy LPL) Deficiencie resorpce CA a CDCA	DM Chronická renální insuficience
V	Přítomnost CM a elevace VLDL	FHTG (dekompenzace) Familiární deficiencie apoC-II Polymorfismy LPL, apoAV, LMF, ANGPTL3, 4	Alkoholismus Terapie diuretiky, estrogeny, hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie

LPL – lipoproteinová lipáza, HL – jaterní lipáza, CA – kyselina cholová, CDCA – kyselina chenodeoxycholová, FHC – familiární (monogenní, receptorová) hypercholesterolemie, FKH – familiární kombinovaná hyperlipoproteinemie, PHC – polygenní hypercholesterolemie, FDB 100 – familiární defekt apoB-100, FHTG – familiární hypertriacylglycerolemie, LMF – lipid-mobilising factor, ANGPTL3,4 – angiopoietin-like 3, 4

Ezetimib STADA



SNIŽUJE LDL-CHOLESTEROL

- Účinný inhibitor intestinálního vstřebávání cholesterolu
- Podávání ezetimibu vede ke snížení hladiny celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a ke zvýšení hladiny HDL-cholesterolu
- Pro prevenci kardiovaskulárních příhod
- Vhodný do kombinace se statinem nebo k monoterapii
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Ezetimib STADA 10 mg tablety

Indikační skupina: jiná léčiva ovlivňující hladinu lipidů. **Složení:** ezetimibum 10 mg v jedné tabletě. **Indikace:** primární hypercholesterolemie. Přípravek podávaný spolu s inhibitorem reduktázy HMG-CoA (statinem) je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární (heterozygotní familiární nebo nefamiliární) hypercholesterolemií, u kterých není dostatečná odpověď na léčbu samotným statinem. V monoterapii je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s primární hypercholesterolemií, u kterých je statin považován za nevhodný nebo není tolerován. Prevence kardiovaskulárních příhod: ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a s anamnézou akutního koronárního syndromu, pokud je jeho podávání přidáno k již probíhající léčbě statinem nebo je podávání ezetimibu zahájeno současně se statinem. Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH): spolu se statinem je indikován jako přídatná terapie k dietě u pacientů s HoFH. Pacienti mohou dostávat i přídatnou terapii (např. aferézu LDL). **Dávkování a způsob podání:** jedna tableta ezetimibu 10 mg denně, může být podáván kdykoli během dne, s jídlem nebo na lačno. Pokud je ezetimib přidán ke statinu, mělo by se pokračovat v podávání již stanovené dávky statinu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční a s anamnézou akutního koronárního syndromu má být ezetimib 10 mg podáván společně se statinem s prokázaným kardiovaskulárním přínosem. Perorální podání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pokud je ezetimib podáván spolu se statinem, postupujte dle SPC. Terapie ezetimibem v kombinaci se statinem je kontraindikována během těhotenství a kojení. Podávání ezetimibu spolu se statinem je kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz. **Významné interakce:** fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče, které vede k cholelitiáze. Opatrnosti je potřeba u současného podávání cyklosporinu, antacid, kolestyraminu, statinů, antikoagulancií, podrobněji viz SPC bod 4.5. **Hlavní nežádoucí účinky:** únava, bolest hlavy, zvýšení hladiny ALT/AST, myalgie, bolest břicha, průjem, nadýmání. **Těhotenství a kojení:** Ezetimib by měl být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to nezbytně nutné. Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ezetimib nesmí být užíván během kojení. **Upozornění:** pokud se ezetimib podává společně se statinem, musí se provést testy jaterních funkcí při zahájení terapie. Všechny pacienty je nutno upozornit na riziko myopatie a rhabdomyolýzy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat. **Balení na trhu:** 30 a 98 tablet **Uchovávání:** v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 28. 2. 2019. **Registrační číslo:** 31/389/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

metabolismus. Jejich hypolipidemický účinek je důsledkem urychleného katabolizmu lipoproteinů bohatých TAG (TRL) (v důsledku aktivace LPL a snížené exprese apoC-III) v kombinaci s potlačení syntézy TAG. Podávání fibrátů příznivě ovlivňuje lačnou i postprandiální HTAG, zvyšuje HDL-C a snižuje zastoupení sd-LDL. V primárně a sekundárně preventivních studiích měly největší prospěch z podávání fibrátů osoby s HTG, poklesem HDL-C a poměrem LDL-C/HDL-C > 5,0, včetně nemocných s aterogenní dyslipidemií. U pacientů s CKD měla terapie fenofibrátem za následek zvýšení hladin kreatininu v séru a sníženou rychlost glomerulární filtrace v primární prevenci (26). Proto je nutno během podávání fibrátů pravidelné sledování renálních funkcí. Existuje několik hypotéz týkajících se mechanismů, na nichž je založena nefrotoxicita spojená s fenofibrátem. Fenofibrát může zhoršit tvorbu vazodilatačních prostaglandinů, což vede k hemodynamickým změnám. Výsledkem je snížení intraglomerulárního tlaku a pokles glomerulární filtrace (27–29). Alternativně může fenofibrát kompetitivně inhibovat sekreci kreatininu v proximálním tubulárním lumenu (30–32) nebo zvýšit produkci endogenního kreatininu (33). Ukazuje se, že podávání fibrátů oddaluje u DLP vývoj IGT a vznik DM2T. Fenofibrát snižuje albuminurii u DM2T a brání rozvoji diabetické retinopatie. Mezi nežádoucí účinky fibrátů se řadí dyspepsie (< 5 %), zarudnutí kůže (< 2 %), myopatie, zvláště u nemocných s CKD (< 5,5 %) a cholelitiáza. Z laboratorních ukazatelů je s léčbou fibráty spojena elevace kreatininu a homocysteinu (34). Terapie fenofibrátem není vhodná u pacientů s CKD G 4,5.

Ezetimib

Je selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu v tenkém střevě. V kartáčovém lemu enterocytů blokuje transportní protein Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), blokadou dochází ke sníženému vstřebávání cholesterolu do enterohepatální cirkulace. Na pokles cholesterolu v portální krvi, reaguje hepatocyt zvýšenou expresí LDL receptoru následovanou poklesem LDL-C. Ezetimib není vhodný v monoterapii hypercholesterolemie, neboť zpětnovazebnými mechanismy je akcentována intracelulární syntéza cholesterolu. Rovněž není vhodný pro těhotné a děti, neboť je v 95 % vstřebáván z enterocytu do enterohepatální cirkulace. Pro pacienty s CKD je vhodný do kombináční terapie (simvastatin/ezetimib); studie SHARP potvrdila významné snížení velkých aterosklerotických kardiovaskulárních příhod o 17 %.

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin)

Ve střevním lumen pryskyřice vážou žlučové kyseliny, které nejsou reabsorbovány v terminálním ileu a jsou naopak ve zvýšené míře vylučovány stolicí. Rovněž dochází k omezenému vstřebávání cholesterolu z potravy, neboť při omezeném množství žlučových kyselin nedochází k tvorbě micel s tuky přijatých potravou. Pokles koncentrace cholesterolu v hepatocytu vede ke zvýšené expresi LDL receptoru, s následným zvýšením clearance LDL částic z plazmy. V České republice je z této skupiny léků dostupný pouze cholestyramin.

Obecně je velmi málo používán, u pacientů s CKD bylo jeho použití spojeno pouze v experimentální práci k omezení pruritu, který se může vyskytovat u uremických pacientů (35).

Nová hypolipidemika – PCSK9 inhibitory (alirocumab, evolucumab)

Protein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) PCSK9 patří do skupiny serinových proteáz. Exprimuje v hepatocytech, enterocytech, ledvinách, mozečku. PCSK9 vytváří komplex s LDL receptorem, který po navázání LDL částice vede k internalizaci komplexu do cytosolu buňky, v lysozomu je následně degradován celý komplex (LDL receptor – LDL částice – PCSK9). LDL receptor již dále není recyklován a zpětně exprimován na membráně buněk. Aktuálně jsou od přelomu roku 2018 v České republice k dispozici 2 preparáty – alicumab a evolucumab. Pro pacienty s CKD jsou prozatím indikovány do stadia 3 A, pokud nedosahují cílových hodnot LDL-C na maximální tolerované terapii statinem či kombinační terapii (statin/ezetimib) (36).

LDL aferéza

LDL aferéza je extrakorporální eliminační metoda, při které dochází k odstranění LDL-C z cirkulující krve za použití imunoabsorpční kafiláry. Indikace k LDL aferéze – homozygotní FH, heterozygotní FH refrakterní ke standardní terapii nebo statinová intolerance (37). Procedura se provádí pravidelně 1x týdně s event. úpravou dle aktuálního poklesu a následné elevace LDL-C. Pro proceduru je nutné mít zajištěný vhodný cévní přístup (permanentní katétr, arteriovenózní fistuli). Toto je možné s výhodou využít pro hemodialyzované pacienty s FH intolerantní k léčbě statiny či kombinační terapii. Zatím jsou tyto zkušenosti experimentální a chybí mortalitní data.

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je jeden z hlavních rizikových faktorů aterosklerotického CVD. V počátečních stádiích CKD pacienti umírají spíše na CVD a jejich komplikace, než na primární nefrologické onemocnění, které vedlo k progresi do ESRD (38). Pacienti s CKD jsou kategorizováni do skupiny s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a jejich hypolipidemická léčba má svá specifika. V ambulantní praxi od časných stádií CKD by tedy měla být mimo jiné snaha o důslednou prevenci progresu rizikových faktorů CVD, včetně spolupráce nefrologa s lipidologem. Dohoda o maximálně účinné hypolipidemické terapii (včetně kombinační léčby, či indikace PCSK9 inhibitorů) by měla být vedena s cílem v co největší míře snížit riziko komplikací vyplývajících z CVD, a tak zlepšit kvalitu života pacientů s CKD.

Práce byla podpořena výzkumnými záměry MZ ČR – RVO VFN64165,

Progres-Q25/LF1/2.

Zkratky

- AVF – arteriovenózní fistule
- CKD – chronické onemocnění ledvin
- Cu/Zn-SOD – cytoplazmatická superoxidodismutáza
- CVD – kardiovaskulární choroby
- eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration)
- ESRD – end stage renal disease (terminální selhání ledvin)
- HD – hemodialýza
- HDL – high density lipoprotein
- HMG-CoA-reduktáza – hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktáza

- IDL – intermediate density lipoprotein
- ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
- KDIGO – Kidney disease: Improving Global Outcomes
- LDL – low density lipoprotein
- Lp(a) – lipoprotein(a)
- MDA – malondialdehyd
- MIA syndrom – malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrom
- MIAC syndrom – malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification syndrome
- NADPH – nikotinaadeninindinukleotidfosfát

- NPC1L1 – Niemann-Pick C1- like protein 1
- Ox-LDL – oxidované LDL
- PCSK9 – proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
- PD – peritoneální dialýza
- PON – paraoxonáza
- sd-LDL – small density lipoprotein
- TC – celkový cholesterol
- TxL – transplantace ledviny
- VLDL – very low density lipoprotein

LITERATURA

1. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2014; 85: 1303–1309.
2. Vostalová J, Galandaková A, Štrebl P, et al. Oxidační stres u pacientů s náhradou funkce ledvin hemodialýzou a peritoneální dialýzou. *Vnitř Lék* 2012; 58: 466–472.
3. Ellis RJ, Small DM, Ng KL, et al. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis and Hypertrophy in Human Kidney Proximal Tubular Cells. *Toxicol Pathol* 2018; 46: 449–459.
4. Atamer A, Kocyigit Y, Ecdar SA, et al. Effect of oxidative stress on antioxidant enzyme activities, homocysteine and lipoproteins in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21: 924–930.
5. Tribble DL, Rizzo M, Chait A, et al. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med* 2001; 110: 103–110.
6. Kwiterovich jr. PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 30i–47i.
7. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, et al. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993; 94: 350–356.
8. Kotani K, Tszuzaki K, Traniguchi N, et al. LDL particle size and reactive oxygen metabolites in dyslipidemic patients. *Int J Prev Med* 2012; 3: 160–166.
9. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875–881.
10. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, et al. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998; 39: 1263–1273.
11. Millionis HJ, Elisaf MS, Tselepis A, et al. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1100–1106.
12. Loscalzo J. Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672–679.
13. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 105–115.
14. Žák A, Zeman M. Sekundární dyslipidémie. In: Svačina Š (ed.) *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén 2010, 271–288.
15. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36: 211–228.
16. Dodani S, Grice DG, Joshi S. Is HDL function as important as HDL quantity in the coronary artery disease risk assessment? *J Clin Lipidol* 2009; 3: 70–77.
17. Dantoine TF, Debord J, Charnes JP, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2082–2088.
18. Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 934–947.
19. Dušejovská M, Staňková B, Vecka M, et al. Lipid Metabolism in Patients with End-Stage Renal Disease: A Five-Year Follow-up Study. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 298–305.
20. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008; 54: 788–800.
21. Feig JE, Shamir R, Fisher EA. Atheroprotective effects of HDL: beyond reverse cholesterol transport. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 196–203.
22. Tesař V. Metabolické aspekty nemoci ledvin. In: Svačina Š (ed.) *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén 2010, 137–150.
23. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 181–190.
24. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–1353.
25. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 881–892.
26. Kim S, Ko K, Park S, et al. Effect of Fenofibrate Medication on Renal Function. *Korean J Fam Med* 2017; 38: 192–198.
27. Broeders N, Knoop C, Antoine M, et al. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1993–1999.
28. Paul S, Mohan V. Fenofibrate can increase serum creatinine levels in renal insufficiency. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 337.
29. McQuade CR, Griego J, Anderson J, et al. Elevated serum creatinine levels associated with fenofibrate therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 138–141.
30. Lipscombe J, Lewis GF, Cattran D, et al. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol* 2001; 55: 39–44.
31. Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1145–1149.
32. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 904–913.
33. Hottelart C, El Esper N, Rose F, et al. Fenofibrate increases creatinemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002; 92: 536–541.
34. Zeman M, Žák A, Vecka M, et al. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate, fatty acid composition of plasma and LDL, and their relations to parameters of lipoperoxidation of LDL. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 336–341.
35. Kremer AE, Mettang T. Pruritus in systemic diseases: Common and rare etiologies. *Hautarzt* 2016; 67: 606–614.
36. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93: 1397–1408.
37. Bláha V, Bláha M, Lánská M, et al. LDL-aféřza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemii. *Vnitř Lék* 2014; 60: 970–976.
38. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
39. Dron JS, Hegele RA. Genetics and lipoprotein Disorders and Traits. *Curr. Genet. Med. Rep.* 2016; 4: 130–141.

Katetrizační implantace aortální chlopně – co víme v roce 2020

Petr Toušek¹, Viktor Kočka¹, Petr Mašek²

¹III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

²Medtronic Czechia, s.r.o. (partner v projektu INTERCARDIS)

Aortální stenóza je nejčastější získanou chlopenní vadou v dospělosti a se stárnutím populace se prevalence tohoto onemocnění stále zvyšuje. Katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI) je již plně zavedenou metodou v léčbě tohoto onemocnění. Tento přehledový článek si klade za cíl představit aktuální pohled na techniku výkonu, shrnout data o osudu nemocných z recentně publikovaných randomizovaných studií i registrů a jednoduše popsat péči o pacienty po výkonu.

Klíčová slova: aortální stenóza, katetrizační implantace, osud nemocných.

Transcatheter aortic valve implantation – what do we know in 2020

Aortic stenosis is the most common acquired valve disease in adults and the prevalence of this disease is increasing with the aging population. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) became fully established method for treating this disease. The aim of this review is to present the current view of the performance technique, to summarize the data on the outcome of patients from recently published randomized studies and registries and to simply describe patient care after the procedure.

Key words: aortic stenosis, patient's outcome, transcatheter implantation.

Úvod

Aortální stenóza je nejčastější získanou chlopenní vadou v dospělosti a se stárnutím populace se prevalence tohoto onemocnění stále zvyšuje. Prevalence významné aortální stenózy u osob starších 65 let je okolo 1 %, u osob starších 75 let mezi 3–4 % (1, 2). Od roku 1960 byla jedinou metodou léčby pacientů s významnou symptomatickou aortální stenózou chirurgická náhrada aortální chlopně. Zhruba třetina nemocných však byla k chirurgickému výkonu kontraindikována vzhledem nepřiměřeně vysokému operačnímu riziku. V roce 2002 byla poprvé provedena katetrizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation – TAVI), která se od roku 2007 velmi rychle rozšířila do klinické praxe (3). Do jisté míry se jedná o revoluci v léčbě aortální stenózy. Metoda dala šanci na prodloužení života pacientům kontraindikovaným k chirurgické náhradě a stala se více než vhodnou alternativou chirurgické náhrady u pacientů s vyšším operačním rizikem. V průběhu posledních 10 let se díky zkušenostem pracovišť a technologickému zdokonalování dále zmenšuje počet komplikací při TAVI a posouvají se indikační kritéria. Na kongresu Americké kardiologické společnosti (ACC 2019) byly publikovány 2 studie, které navíc ukázaly

excelentní krátkodobé výsledky TAVI i u pacientů s nízkým operačním rizikem. Počet výkonů tak celosvětově strmě stoupá. Katetrizační implantace aortální chlopně již byla provedena u více než 300 000 osob (4). Tento přehledový článek si klade za cíl představit současný pohled na tuto metodu i v kontextu více než 10leté zkušenosti autorů tohoto článku s metodou.

Technika výkonu

V současné době již existuje několik druhů katetrizačně implantovatelných protéz. Existují ale pouze 2 způsoby vlastní implantace do aortální anulu:

- protéza se sama rozvine po vysunutí ze zaváděcího katétru – samoexpandabilní protéza (před konečným uvolněním lze znovu zavinit do katétru a následně měnit pozici) nebo
- je rozvinuta pomocí nafouknutí balónu, na kterém je nasazena – „balónexpandabilní“ protéza.

Na Obr. 1 je znázorněn v současnosti nejčastěji používaný typ samoexpandabilní protézy Evolut R (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

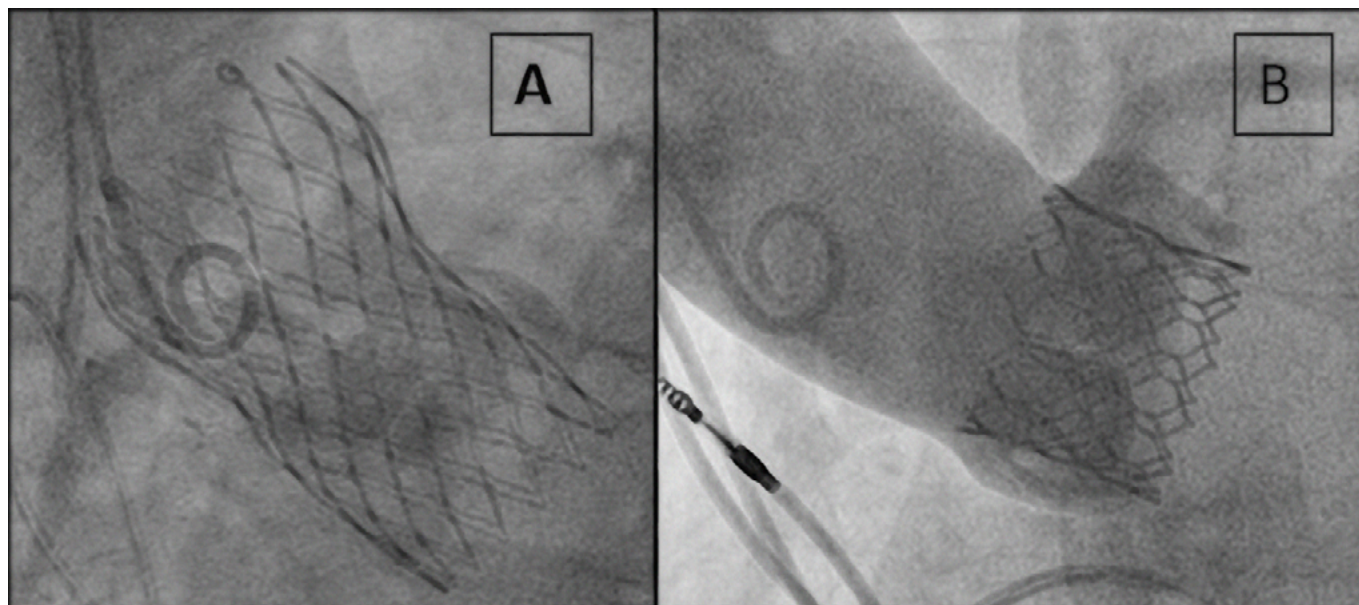
prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., FESC, petr.tousek@fnkv.cz

III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 282–286

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 22. 7. 2020

Obr. 1. Implantovaná protéza Evolut R na obrázku A a protéza Sapien 3 na obrázku B

a balónexpandabilní protézy Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Vedle způsobu implantace se liší i použitým materiálem kovového rámu a původem chlopněných cípů (Nitinolol a prasečí perikard u protézy Evolut R, chrom-cobalt a hovězí perikard u protézy Sapien 3). Osud nemocných při použití obou typů chlopněných protéz v krátkodobém i střednědobém horizontu je podobný (5–11). Katetrizační implantaci aortální chlopně s odstupem předchází provedení koronarografie s případnou intervencí významných stenóz na věnčitých tepnách a kvalitní analýza aortálního kořene a přístupových cest pomocí CT.

Jednoznačným trendem je provádění výkonů s co nejmenším zatížením pacienta bez celkové anestezie a s použitím femorální tepny jako přístupu do cévního řečiště. Provádění výkonů v analogosedaci nebo v lokální anestezii je spojeno s lepším 30denním přežíváním nemocných a zkrácením doby hospitalizace (12). Díky zmenšení profilu zaváděcího instrumentaria (14 F) lze v současné době převážnou většinu cestou femorálního přístupu s následným ošetřením tepny perkutánně zavedeným stehem. Požadavkem na minimální průměr femorální tepny je 5–5,5 mm dle typu zaváděné protézy. Při nemožnosti použití femorálního přístupu lze alternativně použít ve spolupráci s cévním chirurgem přístup subklaviální (ideálně levostranný), případně ve spolupráci s kardiologem přístup transapikální nebo přímý aortální. Na našem pracovišti jsme schopni provést TAVI cestou femorálního přístupu u 97 % pacientů. Použití femorálního přístupu je jednoznačně spojeno s lepší prognózou nemocných a kratší dobou hospitalizace

v porovnání s transapikálním nebo přímým aortálním přístupem (13, 14). Již byla publikována práce, která ukazuje, že po použití femorálního přístupu lze propustit bezpečně pacienty následující den po TAVI, pokud jsou splněny nastavené podmínky (15).

Osud nemocných po TAVI

S přibývajícím počtem výkonů, zkušenostmi operátorů a díky technologickému pokroku se významně snižuje krátkodobá mortalita po TAVI i počet komplikací spojených s výkonem. Hospitalizační mortalita pacientů po TAVI s použitím 1. generace katetrizačně implantovatelných chlopní se pohybovala ve velkých registrech okolo 5 % (16, 17). Poslední data z velkých registrů ve Velké Británii (UK TAVI registr) a z Německa (GARY) ukazují, že nemocniční mortalita se snížila až na 1,8 % a 2,5 %, respektive (17, 18). Také na našem pracovišti se snížila 30denní mortalita z 5,1 % (období let 2009–2015, 176 pacientů) na 2,6 % (období let 2016–2019, 160 pacientů). Významně se také snižuje počet periprocedurálních komplikací. Četnost dále uvedených periprocedurálních komplikací je čerpána z GARY registru, který patří k největšímu světovému registru a shromažďuje informace o všech pacientech, kteří podstupují TAVI v Německu (18). Mezi nejčastější komplikace patří převodní porucha s nutností implantace trvalého kardiostimulátoru (11,4 %) častější u samoexpandibilních protéz) a vaskulární komplikace v místě přístupu do cévního řečiště (7,4 %). Cévní mozková příhoda vznikla u 2,2 % pacientů, závažné renální selhání s nutností hemodialýzy u 3 % a nutná revize

Tab. 1. Krátkodobá a střednědobá mortalita pacientů v randomizovaných studiích srovnávajících TAVI a chirurgickou náhradu aortální chlopně u pacientů s vysokým, středním a nízkým rizikem (6, 9, 29, 30)

Randomizovaná studie	Vysoké operační riziko				Střední operační riziko				Nízké operační riziko			
	PARTNER 1		U.S. Pivotal		PARTNER 2		SURTAVI		PARTNER 3		Evolut low risk	
Typ výkonu	TAVI	SVR	TAVI	SVR	TAVI	SVR	TAVI	SVR	TAVI	SVR	TAVI	SVR
Mortalita												
Hospitalizační/30 dní	3,4 %	6,5 %	3,3 %	4,5 %	3,9 %	4,1 %	1,6 %	2,1 %	0,4 %	0,9 %	0,5 %	1,3 %
1 rok	24 %	27 %	14 %	19 %	12 %	12 %	6,5 %	6,7 %	1 %	2,5 %	2,4 %	3,0 %

TAVI – katetrizační náhrada aortální chlopně, SVR – chirurgická náhrada aortální chlopně

Tab. 2. Soubory nemocných s vysokým operačním rizikem v randomizovaných studiích nebo registrech, u kterých je známa 5letá mortalita nemocných po TAVI (7, 19–22)

Studie/soubor pacientů	Počet pacientů	Průměrný věk	5letá mortalita
PARTNER 1	348	84	68 %
CoreValve U.S. Pivotal	391	83	55 %
NOTION	145	79	28 %
Chalos et al (Metaanalýza)	1050	82	52 %
ADVANCE	996	81	51 %
FN Královské Vinohrady	131	81	58 %

Tab. 3. Faktory, které by měly být zváženy ve prospěch TAVI při indikacích (čerpáno z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti) (23)

Klinické faktory
<ul style="list-style-type: none"> ■ Vyšší operační riziko dle skórovacích systémů (STS/Euroskóre) ■ Věk nad 75 let ■ Kardiochirurgický výkon v anamnéze ■ Věťnost, omezená hybnost, stavy omezující rehabilitaci ■ Závažná přidružená onemocnění, která nejsou zahrnuta ve skórovacích systémech (např. cirhóza jater)
Anatomické a technické aspekty
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stavy po ozáření hrudníku ■ Masivně kalcifikovaná (porcelánová) ascendentní aorta ■ Těžká deformita hrudníku nebo skolióza ■ Malý anulus s očekávanými vysokými gradienty po chirurgické náhradě („patient-prosthesis mismatch“)

kardiochirurgem u 1,6 % pacientů. Jednoroční mortalita pacientů, u kterých byla implantována poslední generace chlopních protéz, se v běžné klinické praxi u pacientů s vyšším operačním rizikem pohybuje okolo 10 % (10, 11). V nedávno publikovaných pracích hodnotících krátkodobý osud nemocných s nízkým operačním rizikem byla jednoroční mortalita po TAVI dokonce 1–2,4 % a byla statisticky významně nižší než u pacientů po chirurgické náhradě aortální chlopně. Krátkodobou a střednědobou mortalitu v důležitých randomizovaných studiích dle rizika pacientů ukazuje Tab. 2.

Zatím ale existuje poměrně málo dat ohledně dlouhodobého (5 let a více) osudu nemocných po TAVI. V dostupných pracích se 5letá mortalita nemocných po TAVI pohybuje mezi 50–60 % (Tab. 2.) (19–21). Výjimkou je nižší 5letá mortalita (28 %) pacientů v malé randomizované studii NOTION, kam však byli zařazeni mladší a málo rizikovní pacienti (22). Dlouhodobá mortalita v ostatních pracích odráží základní charakteristiku nemocných (průměrný věk přes 80 let s řadou přidružených chorob). V našem souboru pacientů po TAVI je 5letá mortalita 58 % (průměrný věk nemocných 81 let). Příčina úmrtí byla v 70 % kardiovaskulární. Z doposud publikovaných prací je zřejmé, že dlouhodobý osud nemocných po TAVI je srovnatelný s osudem pacientů po chirurgické náhradě aortální chlopně (19, 21). Další práce také velmi názorně ukázaly, že dlouhodobá mortalita obecné populace nad 80 let se liší jen velmi málo v porovnání s pacienty po TAVI (17, 20).

Indikační kritéria

Základem indikace intervence (katetrizační nebo chirurgické) u pacientů s aortální stenózou je klinický stav pacienta, echokardiografické vyšetření s potvrzením významné aortální stenózy a společné rozhodnutí o typu výkonu kardiologem kardiocentra (za přítomnosti kardiochirur-

ga). U pacientů indikovaných k TAVI je důležitá anatomická vhodnost (především závisí na velikosti aortálního anulu a Valsalvových síní). V Tab. 3. jsou uvedeny faktory, které by při indikacích podle posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti měly přispívat k rozhodnutí o výběru katetrizační náhrady aortální chlopně. V přítomnosti závažného koronárního postižení s nutností revaskularizace, indikace výkonu na dalších chlopních, významné dilataci ascendentní aorty nebo podezření na infekční endokarditidu by měla být provedena kardiochirurgická operace (23). Katetrizačně implantovatelné protézy lze také úspěšně použít u pacientů s degenerací chirurgických bioprotéz v aortální i mitrální pozici (24–26). V případě degenerace bioprotézy v mitrální pozici je nutné použít pouze balónexpandibilní protézu transseptálním nebo transapikálním přístupem.

Další významné posunutí indikačních kritérií (především do níže rizikových skupin nemocných) ve prospěch TAVI lze očekávat až při znalosti dobré dlouhodobé funkce katetrizačně implantovatelných protéz. Doposud publikované práce ohledně vzniku degenerativních změn katetrizačně implantovatelných protéz jsou velmi nadějně (27, 28).

Péče o pacienta po TAVI

Péče o pacienta po TAVI v ambulantní sféře by se měla zaměřit především na prevenci tromboembolických příhod, prevenci vzniku infekční endokarditidy a hodnocení funkce protézy v dlouhodobém horizontu. V současné době probíhá několik velkých randomizovaných studií ke zjištění optimální antitrombotické léčby u pacientů po TAVI. Zatím se v prvních 3–6 měsících po TAVI doporučuje duální protidestičková léčba (kyselina acetylsalicylová + klopidogrel). U pacientů s indikací k antikoagulační léčbě (např. fibrilace síní) se v současné době doporučuje ponechat pouze antikoagulační léčbu bez protidestičkové léčby (31). Prevence infekční endokarditidy u pacientů po TAVI je stejná jako u pacientů po chirurgické náhradě. Antibiotická profylaxe se požaduje především v případě rozsáhlejších stomatologických výkonů (manipulace s dásní, periapikální oblasti zubu). Echokardiografické zhodnocení funkce katetrizačně implantované chlopně by mělo být provedeno za 30 dní po výkonu a následně každý rok od výkonu. Při hodnocení funkce protézy by se měl lékař zaměřit na posouzení vzestupu gradientu na protéze a rozvoji nové regurgitace.

Závěr

Katetrizační náhrada aortální chlopně je již plně zavedenou léčebnou metodou v léčbě pacientů s významnou aortální stenózou. Vzhledem ke stárnutí populace a s tím spojené vyšší incidenci tohoto onemocnění se bude nadále zvyšovat počet výkonů. Významné navýšení počtu výkonů lze očekávat dále po potvrzení dlouhodobé účinnosti katetrizačně implantovatelných protéz. S pacienty se tak budou v následujících letech kromě kardiologů setkávat i další ošetřující lékaři, kteří by měli mít základní přehled o metodě a péči o pacienta po výkonu.

Práce podpořena programem Univerzitní výzkumná centra Univerzity Karlovy č. UNCE/MED/002 a z OP VVV projektem Intervenční léčba život ohrožujících kardiovaskulárních onemocnění – INTERCARDIS, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008388.

Prevence
je půl zdraví

STACYL 100 mg

enterosolventní tablety, acidum acetylsalicylicum



- Pro sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění
- Moderní enterosolventní léková forma tablet snižuje pravděpodobnost výskytu žaludečních vředů^{1,2,3}
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Stacyl 100 mg, enterosolventní tablety

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika: antiagregancia kromě heparinu. **Složení:** Acidum acetylsalicylicum 100 mg v jedné enterosolventní tabletě. **Indikace:** Sekundární prevence infarktu myokardu; prevence kardiovaskulární morbidity u pacientů trpících stabilní anginou pectoris; anamnéza nestabilní anginy pectoris, s výjimkou akutní fáze; prevence okluze cévního štěpu po provedení aortokoronárního bypassu; koronární angioplastika, s výjimkou akutní fáze; sekundární prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) nebo cerebrovaskulárních příhod (CVA), jestliže bylo vyloučeno intracerebrální krvácení; přípravek se nedoporučuje podávat při urgentních stavech. Použití přípravku je omezeno na sekundární prevenci s chronickou léčbou. **Dávkování:** Obvykle 100 mg jednou denně. Kyselina acetylsalicylová se nemá podávat dětem a dospívajícím do 16 let. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají polykat vcelku s dostatečným množstvím tekutiny (1/2 sklenice vody). nesmí se drtit, lámat nebo žvýkat. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou nebo inhibitory syntetázy prostaglandinů nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; aktivní, nebo v anamnéze opakující se peptický vřed a /nebo žaludeční/střevní hemoragie nebo jiné druhy krvácení jako např. cerebrovaskulární krvácení; hemoragická diatéza, poruchy koagulace jako je hemofilie a trombocytopenie; těžká porucha funkce jater; těžká porucha funkce ledvin; dávka 100 mg/den a vyšší během třetího trimestru těhotenství; Metotrexát v dávkách > 15 mg/týden. **Interakce:** Kontraindikované kombinace: Metotrexát (užívaný v dávkách >15 g/týden); Urikosurika, např. probenecid. **Kombinace vyžadující opatření při použití nebo jejich zvažení:** antikoagulanca jako kumarin, heparin, warfarin; antiagregační látky (např. klopidoogrel a dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI); jako sertralin nebo paroxetin); antidiabetika, např. deriváty sulfonylurey; digoxin a lithium; diuretika a antihypertenziva; inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid); systémově podávání kortikosteroidů; metotrexát (podávaný v dávkách <15 mg/týden); jiná nesteroidní antiflogistika (NSAIDs); ibuprofen; cyklosporin, takrolimus; valproát; fenytoin; alkohol. Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** V průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není zcela nezbytné. Ve třetím trimestru těhotenství je kyselina acetylsalicylová kontraindikována v dávce 100 mg/den a vyšší. **Kojení:** při krátkodobém podávání není třeba kojení přerušovat. V případě dlouhodobého podávání a/nebo podávání vyšších dávek, má být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Zvýšený sklon ke krvácení, dyspepsie a další. **Upozornění:** Přípravek Stacyl není určen k použití jako antiflogistikum/analgetikum nebo antipyretikum. Přípravek je třeba před operací, včetně extrakce zubu, podávat s opatrností. Nedoporučuje se podávat při menoragiích. Je třeba podávat s opatrností v případě hypertenze a u pacientů, kteří mají v anamnéze žaludeční nebo duodenální vřed nebo krvácivé epizody anebo podstupují antikoagulační léčbu. Může vyvolat bronchospasmus a astmatické záchvaty nebo jiné reakce přecitlivělosti. Totéž platí pro pacienty, kteří mají také alergickou reakci na jiné látky. Přípravek Stacyl má být vysazen, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakýkoli jiný příznak hypersenzitivity. Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří dostávají současně léčbu, která může zvýšit riziko vzniku ulcerací, jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a deferasirox. Pacienti s tendencí ke snížené exkreci kyseliny močové mohou zaznamenat dnavé záchvaty. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení na trhu:** 60 a 100 enterosolventních tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 16/612/12-C. **Datum revize textu:** 28. 2. 2020

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej přípravku možný bez lékařského předpisu.

Literatura: 1. A. T. Cole, N. Hudson, L. C. W. Liew, F. E. Murray, C. J. Hawkey & S. Heptinstall, Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 187-193. 2. H. G. Damman, F. Burkhardt & N. Wolf, Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions, Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109-1114. 3. A. B. Hawthorne, Y. R. Mahida, A. T. Cole & C. J. Hawkey, Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis, Br. J. clin. Pharmac. 1991, 32: 77-83

LITERATURA

1. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018; 39: 2635–2642.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1002–1012.
3. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008.
4. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J* 2018; 39: 2625–2634.
5. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1503–1514.
6. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790–1798.
7. Gerckens U, Tamburino C, Bleiziffer S et al. Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2729–2738.
8. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686–1695.
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609–1620.
10. Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J* 2017; 38: 2717–2726.
11. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S et al. 1-Year Outcomes With the Evolut R Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: From the International FORWARD Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2326–2334.
12. Attizzani GF, Patel SM, Dangas GD, et al. Comparison of Local Versus General Anesthesia Following Transfemoral Transcatheter Self-Expanding Aortic Valve Implantation (from the Transcatheter Valve Therapeutics Registry). *Am J Cardiol* 2019; 123: 419–425.
13. Biancari F, Rosato S, D'Errigo P, et al. Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2016; 117: 245–251.
14. Cocchieri R, Petzina R, Romano M, et al. Outcomes after transaortic transcatheter aortic valve implantation: long-term findings from the European ROUTE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55: 737–743.
15. Wood DA, Lauck SB, Cairns JA, et al. The Vancouver 3M (Multidisciplinary, Multimodality, But Minimalist) Clinical Pathway Facilitates Safe Next-Day Discharge Home at Low-, Medium-, and High-Volume Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement Centers: The 3M TAVR Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 459–469.
16. Walther T, Hamm CW, Schuler G, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2173–2180.
17. Ludman PF. UK TAVI registry. *Heart* 2019; 105: (Suppl. 2): s2–s5.
18. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J* 2018; 39: 667–675.
19. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477–2484.
20. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 432–443.
21. Gleason TG, Reardon MD, Popma JJ, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2687–2696.
22. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation* 2019. E pub ahead of print.
23. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–2791.
24. Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, et al. 1-Year Results in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Failed Surgical Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1034–1044.
25. Webb JG, Mack MJ, White JM, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2253–2262.
26. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2019; 40: 441–451.
27. Sondergaard L, Ihlemann N, Capodanno D, et al., Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 546–553.
28. Sulzenko J, Tousek P, Kocka V, et al. Transcatheter aortic valve implantation: long-term clinical outcome and valve durability. *Expert Rev Med Devices* 2015; 12: 529–535.
29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–2198.
30. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321–1331.
31. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18): 1696–1707.

KNIŽNÍ NOVINKA



Léčebné konopí v současné medicínské praxi

Landa Leoš, Juřica Jan, kolektiv

Léčebné použití konopí představuje mimořádně diskutovanou problematiku. Kniha zmiňuje konkrétní lékové formy konopí, hlavní indikační oblasti, je doplněna vhodnými kauzistikami a nezapomíná ani na oblast veterinární medicíny.

Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7,
tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz
ISBN: 978-80-247-3967-0



Chronické cholestatické jaterní choroby, primární biliární cholangitida a primární sklerozující cholangitida

Tomáš Fejfar¹, Tomáš Vaňásek¹, Petr Hůlek^{1,2}

¹II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Katedra interních oborů LF OU Ostrava

Cholestáza je definována jako porucha tvorby a vylučování žluči hepatocyty a cholangiocyty nebo poruchou jejího transportu ve vývodných cestách. Mezi nejčastější chronické progresivní choroby v dospělosti spojené s cholestázou patří primární biliární cholangitida (PBC) a primární sklerozující cholangitida (PSC). Spolu s cholestatickým obrazem mají obě choroby společnou řadu klinických projevů s pruritem, únavou a metabolickou kostní chorobou. Přidružené symptomy a komplikace vyžadují časnou diagnostiku a léčbu. U nemocných s již rozvinutou cirhózou jater vyžadují léčbu i komplikace asociované portální hypertenze. V pokročilých stádiích je u obou onemocnění nutno zvažovat transplantaci jater. Diagnóza u PBC je založena na nálezů cholestázy, průkazu specifických antimitochondriálních protilátek nebo typickém histologickém nálezů. Velká část nemocných je v době diagnózy asymptomatických. Základní léčbou první linie je ursodeoxycholová kyselina (UDCA). U nemocných, kteří na léčbu UDCA neodpoví adekvátním ústupem cholestázy, zůstává prognóza nepříznivá. Pro tyto nemocné lze zvážit podání léčby 2. linie. V případě PSC je diagnóza založena na zobrazovacích vyšetřeních, zejména MRCP a pomocných laboratorních testech, event. jaterní biopsii. Pro PSC je typické progresivní postižení nitrojaterních a mimojaterních žlučovodů a silná asociace s idiopatickým střevním zánětem, zejména ulcerózní kolitidou. V terapii se uplatňuje endoskopická léčba dominantních stenóz pomocí ERCP s balónovou dilatací nebo dilatací s následným krátkodobým zavedením stentů. Ve farmakoterapii se může uplatnit ursodeoxycholová kyselina, i když její efekt je stále diskutován. V průběhu onemocnění jsou pacienti ohroženi vznikem bakteriální cholangitidy a maligních nádorů, zejména cholangiogenního a kolorektálního karcinomu. U nemocných s PSC je transplantaci jater nutno zvažovat i v případě recidivujících bakteriálních cholangitid a nevladatelného pruritu.

Klíčová slova: biliární cholangitida, diagnostika, cholangitida, cholestáza, léčba, sklerozující cholangitida.

Chronic cholestatic liver diseases – Primary biliary cholangitis and Primary sclerosing cholangitis

Cholestasis is defined as hepatocyte and cholangiocyte bile excretion failure or failure of bile transport to the duodenum. Primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis as chronic progressive cholestatic diseases are the common reasons of chronic cholestasis. Altogether with cholestatic laboratory picture the pruritus, liver osteodystrophy and fatigue are associated symptoms in both diseases. All associated symptoms and complications are needed to be diagnosed and treated early. In case of liver cirrhosis complications of accompanied portal hypertension should be treated and liver transplantation must be considered in all those patients. Diagnosis of PBC is based on cholestatic laboratory features, antimitochondrial antibody positivity or typical histological pattern. Most patients are asymptomatic in time of diagnosis. First line therapy is ursodeoxycholic acid. In case of first line therapy failure, the prognosis is unfavourable. In this case, second line therapy must be considered. In case of PSC the diagnosis is based on MRCP finding mainly, laboratory test and liver biopsy in some cases. Progressive inflammatory and fibrosing impairment affecting intrahepatic and

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., tomas.fejfar@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Sokolská tř. 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 287–300

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 17. 4. 2019

extrahepatic biliary ducts and strong association with inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis is typical for PSC. Endoscopic therapy with dilatation of dominant structure is crucial. The effect of pharmacotherapy is still being discussed and ursodeoxycholic acid could be used. During follow up patients are in the risk of bacterial cholangitis and malignant tumor development (cholangiogenic and colorectal carcinoma mainly). In PSC patients the severe pruritus and recurrent bacterial cholangitis could be an indication for the liver transplantation.

Key words: biliary cholangitis, diagnostics, cholangitis, cholestasis, sclerosing cholangitis, treatment.

Úvod

Cholestáza je definována jako porucha tvorby a vylučování žluči nebo selhání schopnosti organismu dodat do duodena dostačující množství žluči odpovídajícího složení (1). Onemocnění (porucha) tedy může být lokalizováno jak v hepatocytu nebo cholangiocytu, tak i v primárních žlučovodech či vývodných žlučových cestách až po Vaterovu papilu. Hlavní organické složky žluče jsou žlučové lipidy, tj. primární, sekundární a terciární žlučové kyseliny, fosfatidylcholin a neesterifikovaný cholesterol. Žlučové proteiny a pigmenty jsou v menšině a představuje je hlavně konjugovaný bilirubin (1). Z jaterních buněk jsou secernovány pomocí řady specifických transportních proteinů a v kanalikulární žluči se spojují v micely, které umožňují transport cholesterolu, sterolů a vázou žlučové kyseliny na svém povrchu a tím omezují jejich toxicitu. K dalším změnám složení žluče dochází v důsledku sekrece bikarbonátu a směny dalších složek specifickými receptory umožňujícími i obrácený tok ze žluče do krevního řečiště. Hromadění složek žluče v organismu, tedy zejména bilirubinu a žlučových kyselin, se odehrává zejména v játrech, druhotně pak v séru a vede k poruše funkce žlučových cest, jater, CNS a poruše trávení a vstřebávání tuků. Dochází k narušení fyziologické signální funkce žlučových kyselin a absenci jejich detergenčního efektu ve střevě. Vysoké koncentrace žlučových kyselin vedou k aktivaci cholangiocytů a způsobují jejich chronické zánětlivé změny, proliferaci, apoptózu a fibrózu.

Fyziologicky jsou primární žlučové kyseliny, tj. kyselina cholová a chendeoxycolová, syntetizovány z cholesterolu v játrech enzymem CytochromP4507A1-hydroxylázou (CYP7A1), před sekrecí jsou konjugovány s taurinem anebo glycinem a tvoří sole bránící pasivní reabsorpci. V tračníku podstupují dehydroxylaci a dekonjugaci střevní mikroflórou, čímž tvoří sekundární a terciární žlučové sole (deoxycholová, lithocholová a ursodeoxycholová). Ačkoliv existuje i pasivní střevní reabsorpce, drtivá část žlučových kyselin je reabsorbována v terminálním ileu specifickým přenašečem (Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter – ASBT) a portální krví se dostávají zpět do jaterních buněk. Tento děj podléhá řadě zpětnovazebných regulačních mechanismů s cílem omezit dopad cytotoxicity žlučových kyselin. Jejich popis přesahuje rámec našeho sdělení. Hlavní negativní zpětnou vazbu cestou FGF 19 (fibroblast growth factor) zprostředkuje farnesoid X nukleární receptor (FXR) spouštějící kaskádu omezující transkripci CYP7A1 i ASBT, receptory ovlivňující jejich sekreci, reabsorpci z portální krve do hepatocytu a zvyšují funkci pump exportujících žlučové kyseliny. Další ochranné děje vyvažující toxický dopad cholestázy jsou zejména tzv. bikarbonátový deštník a cholehepatální shunting a signální cesty tlumící zánětlivou odpověď. Takto dochází ke změně pH a ionizaci žlučových kyselin, což snižuje jejich schopnost difuze a toxicitu. Změny zkratující krve mezi hepatocyty a cholangiocyty peridukturními kapilárními pleteněmi

zlepšují tok žluče a ochrannou bikarbonátovou cholerézu. Vazba žlučových kyselin na řadu nukleárních a membránových receptorů mění zánětlivé kaskády, kde zejména FXR, TGR5 a PXR receptory mohou zánětlivou reakci snižovat. Právě na tyto signální cesty a nukleární receptory se upírá pozornost moderní léčby stavů zapříčiněných či spojených s cholestázou.

Z klinického hlediska se však stále zachovává základní dělení etiopatogeneze cholestázy na 4 okruhy, tj. **nezánětlivý typ** (hormonální léčba, hormonální a paraneoplastické změny, totální parenterální výživa), **zánětlivé cholestázy** (virové hepatitidy, sepse, alkoholem navozená zánětlivá reakce), **cholestázy při primárním poškození žlučovodů** (PBC, PSC, syndrom mizejících žlučovodů) a **mechanické cholestázy** (nádory, benigní striktury, zevní útlak žlučovodů, obstrukce konkrementy) (1).

Z hlediska terapeutického postupu je zásadní dělení cholestázy na **intrahepatální** a **extrahepatální typ**.

Základní vyšetření

Diferenciální diagnostika cholestatických stavů je velmi široká (Tab. 1) a vyšetření by mělo probíhat podle určitého algoritmu (Obr. 1) (2).

Tab 1. Základní diferenciální diagnostika cholestatických stavů (2, 44)

Alkoholová a nealkoholová steatohepatitida
Benigní infiltrativní postižení jater (amyloidóza, sarkoidóza)
Polékové postižení (DILI)
Genetické vady (BRIC 1–3, PFIC 1–3, ICP, erytrocytická protoporfyrie)
Maligní infiltrace
Nodulární regenerativní hyperplazie
Paraneoplastická cholestáza (lymfom, karcinom ledviny)
Sepse
Totální parenterální nutrice
Vaskulární choroby jater (Buddův-Chiariho syndrom, syndrom sinusoidální obstrukce kongestivní jaterní léze)
Virová hepatitida
Cholangiocelulární/biliární cholestáza
Primární biliární cholangitida
Primární sklerozující cholangitida
IgG4 asociovaná cholangitida
Sekundární sklerozující cholangitida
Cystická fibróza
Polékové postižení (DILI)
Malformace dukturní ploténky (von Meyenburgův komplex, Caroliho syndrom, kongenitální jaterní fibróza)
Graft versus Host Disease
Idiopatická duktopenie
Histiocytóza z Langerhansových bb.
<i>DILI – drug induced liver injury, polékové postižení jater, BRIC – benigní rekurentní intrahepatální cholestáza, PFIC – progresivní familiární intrahepatální cholestáza, ICP – intrahepatální cholestáza těhotných</i>

Vzhledem k vysokému výskytu polékového postižení v západních zemích je v rámci diferenciální diagnostiky na prvním místě farmakologická anamnéza. Cílíme zejména na hormonální léčbu, NSAID, betalaktamová a makrolidová antibiotika (ATB), metyldopu, chlorpromazin, izoniazid, LMWH a některá antikonvulziva, hypolipidemika a antidiabetika (Tab. 2).

Primární biliární cholangitida (PBC) a primární sklerozující cholangitida (PSC) patří v dospělosti k nejčastějším chorobám vedoucím k chronické progresivní cholestáze s rizikem rozvoje jaterní cirhózy s potřebou jaterní transplantace. Vzhledem k imunně podmíněné etiologii obou onemocnění (PBC, PSC) u osob s cholestázou v osobní i rodinné anamnéze pátráme tedy kromě metabolických poruch též po chorobách autoimunitních (Hashimotova tyreoiditida, IBD, celiakie, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, systémová skleróza). Obzvláště asociace s IBD je u nemocných s PSC velmi silná a typická.

V klinickém obraze se nejčastěji setkáváme s pruritem a zejména v případech PBC s progredující, někdy velmi výraznou únavou. V menším procentu se objevují bolesti v pravém podžebří. U nemocných s PSC může být pruritem prvním projevem akutní bakteriální cholangitida. Velká část nemocných je ale v době diagnózy asymptomatická a k diagnóze vede zjištění abnormálních laboratorních parametrů často indikovaných z jiných důvodů.

Při fyzikálním vyšetření pátráme po přítomnosti xantalasmat, exkoriací spojených s pruritem nebo známkách již pokročilého jaterního onemocnění (hepatomegalie, splenomegalie, ikterus) a portální hypertenze (palmární erytém, pavoučkovité névy, hyperdynamická cirkulace, ascites). V časných stádiích onemocnění však fyzikální nálezy bývají u obou onemocnění zcela normální. Kromě zmíněného pruritu jsou obě onemocnění velmi často asociována i s poruchou kostního metabolismu, kam po stanovení diagnózy musíme cílit další vyšetření.

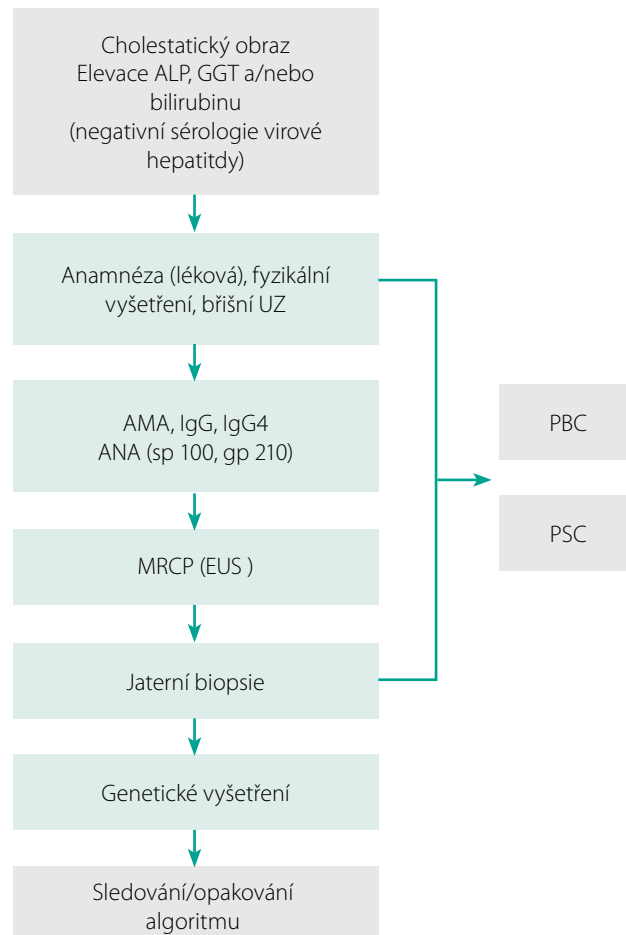
Typickým nálezem při základním laboratorním vyšetření je u obou chorob přítomnost různého stupně cholestázy. Hlavním znakem je zvýšení sérové aktivity alkalické fosfatázy (ALP). Při posuzování nálezu je ale nutné mít na paměti možnost elevace hodnot ALP způsobenou zvýšením střevní, kostní či placentární frakce. Hodnoty jsou tedy zcela fyziologicky zvýšené v těhotenství a bývají vyšší i u dětí v období růstu. Zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT) obvykle elevaci ALP doprovází. U dětí je specifitější. Hodnoty aktivit aminotransferáz (ALT, AST) nemusí být zvýšeny. Při jejich elevaci musíme vždy myslet i na možnost překryvného syndromu s autoimunitní hepatitidou, který se může vyskytovat u PBC i PSC. Zvýšení bilirubinu se přidává až v pokročilejších stádiích onemocnění, kdy často nalézáme i pokles hodnot albuminu, trombocytů a prodloužení protrombinového času. Chronický cholestatický obraz je zpravidla provázen hypercholesterolemií.

V rámci diferenciální diagnostiky vždy provádíme ultrazvukové vyšetření břicha s dopplerovským mapováním k vyloučení extrahepatální obstrukce žlučových cest a vaskulárních onemocnění jater. PBC nemá na ultrazvukovém zobrazení žádný specifický obraz. Pouze ve vyšším procentu nemocných bývá popisována hilová lymfadenopatie benigního charakteru. PSC nemá také jasný specifický obraz. Jen v případech pokročilejšího onemocnění již můžeme zobrazit nespecifické segmentální dilatace intrahepatálních žlučovodů nebo signifikantní zesílení

stěny žlučovodů, obzvláště v průběhu extrahepatálních žlučových cest. Znamky jaterní přestavby a portální hypertenze nalézáme v obou případech až u pokročilého onemocnění. Elastografie jater dokáže přispět k časnějšímu odhalení významné jaterní fibrózy i následnému stagingu onemocnění (2, 3), nikoli přispět k rozlišení etiologie.

Již specifickým vyšetřením, které provádíme v případech nejasné cholestázy ještě před indikací jaterní biopsie, je zobrazení žlučového stromu pomocí magnetické rezonance – MR cholangiografie (MRC) (viz níže).

Obr. 1. Vyšetřovací schéma. Upraveno dle EASL (2)



Tab. 2. Nejčastější příčiny polékové cholestázy dle EASL (2)

Hormonální léčba	Allopurinol
Carbamazepin	Amoxicillin/klavulanová kyselina
Chlorpromazin	Azathioprin
Amoxicillin/klavulanová kyselina	Barbituráty
Trimethoprim-sulfamethoxazol	Captopril
Erytromycin, klarithromycin	Carbamazepin
Nitrofurantoin	Chlorpropamid
Chlorpropamid	Clindamycin
Azathioprin	Phenytoin
Cyclosporin	Sulpiride
Propafenon	Trimethoprim-sulfamethoxazol
Nifedipin	Léčivé byliny
NSAID	
Léčivé byliny	

<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-cholestatic-liver-diseases/report/9>

K určení prognózy u nemocných ve stadiu jaterní cirhózy je stále standardně používána Childova-Pughova klasifikace. Při výpočtu hodnot pro stanovení Childova-Pughova skóre u primárně cholestatických nemocí, jako jsou PBC a PSC, je vhodné používat modifikaci podle Mayo kliniky s hranicemi bilirubinemie < 70 $\mu\text{mol/l}$ pro 1 bod, 70–170 $\mu\text{mol/l}$ pro 2 body a > 170 $\mu\text{mol/l}$ pro 3 body.

Primární biliární cholangitida (PBC)

PBC je chronické autoimunitní jaterní onemocnění vyznačující se cholestázou přítomnou déle než 6 měsíců. Po desetiletí zažitý a používaný název primární biliární cirhóza (PBC) je od roku 2014 v Evropě a 2015 v USA změněn za název primární biliární cholangitida. Zkratka přitom zůstává stejná – PBC. Důvodem této změny byla potenciální stigmatizace nemocných použitím termínu cirhóza i u velké skupiny nemocných, kteří do stadia jaterní cirhózy v době diagnózy dosud nedospěli (2, 4). Navíc je i přesnějším označením, protože hlavním rysem onemocnění je nehnisavá chronická destrující cholangitida.

V současné době nemáme v České republice přesná epidemiologická data o incidenci a prevalenci PBC. V Evropě je incidence udávána 0,3–5,8 nemocných na 100 000 a rok, prevalence pak v širším rozmezí od 1,9 do 40/100 000. V posledních letech má incidence i prevalence rostoucí tendenci (2). Epidemiologické studie potvrzují jasnou dominanci žen, které jsou postiženy ve více než 90 % případů, a to převážně v mladším a středním věku. Začátek choroby po 60. roce je spíše výjimečný. V posledních desetiletích ale dochází k mírnému nárůstu podílu choroby i u mužů (2).

Genetická podstata této choroby nebyla jednoznačně identifikována, ale u řady nemocných lze prokázat antigeny HLA-B8, HLA-DR3 či HLA-DR4, které jsou typické i pro jiná autoimunitní onemocnění.

Etiologie a patofyziologie

Etiologie a patofyziologie není stále dostatečně objasněna. Je ale vysoce pravděpodobné, že v geneticky predisponovaném terénu se uplatňují faktory ze zevního prostředí. Klíčovou roli hraje zejména patologická imunitní reakce převážně T cytotoxických lymfocytů vedoucí k poškození nitrojaterních, převážně interlobulárních a septálních žlučovýchodů. Není zcela jasné, proč je zánětlivý děj primárně selektivně směřován do oblasti interlobulárního ductu. Zřetelný je však autoimunitní charakter

celého patologického procesu se zkříženou reaktivitou autoprotilátek s řadou mikrobiálních i environmentálních antigenů. Aktivované T buňky také produkují cytokiny, které poškozují biliární epitelie i hepatocyty. Velkou úlohu v této reakci hraje řada prozánětlivých cytokinů produkovaných i monocyto-makrofágovým systémem, jako je IL23, IL12, interferon γ a TNF α , které působí přímo nebo aktivují cytotoxické T buňky. Významnou roli v aktivaci zánětlivé kaskády hraje i JAK/Stat a NF κ B signální dráha. Dnes je za jeden z důležitých patofyziologických mechanismů považováno i poškození cholangiocytů s narušením sekrece již zmíněné ochranné vrstvy glykokalix a narušení „bikarbonátového deštníku“ chránícího cholangiocyty před toxickým efektem žlučových kyselin. Jednou z hlavních složek tohoto systému je na Na⁺ nezávislá Cl⁻/HCO₃⁻ pumpa (AE2 – anion exchanger 2). U nemocných s PBC je exprese této pumpy snížena. Důsledkem je pak vyšší toxický efekt hydrofobních žlučových kyselin s možným proapoptotickým působením, další down-regulací AE2 pumpy a indukci tvorby reaktivních kyslíkových radikálů (2).

Současně dochází k aktivaci eozinofilů a žírných buněk. Výsledkem je progresivní granulomatózní zánět vedoucí k duktopenii a zvýšené aktivitě a transformaci hvězdicovitých buněk s následnou fibroprodukcí a rozvojem zvýšeného portálního tlaku. Onemocnění se tak svými rysy řadí též mezi příčiny takzvaného syndromu mizejících žlučovýchodů.

Diagnostika

Základní laboratorní a imunologické vyšetření

Hlavním laboratorním znakem u nemocných s PBC je zvýšení sérové aktivity alkalické fosfatázy (ALP). Nejdůležitějším, vysoce senzitivním a specifickým vyšetřením (senzitivita \geq 90 %, specificita \geq 95 %) při podezření na PBC je stanovení antimitochondriálních protilátek (AMA) (5). Nepřímou imunofluorescencí lze rozlišit 9 typů AMA, pro PBC je charakteristická pozitivita anti-M2 AMA. Tyto protilátky jsou namířeny proti E2 podjednotce pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDC-E2) mitochondrií. Vyskytují se u více než 90 % nemocných s PBC (6). Negativní nález bývá asi u 5 % nemocných s diagnózou PBC. Na druhou stranu izolované zvýšení AMA bez přítomné cholestázy neznamena diagnózu PBC a v určitém procentu jej můžeme nalézt i u zdravých jedinců. V běžné populaci je výskyt AMA uváděn 1/1 000 (2). V případě,

Tab. 3. Skórovací systémy k vyhodnocení odpovědi na léčbu UDCA u nemocných s PBC

Kvalitativní skóre		
Kritéria	Parametry odpovědi	Doba vyhodnocení
Rochester	ALP < 2násobek normy nebo Mayo skóre < 4,5	6 měsíců
Barcelona	Pokles ALP > 40 % nebo k normě	12 měsíců
Paříž I	ALP < 3násobek normy AST < 2násobek normy Bil = norma	12 měsíců
Paříž II	ALP < 1,5násobek normy AST < 1,5násobek normy Bil = norma	12 měsíců
Toronto	ALP \leq 1,67násobek normy	12 a 24 měsíců
Rotterdam	Bil = norma a albumin = norma	12 měsíců
Ehime	pokles GGT > 70 % nebo GGT = norma	6 měsíců
Spojitá (kontinuální) skóre		
UK – PBC	Bil, ALP, AST (nebo ALT) ve 12. měsíci Alb a Plt vstupně	12 měsíců
Global PBC	Věk vstupně	
bil, ALP, alb, Plt ve 12 měsících	12 měsíců	

Bil – bilirubin, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, alb – albumin, Plt – trombocyty, UDCA – ursodeoxycholová kyselina

že máme nemocného s AMA pozitivitou, bez vyjádřené cholestázy, měli bychom ho dále sledovat (2). Riziko rozvoje PBC je v tomto případě uváděno 14–15 % v horizontu 5 let (7).

U části nemocných (30 %) s PBC můžeme prokázat přítomnost i antinukleárních protilátek (ANA). Senzitivita je nízká, ale specifická u podtypů anti sp-100 a anti gp-210 je vysoká (> 95 %) a lze je využít v případech AMA negativity (6, 8). Nespecifickým, ale poměrně častým nálezem je i polyklonální zvýšení IgM protilátek.

Histologie

Pro PBC je v jaterní histologii charakteristický nález nehnisavé cholangiitidy s destrukcí malých interlobulárních a septálních žlučvodů. Zánětlivá, převážně lymfocytární, infiltrace je lokalizována kolem malých žlučvodů a je tvořena převážně T-lymfocyty a menšinou populací B-lymfocytů, makrofágů a eozinofilů. Typický epitelioidní granulom se podaří prokázat v menším procentu případů. V závislosti na stadiu onemocnění je dále přítomna duktopenie, depozice kolagenu až do obrazu cholestatické jaterní cirhózy. V histologii by se měl hodnotit zejména stupeň fibrózy, duktopenie a množství orcein-pozitivních granul (2). Toto hodnocení je v současnosti preferovanější, protože lépe koreluje s prognózou, než dříve používané hodnocení dle Ludwiga a Scheuera (9).

Vzhledem k vysoké specifické antimitochondriálních protilátek je v současné době pro potvrzení diagnózy dostatečné splnění dvou ze 3 kritérií, mezi která patří: cholestatický laboratorní obraz, pozitivita AMA a typický nález v jaterní biopsii. Z tohoto pohledu je dnes jaterní biopsie indikována spíše jen v nejasných případech AMA a ANA negativní PBC nebo při podezření na překryvný syndrom s autoimunitní hepatitidou (AIH) (2, 3).

Prognostické ukazatele a dispenzarizace

PBC je progresivním onemocněním s vysokým rizikem rozvoje jaterní cirhózy, portální hypertenze a všech komplikací s nimi asociovanými.

Prognóza nemocných v době diagnózy je určována na základě demografických parametrů (věk, pohlaví), základních parametrů laboratorních (zejména hodnoty sérového bilirubinu a albuminu) a pokročilosti jaterního onemocnění (histologické vyšetření a/nebo neinvazivní metody stanovení stupně jaterní fibrózy) (2, 3, 10). AMA protilátky se na vlastní etiopatogenezi nepodílejí, a proto výše jejich hladiny není ukazatelem tíže onemocnění či odpovědi k léčbě.

Ke kalkulaci odhadu rizika je používáno Mayo risk skóre (MRS), které je dále spolu s MELD skóre používáno i v rozhodování o indikaci k transplantaci jater (2, 11). Pro výpočet obou skóre jsou standardně používány webové kalkulátory (www.mayoclinic.org). I provedení jaterní elastografie dokáže přispět k určení stadia onemocnění. V případě nálezu hodnot nad 9,6 kPa (při tranzientní elastografii – TE) považujeme onemocnění za pokročilé (2).

Důležitým prognostickým ukazatelem v průběhu léčby je odpověď na terapii UDCA. Na základě vývoje základních laboratorních parametrů se u léčených nemocných, nejčastěji po 12 měsících, provádí stanovení odpovědi na léčbu (Tab. 3). Tato odpověď je podle řady retrospektivních a prospektivních dat vysoce validním ukazatelem míry rizika další progresse onemocnění (12–23).

Všichni nemocní mají být dispenzarizováni. U nemocných ve stadiu jaterní cirhózy je indikováno standardní sledování jako u ostatních nemocných s jaterní cirhózou jiné etiologie, a to jak ultrazvukové screeningové kontroly k vyhledávání hepatocelulárního karcinomu, tak i pravidelné gastroscopické kontroly k zjištění klinicky významné portální hypertenze podle daných doporučení (2). Nemocné bez jaterní cirhózy v závislosti na výše uvedených rizikových faktorech sledujeme obvykle v intervalech 6 měsíců. Vždy monitorujeme základní laboratorní ukazatele pokročilosti a aktivity choroby (sérový bilirubin, ALP, AST, albumin, trombocyty) (2). Dle možností je vhodné k časné diagnostice progresse onemocnění v ročních intervalech provádět jaterní elastografii. Názory na provádění dispenzárních ultrazvukových kontrol u nemocných v pokročilejším stadiu bez cirhózy nejsou jednoznačné. U nemocných s pokročilejším onemocněním (tuhost jater vyšetřená pomocí TE \geq 9,6 kPa nebo III. stadium dle jaterní histologie) a přítomnosti rizikových faktorů provádíme UZ sledování obvykle jednou za 6–12 měsíců (3).

Léčba PBC

Z pohledu testování a hodnocení výsledků léčby v randomizovaných studiích je u PBC problematická pomalá progresse onemocnění a povětšinou velký rozdíl v pokročilosti choroby u jednotlivých nemocných v době diagnózy. V řadě studií proto není adekvátně hodnocena doba přežívání nebo doba do potřeby transplantace jater. Hodnoceny jsou převážně již dříve verifikované a obecně přijímané, jak laboratorní, neinvazivní, tak histologické ukazatele rizika progresse (ALP, bilirubin, albumin, výsledky hodnocení tuhosti jater pomocí jaterní elastografie, stupeň jaterní fibrózy) (12, 14–21).

Léčba 1. linie

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA)

Ursodeoxycholová kyselina je dnes jednoznačně léčbou první volby u všech nemocných s PBC. UDCA je u člověka terciální žlučovou kyselinou a v lidské žluči je obsažena v 1–3 %. Jedná se o 7 β -epimer chenodeoxycholové kyseliny (CDCA). Je hydrofilnější než její strukturní analog. Jak naznačuje její název, UDCA je primární žlučovou kyselinou medvědů (Ursidae). Z jejich žluče byla v minulosti také získávána. V evropské medicíně se objevuje jako chemicky částečně syntetizovaná molekula od 70. let minulého století. První prospektivní randomizovaná studie s UDCA u nemocných s PBC byla publikována v roce 1989 (24).

Efekt UDCA je velmi široký a všechny úrovně, na kterých UDCA působí, nejsou dosud rozpoznány. V experimentu byl prokázán efekt UDCA na snížení reabsorbce hydrofobních žlučových kyselin v terminálním ileu (kompetice), zvýšení pólu hydrofilních žlučových kyselin ve žluči, stabilizaci membrán i imunomodulační efekty. V hepatocytu zvyšuje expresi BSEP (bile salt export pump), snižuje permeabilitu mitochondriální membrány a má efekt antiapoptotický (25). Na úrovni cholangiocyту zvyšuje expresi AE2, cholerézu a tím sekreci HCO₃ a ochranu cholangiocyту s antiapoptotickým a protizánětlivým efektem. V klinické praxi byl efekt UDCA na průběh PBC pozitivně testován v různých dávkách (5–25 mg/kg/den) a jako optimální se jeví podávání 13–15 mg/kg/den. Bylo prokázáno zpomalení progresse onemocnění do významné fib-

rózy nebo cirhózy a udržení časného stadia (26). Tři velké prospektivní randomizované studie (548 pacientů) u nemocných se středně až více pokročilým onemocněním prokázaly u léčených nemocných snížení potřeby transplantace jater a letality v porovnání s placebem o 1/3 (2, 27, 28). Následná metaanalýza více než 1 000 nemocných ze sedmi RCT z roku 2006 tyto výsledky potvrdila a navíc ukázala větší profit u nemocných s nižším stadiem jaterní fibrózy (stadium I a II) (29).

Nejvýznamnější data podporující indikaci UDCA pochází z retrospektivní analýzy Global PBC study group z roku 2014 (4 845 nemocných), kdy v horizontu 5, 10 a 15 let v porovnání s neléčenou skupinou opět ukázala signifikantní rozdíl (90 vs. 78 %, 66 vs. 79 % a 59 vs. 32 %) v prodloužení doby do transplantace i přežívání (23, 30).

Obecně platí, že léčba UDCA je velmi bezpečná. V některých případech byl popsán vzestup hmotnosti, dyspeptické potíže a průjmy. Procento nemocných, u kterých je však nutno léčbu pro nežádoucí účinky přerušit, je ale malé (3–20 %) (31).

Za validní ukazatele adekvátní odpovědi na léčbu jsou dnes považovány základní laboratorní hodnoty, zejména aktivita alkalické fosfatázy a koncentrace sérového bilirubinu. Podle některých kritérií i aktivita AST, koncentrace sérového albuminu a hodnoty trombocytů (Tab. 3). Do budoucna se jako perspektivní jeví i neinvazivní metody vyšetřování jaterní fibrózy (32). Ne všichni nemocní bohužel na terapii UDCA odpoví adekvátním poklesem nebo normalizací těchto laboratorních hodnot. Hůře odpovídají nemocní mladší 45 let, muži a nemocní v pokročilejším stadiu jaterního onemocnění s vyšší hodnotou bilirubinu. V histologickém nálezu je negativním prediktivním ukazatelem pokročilejší stadium jaterní fibrózy, vyšší stupeň lymfocytárního periportálního infiltrátu a duktopenie. Počet nemocných, kteří na léčbu neodpoví, je uváděn v poměrně širokém rozmezí (5–25 %).

V poledních 10 letech vzniklo několik skórovacích prediktivních systémů založených především na laboratorních datech pro vyhodnocení odpovědi či ne-odpovědi na léčbu (Tab. 3). V současnosti je zřejmé, že u nemocných v časném stadiu jaterní choroby s dobrou odpovědí na léčbu hodnocenou dle poklesu základních laboratorních parametrů (ALP < 1,5násobek normy, normální sérový bilirubin) se přežívání blíží obecné srovnatelné populaci (2). U nemocných s pokročilejším stadiem onemocnění v době diagnózy a dobrou odpovědí na léčbu UDCA tato léčba prodlužuje přežívání a snižuje potřebu transplantace jater (33). Naopak ve skupině bez adekvátní odpovědi (pokles ALP a bilirubinu) je přežívání signifikantně kratší.

Pro tuto podskupinu nemocných se stále hledá adekvátní léčba. V současné době se jako potenciálně nejvíce slibné léky pro druhou linii terapie jeví kyselina obeticholová a bezafibrát.

Léčba 2. linie

Obeticholová kyselina (OCA)

Obeticholová kyselina je derivátem chenodeoxycholové kyseliny. Na rozdíl od UDCA má však afinitu k FXR receptoru, kde působí jako agonista. Tento receptor hraje zásadní roli v řízení metabolismu žlučových kyselin i v celé řadě dalších metabolických procesů. Aktivace nukleárního FXR receptoru v enterocytech terminálního ilea vede k produkci FGF-

19, který zpětnově snižuje aktivitu cholesterol-7 α -hydroxylázy redukuje syntézu žlučových kyselin v játrech. Působí i jako růstový faktor cholangiocyty a hepatocyty. Naopak při snížené aktivitě FXR je popisována zvýšená exprese ASBT (apical sodium bile acid transporter), která vede ke zvýšené reabsorpci žlučových kyselin s možným vlivem na apoptózu hepatocyty. Aktivace FXR receptoru je spojena i s řadou metabolických účinků, jako jsou snížení jaterní glukoneogeneze, zvýšení β -oxidace mastných kyselin, zlepšení periferní inzulínové senzitivity a protizánětlivé účinky.

U nemocných s PBC, kteří neodpověděli adekvátně na terapii UDCA podle Torontských kritérií (ALP > 1,67 ULN a/nebo nadhraniční koncentrace sérového bilirubinu do 2násobku normy), byl prospektivně prokázán signifikantní pokles ALP a bilirubinu kombinovanou léčbou UDCA a OCA (34). Na základě těchto dat byla OCA jako inovativní lék nejprve FDA a dále Evropskou lékovou agenturou (EMA) podmíněčně v kombinační léčbě s UDCA schválena jako možná terapie u nemocných s nedostatečnou odpovědí na terapii UDCA. Pozitivní efekt na hlavní laboratorní ukazatele cholestázy byl potvrzen přitom i v monoterapii (35). V současné době EASL navrhuje zvážit podání OCA jako léčbu 2. linie u nemocných s neadekvátní odpovědí na dvanáctiměsíční léčbu UDCA (ALP > 1,67 \times ULN a/nebo zvýšená sérová koncentrace celkového sérového bilirubinu do 2násobku normy) nebo u nemocných, kteří nemohou UDCA užívat pro intoleranci nebo hypersenzitivitu. Uvedená horní hranice bilirubinu přitom tvoří bezpečnostní bariéru. Dosud totiž nejsou dostupná data o efektu a bezpečnosti léčby u nemocných v pokročilejších stadiích jaterního onemocnění (jaterní cirhóza ve stadiu B nebo C dle Childa a Pugh). Při hodnocení sérových koncentrací bilirubinu je třeba též zvažovat, zda se nejedná o jedince se současným Gilbertovým syndromem (5–7 % populace). Nejvýznamnějším rizikem při terapii OCA se v současnosti jeví spolu se zhoršením pruritu i riziko dekompenzace jaterní choroby u nemocných v pokročilejším stadiu onemocnění (2). Případná terapie musí proto probíhat za bedlivého sledování dle daných poručení (2, 3). Pozitivní odpověď na léčbu lze ze známých dat lze očekávat u 40–50 % nemocných (34, 35).

V České Republice je OCA registrována od roku 2019. Nezdopovězená je otázka nákladové efektivity této terapie. Nákladová studie byla zatím provedena pouze v USA (36).

Fibráty

Fibráty jsou léky užívané běžně v terapii dyslipidemií. Jejich účinek je dán agonistickým působením na PPAR α receptorech, které se uplatňují nejen v metabolických pochodech, ale i na úrovni reakcí monocyto-makrofágového systému i metabolismu samotného hepatocytu a cholangiocytu. Nepřímo ovlivňují i produkci žlučových kyselin (2). Z tohoto důvodu je tato léková skupina v posledních letech testována jako možná terapie PBC. V menších studiích přidání bezafibrátu (400 mg/den) v kombinaci s UDCA v porovnání s placebem vedlo k normalizaci ALP, bylo popsáno zlepšení pruritu (37) i trend k lepšímu přežívání (38). Celková biochemická odpověď u předchozích nonrespondentů byla uváděna v 69 % (39).

Nejvýznamnější data přinesla prospektivní randomizovaná studie (BEZURSO) ukončena v roce 2017, která sledovala efekt bezafibrátu

URSOSAN® FORTE

500 mg potahované tablety
ursodeoxycholová kyselina



**Vyšší síla 500 mg
kyseliny ursodeoxycholové
přináší zlepšení compliance pacientů.**

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety**. **Složení:** Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 500 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Disoluce cholesterolových žlučových kamenů při současně zachované funkci žlučníku. Žlučové kameny se na RTG nesmějí zobrazovat jako stíny a jejich průměr nemá přesahovat 15 mm. Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy za předpokladu nepřítomnosti dekompenzované cirhózy jater. Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí od 6 let do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. **Disoluce cholesterolových žlučových kamenů:** 10 mg/kg/den pravidelně večer před spaním, obvykle 6 až 24 měsíců. **Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy:** 14 ± 2 mg/kg/den. Během prvních třech měsíců se tablety užívají ve třech denních dávkách, po zlepšení hodnot jaterních testů se může denní dávka užívat jednou denně, večer, neomezeně dlouhou dobu. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do méně než 18 let:** 20–30 mg/kg/den ve 2–3 dávkách. Tablety se polykají celé a nerozkousané. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na žlučové kyseliny a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce žlučových cest; kalcifikované žlučové kameny; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atérií bez zajištění dobrého průtoku žluči. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbříšku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1× za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 11. 1. 2019. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte 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.

PRO.MED.CS Praha a.s.

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

www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

v dávce 400 mg/den v kombinaci s UDCA. Výsledky ukázaly normalizaci aktivity ALP u 67 % léčených nemocných spolu se signifikantní redukcí únavy, pruritu i částečný pokles neinvazivních parametrů jaterní fibrózy (40). U léčených nemocných nebyl přitom zaznamenán zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků. Výsledky této studie nebyly doposud sice zohledněny v mezinárodních doporučeních, ale bezafibrát je jistě dalším slibným lékem pro nemocné bez adekvátní odpovědi na terapii UDCA. Z pohledu potenciální léčby fibráty je třeba velké pozornosti na současné podávání NSAID vedoucí k výrazně vyššímu riziku nežádoucích účinků, zejména jaterního a renálního poškození (2).

Budesonid

Budesonid je syntetický kortikosteroid s vysokým first-pass metabolismem v játrech a nízkými systémovými nežádoucími účinky. Pozitivní efekt systémových kortikoidů kromě overlap syndromu PBC s AIH na průběh onemocnění nebyl dosud dokumentován. V případě budesonidu je však známo, kromě jeho protizánětlivých účinků, i jeho synergické působení s UDCA na expresi AE2, jako jednoho z protektivních faktorů cholangiocyту (41).

Jeho efekt byl dosud zkoušen v několika menších studiích se slibným efektem (42, 43). Větší prospektivní studie ale zatím chybí.

U ostatních preparátů, které byly zkoušeny, se efekt na zpomalení progresu PBC neprokázal (azathioprin, methotrexát, D-penicilamin, kolchicin).

Transplantace jater

Indikace k transplantaci jater se u nemocných s PBC řídí stejnými pravidly jako u nemocných s jaterní cirhózou na podkladě jiné etiologie. Pokročilost jaterního onemocnění se pro potřeby transplantace vyjadřuje jak pomocí zmíněného modifikovaného Childova-Pughova skóre, tak pomocí MELD skóre. U nemocných s PBC navíc provádíme kalkulaci Mayo risk skóre a zohledňujeme odpověď na terapii UDCA pomocí již zmíněných skórovacích systémů, kdy využíváme zejména PBC Global score.

Primární sklerozující cholangitida (PSC)

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je další ze skupiny chronických progresivních zánětlivých autoimunitně podmíněných cholestatických jaterních chorob. Hlavním rysem tohoto onemocnění jsou zánětlivé a následně fibrózní a stenotické změny intrahepatálních a extrahepatálních žlučovodů. S progresí cholestázy v konečném důsledku opět vzniká jaterní cirhóza s rozvojem portální hypertenze a všech jejích komplikací. Již zmíněným typickým rysem je silná asociace onemocnění s idiopatickým střevním zánětem. 60–75 % nemocných má IBD kolitidu (44, 45). V průběhu onemocnění jsou pacienti s PSC ohroženi rozvojem sekundární bakteriální cholangitidy. Významné je vysoké riziko vzniku cholangiogenního karcinomu i dalších malignit, zejména karcinomu žlučníku, pankreatu a u nemocných s asociovanou PSC-IBD kolitidou i karcinomem tračníku a rekta.

Incidence PSC se v Evropě udává 0–1,3/10 000/rok, prevalence pak v širším rozmezí od 1 do 16,2/10 000 (46). Největší výskyt onemocnění je popisován v severovýchodních zemích Evropy a naopak výrazně nižší

v Asii. Nejčastěji je onemocnění diagnostikováno ve věku 30–40 let. Epidemiologická data potvrzují větší výskyt u mužů (60–75 %) (44–46).

Medián dožití bez potřeby transplantace je uváděn v rozmezí 10–21 let (47, 48). Mírnější průběh mívají nemocní s postižením pouze malých nitrojaterních žlučovodů (small-duct PSC), nemocní se začátkem onemocnění v mladším věku a ženy (49).

Etiologie a patofyziologie

Etiologie a patofyziologie PSC není dosud objasněna. Podle současné teorie rozvoje imunopatologického děje hraje na jedné straně opět významnou úlohu genetická dispozice (asociace s HLA komplexem, HLA-B8, HLA-DR3) a na straně druhé vlivy zevního prostředí s dosud nejasně definovanými spouštěcími faktory. Z vlivů zevního prostředí je zmiňován vliv výživy, životního prostředí a životního stylu. V posledních letech narůstá množství informací o možném vlivu střevní mikroflóry, jejího složení (snížená bakteriální diverzita, změna složení) a vlivu zvýšené střevní propustnosti na spuštění imunopatologického děje (50). Významnou úlohu zřejmě hraje i aberantní exprese adhezních molekul v játrech a abnormální migrace střevních lymfocytů, stejně tak jako zvýšená aktivita T buněk proti mikrobiálním antigenům (51, 52). Za významný a potenciálně farmakologicky ovlivnitelný se uvádí také na jedné straně cytotoxický efekt žlučových kyselin a protektivní mechanismy cholangiocytů na straně druhé, včetně narušení sekrece ochranné vrstvy glykokalixu a „bikarbonátového deštníku“. Významnou roli hraje signální cesta ovlivňující funkce cholangiocyту cestou TGR5 receptoru a produkce glykokalixu stabilizujícího enzymu fucosyltransferázy 2 (FUT2) (52).

Diagnostika

Základní laboratorní a imunologické vyšetření

Hlavním znakem je u PSC opět zvýšení sérových hodnot alkalické fosfatázy (ALP). PSC se liší od PBC ale nemá žádný patognomonický

Tab. 4. Příčiny sekundární sklerozující cholangitidy a stavy, které mohou MRCP/ERCP nálezem PSC napodobovat (45)

Infekce	Bakteriální/parazitární cholangitida
Imunodeficitní stavy	Vrozené imunodeficity HIV
Mechanické/toxické	Cholelithiáza Pooperační striktury Chemoterapie
Ischemické	Vaskulární trauma Kritické stavy PNH
Pankreatobiliární onemocnění	Cystická fibróza Chronická pankreatitida ABCB4
Systémové choroby	IgG4 Hypereozinofilní syndrom Sarkoidóza GvHD
Další	Systémová mastocytóza Histiocytóza z Langerhansových buněk Caroliho choroba Amyloidóza Kongenitální jaterní fibróza Hodkinova choroba Rejckeho štěpu

PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie, HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

imunologický laboratorní test. Nejčastějším nálezem bývá pozitivita atypických perinukleárních antineutrofilních protilátek (p-ANCA), které nalézáme u 26–93 % nemocných. Nejsou však specifické pouze pro diagnózu PSC a nemají též prognostickou hodnotu. Častý je též průkaz ANA (8–77 %) i anti-SMA (0–83 %) (53).

Asi u 10 % nemocných můžeme též nalézt zvýšené hodnoty IgG4, které jsou jinak specifické pro cholangitidu asociovanou s IgG4 chorobou (54). Diferenciální diagnostika PSC a IgG4 cholangitidy bývá přitom někdy poměrně obtížná. U IgG4 cholangitidy nalézáme zvýšení IgG4 > 2,8 g/l. Zvýšení v šedé zóně od 1,4 do 2,8 g/l je nedignostické a vyžaduje další vyšetření (55). Dalším pomocným ukazatelem pro IgG4 chorobu může být poměr IgG4 a IgG1 > 0,24 (56). V diferenciální diagnostice IgG4 cholangitidy pomáhá i průkaz postižení dalších orgánů (slinné žlázy, pankreas, ledviny), histologický nález s průkazem IgG4 pozitivních plazmatických buněk a odpověď na léčbu kortikoidy (HISORt kritéria) (57).

Protilátky proti glykoproteinu 2 ve třídě IgA (anti GP2 IgA), které jsou spojeny s těžším průběhem Crohnovy choroby, jsou v poměrně vysokém procentu (46–72 %) nalézány i u nemocných s PSC. Některé práce je dávají do souvislosti s postižením velkých žlučových a rizikem rozvoje cholangiogenního karcinomu. V případě potvrzení těchto dat by mohly sloužit jako nový ukazatel rizika (58).

V posledních letech je u nemocných s PSC popisován i průkaz protilátek proti žlučovému epitelu (BEC-Ab, Biliary Epithelial Cells). Tyto protilátky ve třídě IgA, by mohly mít též prognostický význam a některá data ukazují, že se uplatňují i v rámci imunopatologického děje (53).

Zobrazovací vyšetření

Za hlavní diagnostickou metodu je v současné době považováno zobrazení žlučového stromu pomocí magnetické rezonance – MR cholangiografie (MRC) (Obr. 2a). Při tomto vyšetření nalézáme typický obraz segmentálních stenóz žlučových a v závislosti na typu a stadiu onemocnění i více nebo méně výraznou suprastenotickou dilatací.

Endoskopická retrográdní cholangiografie (ERCP) se provádí dle současných doporučení (EASL/ESGE) jako primárně diagnostické vyšetření jen v případě, že MRCP a jaterní biopsie jsou z nějakého důvodu kontraindikovány a trvá klinické podezření na PSC (45) (Obr. 2 b).

Histologie

Vzhledem ke specifickému nálezu na zobrazovacích vyšetřeních je histologické vyšetření jaterní biopsie indikováno opět spíše jen v případech podezření na překryvný syndrom s autoimunitní hepatitidou nebo formu s postižením pouze malých nitrojaterních žlučových (small duct PSC), kdy je nález na MRCP nebo ERCP normální. I histologický nález nemusí být ale jednoznačný. Primární sklerozující cholangitida má totiž v parenchymu jater značně fokální distribuci. U některých nemocných jsou zánětlivé změny soustředěny v okolí velkých žlučových v hilu a patolog ve standardní biopsii patří jen sekundární nespecifické projevy cholestázy. Typickým histologickým rysem pro PSC je periduktální fibróza s cibulovitým vrstvením pojivové tkáně, dále jsou přítomny zánětlivé změny a edém. Žlučovody atrofují a postupně se jizví. Stupeň postižení lze z hlediska pokročilosti klasifikovat do 4 stupňů, podobně

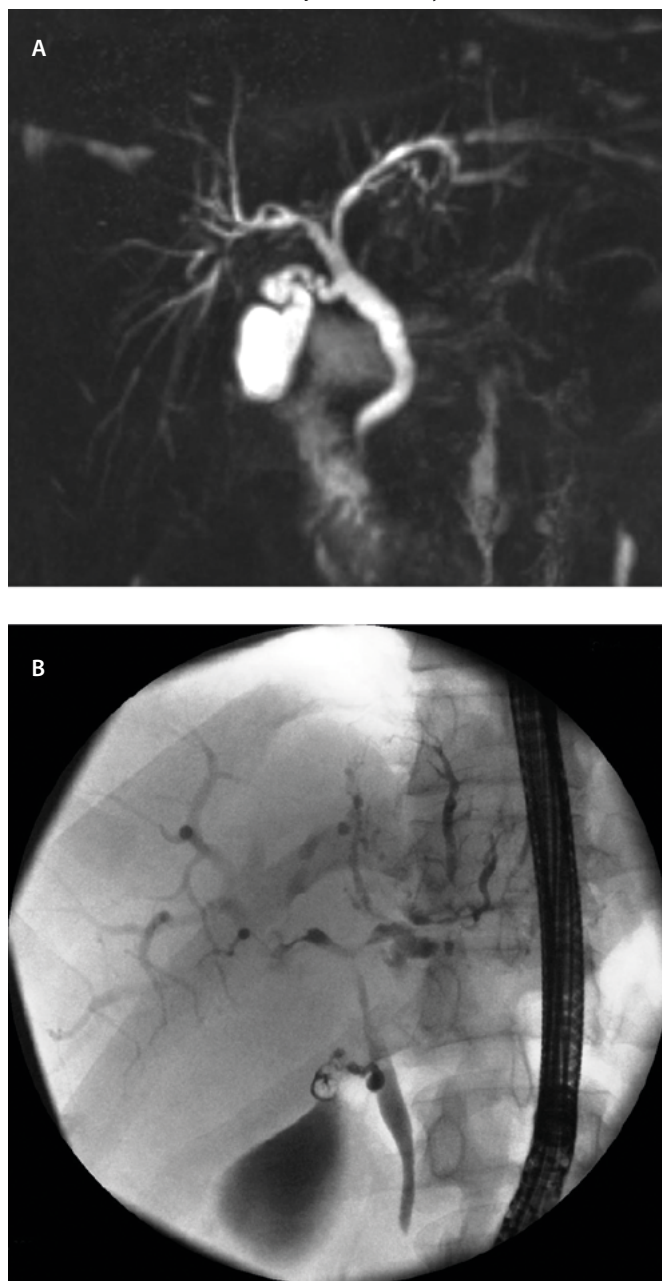
jako u PBC. V diferenciální diagnostice je histologické vyšetření též důležité k odlišení IgG4 choroby, pro kterou je typické vysoké zastoupení IgG4 pozitivních plazmatických buněk.

Diferenciální diagnostika PSC

Diferenciální diagnostika zahrnuje zejména IgG4 chorobu, cholangiogenní karcinom a všechny stavy vedoucí k sekundární sklerozující cholangitidě, zejména obtížnou choledocholitiázu a hepatikolitiázu a chirurgické zákroky na žlučových cestách. MRCP/ERCP obraz podobný až shodný s primární sklerozující cholangitidou je znám u cholangiopatie u AIDS, parazitárních postižení žlučových, imunosuprimovaných pacientů, po intraarteriální chemoterapii jater a u ischemických lézí, např. po transplantaci (Tab. 4).

U mladších nemocných musíme myslet i na vrozené anomálie žlučového stromu. U dětí a adolescentů je klinický obraz primární sklerozující cholangitidy navíc velmi podobný autoimunitní hepatitidě nebo

Obr. 2. Chronické cholestatické jaterní choroby



může jít až o překryvný syndrom se známkami jak hepatocelulárního, tak cholestatického postižení.

Charakteristika MRCP/ERCP nálezu bývá vodítkem pouze částečným (Tab. 5) a spektrum nutných vyšetření k vyloučení jiné etiologie je dále velmi široké.

Určení prognózy onemocnění

Nemocní s PSC tvoří značně heterogenní skupinu s různým průběhem onemocnění a rozdílnou prognózou. Mírnější průběh mívají zejména nemocní s postižením pouze malých nitrojaterních žlučovodů (small duct PSC), nemocní se začátkem onemocnění v mladším věku a ženy (59–61) (Tab. 6). Lepší průběh onemocnění je popisován i u nemocných s poklesem ALP v průběhu choroby nebo v souvislosti s terapií ursodeoxycholovou kyselinou. Tato asociace není ale zdaleka tak silně dokladována jako u nemocných s PBC (62–65).

K určení prognózy v pokročilejších stadiích onemocnění je standardně používána Childova-Pughova klasifikace v modifikaci podle Mayo kliniky (viz výše).

Novější Mayo risk skóre (MRS) může mít lepší prognostický přínos v případech méně pokročilého onemocnění. Je vhodné ke stanovení prognózy v době diagnózy i v dalším průběhu sledování nemocného (66). Výpočet je možný na řadě webových kalkulačů (<http://www.psc-literature.org/mrscalc.htm>)

Léčba

V současné době není pro farmakoterapii PSC jednoznačné doporučení, i když UDCA je stále jedním z hlavních léků chronických jaterních onemocnění s cholestázou.

Obtížné je hodnocení efektu terapie. Na rozdíl od PBC, u které existují jednoznačná data prokazující korelaci mezi hladinou ALP a sérového bilirubinu a jejich poklesem při terapii UDCA a prognózou nemocného, u PSC jasný sérový ukazatel zatím nemáme. I u PSC sice existují práce ukazující pokles ALP jako jeden z ukazatelů prognózy, pro jednoznačné doporučení ale nejsou tato data zatím dostatečně silná (62–65). Hodnocení nálezů při zobrazovacích vyšetřeních MRCP/ERCP je v prospektivních studiích také poměrně obtížné.

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) je v současné době lékem volby u řady cholestatických jaterních onemocnění, zejména u nemocných s primární biliární cholangitidou (PBC) (2, 3). Pro svůj léčebný potenciál u cholestatických stavů byla dlouhá léta užívána i v terapii PSC. Její místo v terapii PSC je ale v současné době stále kontroverzní, což se odráží i v doporučeních jednotlivých hepatologických a endoskopických společností. U nemocných s PSC byla UDCA v minulosti zkoušena v různém dávkování.

Významný zlom v pohledu na užití UDCA přinesla data ze studie Lindora prokazující negativní efekt léčby vysoko dávkovanou UDCA (> 28 mg/kg/den) (67, 68). Léčba vysokou dávkou byla spojena s vyšším rizikem dekompenzace jaterního onemocnění, vyšší potřebou transplantace i úmrtností. Signifikantně negativní efekt byl sice zaznamenán pouze u nemocných s nízkým stupněm pokročilosti podle histologie nebo normální hladinou celkového sérového bilirubinu (68), ale významně ovlivnil následná doporučení.

Na základě těchto výsledků Americká asociace pro studium jater (AASLD) léčbu UDCA u nemocných s PSC nedoporučuje (69).

Na druhou stranu existují data prokazující pozitivní efekt UDCA v nižším a středním dávkování. Metaanalýza studií s nižším dávkováním (13–15 mg/kg/den) ukazuje zlepšení biochemických parametrů a analýza prací se střední dávkou (13–17 mg/kg/den) zlepšení jak biochemického tak histologického nálezu (70, 71).

Na rozdíl od PBC, kde je jasně dokumentovaná korelace poklesu ALP s terapií UDCA a lepšího přežívání, u nemocných s PSC nejsou tato data zcela jednoznačná. Některé studie tento vztah ale ukazují (62, 63, 65, 72). Z tohoto pohledu je pak zajímavá menší práce dokumentující naopak negativní vliv ukončení dlouhodobé terapie UDCA u dosud léčených nemocných s významným zhoršením laboratorního nálezu, vzestupem Mayo Risk Skóre a zhoršením kvality života dané zejména zhoršením pruritu (73).

Americká kolej gastroenterologů nyní stejně jako AASLD nedoporučuje podávat vysoké dávky UDCA, ale podání střední dávky považuje za možné se sledováním efektu na hladiny ALP. Evropská asociace v tomto duchu jasné doporučení nedává a považuje otázku stále za otevřenou (45, 74).

Obecně lze říci, že studie jsou zatíženy značnou heterogenitou vyplývající z charakteru onemocnění a u nemocných s méně pokročilou formou lze očekávat zpomalení progresu, naopak u nemocných s již vyvinutou cirhózou je těžko očekávat jednoznačné zlepšení. Vhodná je patrně indikace i u nemocných u kterých je přítomna současná cholelitiáza.

UDCA byla též zkoušena v kombinaci s dalšími léky, a to systémovými kortikoidy, budesonidem, azathioprinem, methotrexátem, cyklosporinem, takrolimem, D-penicilaminem, kolchicinem a pentoxifylinem bez jasně prokázaného pozitivního efektu (44).

Endoskopická léčba

Z diagnostiky je v současné době ERCP vytlačeno neinvazivním MRCP. V terapii PSC má ale své dominantní místo. ERCP je indikováno, pokud

Tab. 5. Charakteristiky cholangiografických nálezů u jednotlivých cholangiopatií (45)

Diagnóza	Hlavní charakteristiky
PSC	multifokální intra i extrahepatální stenózy, dilatace (obraz růžence), až obraz redukce biliárního stromu
Ascendentní cholangitida	mnohočetné intrahepatální stenózy, hepatikolitiáza, tvorba abscesů
Ischemická cholangitida	stenózy proximálních větví, tvorba biliomů, abscesů
AIDS	stenózy distální části choledochu, papilitida, akalkulózní cholecystitida
Kaustické postižení	intrahepatální stenózy, nepravidelnosti stěny žlučovodů
IgG4	multifokální stenózy žlučovodů centrálně, ztlustění stěny žlučovodů, změny na pankreatu
Portální biliopatie	centrálně (častější postižení v oblasti levého hepatiku) a extrahepatálně lokalizované nepravidelnosti žlučovodů

PSC – primární sklerozující cholangitida, AIDS – získaný syndrom imunitní nedostatečnosti

předpokládáme prospěch pro nemocného z invazivního výkonu nebo je žádoucí odběr cytologického nebo histologického materiálu k vyloučení neoplastických změn.

Podle retrospektivních dat správně prováděná endoskopická léčba zlepšuje přežívání nemocných a prodlužuje interval bez potřeby transplantace. Prospektivní data však chybí (75, 76). Podle současných EASL/ESGE doporučení je třeba ERCP jednoznačně zvážit v případech stanovené diagnózy PSC a klinicky významného zhoršení ikteru, pruritu, projevů cholangitidy nebo vzestupu cholestatických enzymů. Nebo v případě rozvoje nové dominantní stenózy nebo zhoršení známé stenózy podle MRCP vyšetření v kontextu s klinickým stavem. Dominantní striktura je nyní přitom definována jako zúžení průměru na $\leq 1,5$ mm v případě choledochu a společného ductus hepaticus nebo na $\leq 1,0$ mm u pravého a levého ductus hepaticus v rozsahu do 2 cm od junkce. Před terapeutickým ERCP bychom měli vždy zvážit provedení MRC. V případě průkazu dominantní stenózy má být výkon spojen vždy současně s kartáčkovou cytologií nebo biopsií k vyloučení cholangiogenního karcinomu (44, 45).

Terapeuticky k řešení dominantní stenózy můžeme přestupovat buď pomocí krátkodobého stentování nebo balónové dilatace. Rozhodnutí mezi krátkodobým zavedením stentu nebo balónovou dilatací dle EASL/ESGE doporučení záleží na rozhodnutí výkon provádějícího endoskopisty. V případě použití stentu se doporučuje ponechání stentů maximálně na dobu 1–2 týdnů. Průměr stentů je nutno volit vždy podle individuální situace stejně jako průměr dilatačního balónu v případě dilatace. V doporučeních v USA je pro vyšší výskyt komplikací dokumentovaný v některých studiích doporučována preferenčně balónová dilatace (77). Nedílnou součástí ERCP výkonu u nemocných s diagnózou PSC je profylaktické podání ATB před výkonem. Volba ATB je na jednotlivých centrech, dle aktuálního výskytu rezistencí. Jako prevence pankreatitidy po výkonu je doporučováno podání diklofenaku nebo indometacinu 100 mg rektálně těsně před nebo po výkonu. V případě obtížnější kanylace spolu s provedením biliární papilotomie je u nemocných ve vyšším riziku vhodné i krátkodobé profylaktické zavedení pankreatického stentu (45).

Při podezření na výskyt cholangiogenního karcinomu je spolu s odběrem cytologie a histologie ze stenózy vhodné zvážit i provedení cholangioskopie. Provedení FISH (fluorescenční in situ hybridizace), která zvyšuje senzitivitu i specifitu vyšetření je vhodné. V běžné praxi je však její dostupnost omezená. V případě nedostupnosti ERCP je alternativou i PTC/PTD.

Transplantace jater

Jedinou účinnou kauzální léčbou primární sklerozující cholangitidy zůstává transplantace jater. Stejně jako v případě jiných jaterních chorob v konečném stadiu je třeba nemocné odeslat k vyhodnocení na transplantační pracoviště s dostatečným předstihem před rozvojem komplikací snižujících úspěšnost léčby. Spolu s MELD skóre je stále využívána i Childova-Pughova klasifikace v modifikaci podle Mayo kliniky. Udávané krátkodobé i dlouhodobé přežívání nemocných po transplantaci jater pro PSC je dle dat v Evropském transplantačním registru velmi dobré (91 % v 1 roce, 82 % v 5 letech a 74 % v 10 letech) (44).

Vedle pokročilé jaterní insuficience je indikací k transplantaci jater u nemocných s PSC i farmakologicky neovladatelný pruritus, závažné recidivující cholangitidy nebo jinak neřešitelné komplikace portální hypertenze a progresivní kostní nemoc.

I když je PSC spojena s vysokým rizikem rozvoje cholangiogenního karcinomu, není samotná diagnóza PSC indikací k časnější transplantaci. Nejednoznačný je přístup k nemocným s prokázanou dysplazií epitelu, která je v některých zemích argumentem pro časnější transplantační léčbu (44).

Přestože v některých studiích v podskupině vysoce selektovaných nemocných s hilovým postižením transplantační léčba v kombinaci s neoadjuvantní chemoradioterapií přinesla uspokojivé výsledky (78), je ve většině transplantačních center diagnóza cholangiogenního karcinomu dosud pro transplantaci jater naopak kontraindikací.

Možná perspektivní farmakoterapie PSC

Na poli výzkumu nových preparátů a postupů v terapii PSC dochází k velkému pokroku. Nejnadějnější se v současné době jeví zejména nor-UDCA, modifikace střevního mikrobiomu pomocí ATB léčby nebo terapie kyselinou obetichlovou.

24-nor-ursodeoxycholová kyselina díky svým chemickým vlastnostem v porovnání s kyselinou cholovou zvyšuje více cholerézu a méně sekreci fosfolipidů a cholesterolu. Zvyšuje sekreci žlučových kyselin a díky cholehepatálnímu zkratu cestou periduktálního kapilárního plexu a vyšší osmotické aktivitě zvyšuje více produkci bikarbonátu (bikarbonátový dešťník) (79). V porovnání s UDCA se jeví její protizánětlivé, antifibrotické a antiproliferativní účinky jako silnější (80). V proběhlé studii fáze II byla léčba touto molekulou spojena se signifikantním zlepšením laboratorního nálezu bez zvýšeného výskytu nežádoucích účinků (81).

Modifikace střevního mikrobiomu jako faktoru ovlivňujícího metabolismus žlučových kyselin i další metabolické cesty je další potenciální léčebnou variantou (82). Z tohoto důvodu byla v posledních letech testována některá běžně užívaná antibiotika, jako vankomycin, metronidazol, rifaximin a minocyklin (83). Nejvíce slibný se prozatím jeví efekt podání vankomycinu nebo metronidazolu (84–86). Fekální bakterioterapie, jako metoda používaná v terapii rekurentní klostridiové

Tab. 6. Prognostické ukazatele u nemocných s primární sklerozující cholangitidou (52)

Příznivé prognostické faktory
Mladší věk v době diagnózy
Ženské pohlaví
Pokles nebo normalizace hodnot ALP (s nebo bez terapie UDCA)
Nemoc s postižením malých žlučodůů
PSC s rysy autoimunitní hepatitidy (horší průběh než AIH)
Nepříznivé rizikové faktory
Extenzivní intra i extrahepatální stenotické postižení
Vznik dominantní stenózy
Rekurentní cholangitidy
Asociace s PSC-IBD kolitidou
Projevy syntetické jaterní insuficience
Jaterní cirhóza s portální hypertenzí

ALP – alkalická fosfatáza, UDCA – ursodeoxycholová kyselina, AIH – autoimunitní hepatitida, PSC – primární sklerozující cholangitida

kolitidy a studovaná i v terapii IBD, je u nemocných s PSC též v malých studiích zkoušena, zatím s pozitivním efektem na zlepšení cholestatického laboratorního obrazu. Další studie v tomto duchu probíhají (87).

Obeticholová kyselina je sice primárně testována u nonrespondérů na léčbu UDCA u nemocných s PBC, ale její anticholestatické, protizánětlivé a antifibrózní působení se ukázalo ve studii AESOP potenciálně slibné i v terapii PSC (88).

V neposlední řadě jsou testovány i PPAR agonisté – fibráty, které se uplatňují nejen v metabolických pochodech, ale i na úrovni reakcí monocyto-makrofágového systému. Fenofibrát a zejména bezafibrát mající širší spektrum účinku jak na α , tak γ a δ receptory byly testovány s pozitivní odpovědí na hladinu ALP, i když zatím jen v menších studiích (89, 90).

Riziko vzniku malignit u nemocných s PSC

U nemocných s PSC v průběhu života narůstá riziko vzniku maligních nádorů. Nejvyšší riziko je pro vznik cholangiogenního karcinomu, karcinomu žlučníku, pankreatu a u nemocných s PSC-IBD i karcinomu tračnicku. V rozsáhlé studii ze Švédska bylo riziko hepatobilárních malignit zvýšeno 161x, kolorektálního karcinomu 10x proti běžné populaci a celkový výskyt maligních onemocnění v souboru činil 13 %. Maligní nádory, jako příčina úmrtí u nemocných s PSC, tvoří v některých souborech až 40 % (91, 92).

Cholangiogenní karcinom (CCA)

Životní riziko vzniku CCA je uváděno 10–20 % (44, 91). Podle některých studií riziko narůstá převážně ve vyšším věku, u mužů, s vysokým Mayo risk skóre (MRS > 4), se zvýšenou hladinou sérového bilirubinu, anamnézou varikózního krvácení a dobou trvání asociované IBD kolitidy (93, 94). Riziko zvyšuje i konzumace alkoholu a kouření (95). Přitom nejvýznamnějším rizikovým faktorem je věk v době diagnózy, mužské pohlaví a asociace s ulcerózní kolitidou (96).

Z klinického pohledu je důležité, že až 1/3 CCA u nemocných s dominantní stenózou je diagnostikována do 1 roku od diagnózy PSC. Proto je nutno na tuto diagnózu intenzivně pomyslet již v době diagnózy a včasně spolu MR/MRCP indikovat i ERCP s odběrem biologického materiálu. Dosud bohužel nemáme spolehlivý biomarker. Široce užívaný CA 19–9 (carbohydrate antigen) nemá bohužel dostatečnou senzitivitu a specifitu pro záchyt časných lézí. Pro cut-off hodnoty 121 U/ml je uváděna senzitivita 78 % a specifita 98 % (97). V případě nižších cut-off hodnot pak získáváme vysoké procento falešně pozitivních výsledků. Problematická je i častá elevace CA 19–9 u samotné cholestázy. Zvýšené hodnoty nalézáme až u 1/3 nemocných s PSC bez maligního onemocnění (98).

I když současná doporučení pro dispenzarizaci nejsou zcela jednoznačná, doporučuje se kombinovat vyšetření CA 19–9 s UZ vyšetřením 1x za půl roku nebo roční provádění MR/MRCP (44, 99). U nemocných s elevací CA 19–9 bez zřejmé dominantní stenózy pak provádění MR/MRCP častější.

Karcinom žlučníku a hepatocelulární karcinom

Výskyt karcinomu žlučníku je u nemocných s PSC uváděn kolem 3,5 %, což je přibližně 10x více než v běžné populaci (100). I výskyt cholecysto-

litiázy, cholecystitidy a polypů žlučníku je u nemocných s PSC zvýšen. Screening pro karcinom žlučníku probíhá stejným způsobem jako pro cholangiogenní karcinom. V současné době AASLD i EASL doporučuje u všech nemocných s nálezem léze v oblasti žlučníku provedení cholecystektomie (44, 69, 74).

Podle současného konsenzu léze žlučníku nad 8 mm jsou u nemocných s PSC s vysokou pravděpodobností neoplastické. Obtížnější situace je u nemocných s pokročilejším jaterním onemocněním, u kterých je i cholecystektomie spojena s vysokým operačním rizikem. Některé autority u nemocných Child-Pugh nad 7 bodů a lézí do 8 mm doporučují pouze ultrazvukové sledování v intervalech 3 měsíců a chirurgický zákrok indikovat až při progresi.

Výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) je u nemocných s PSC též zvýšen. Roční incidence je v průměru uváděna kolem 1,5 %. Doporučené sledování je však shodné jako v případě cholangiogenního karcinomu.

Kolorektální karcinom

Nemocní s PSC asociovanou kolitidou jsou ve vysokém riziku vzniku kolorektálního karcinomu. Desetileté a dvacetileté riziko je uváděno 14 % a 31 %, tedy výrazně vyšší než u nemocných s PSC bez kolitidy, kde je 20leté riziko uváděno kolem 2 % (101).

Ve švédské studii z roku 1995 bylo dokumentováno absolutní riziko vzniku kolorektálního karcinomu 9 % po 10 letech, 31 % po 20 letech a 50 % po 25 letech v porovnání se skupinou nemocných s ulcerózní kolitidou bez PSC (2 %, 5 %, 10 %) (102). Z toho plyne potřeba důsledné diagnostiky IBD u všech nemocných s PSC. Koloskopické vyšetření je indikováno u všech nemocných s PSC v době diagnózy. Vznik karcinomu bývá přitom 2x častější v pravém tračnicku než v levém a klinické projevy proto bývají velmi chudé (103).

Tab. 7. Souhrn doporučení pro vyšetření u nemocných s PSC při diagnostice a sledování (82)

Doporučení vyšetření u nemocných s PSC v době diagnózy
Laboratorní vyšetření pro diagnostiku chronických jaterních lézí včetně IgG4
MRCP, zvážení ERCP dle nálezu (dominantní stenóza – cytologie, histologie)
Jaterní biopsie při podezření na překryvný syndrom s AIH nebo small duct PSC
Vyšetření jaterní elasticity
Vyšetření osteopenie/osteoporózy (DEXA)
Koloskopie k vyloučení idiopatického střevního zánětu
Zvážení podání ursodeoxycholové kyseliny v dávce do 17–20 mg/kg/den
U nemocných s jaterní cirhózou vyšetření na přítomnost varixů
Doporučená vyšetření v průběhu sledování
Sledování jaterních funkcí
Vyhledávání deficitu vitamínů rozpustných v tucích
Vyšetření osteopenie/osteoporózy
Vyhledávání CCA: CA 19,9 + UZ jater à 6 měsíců + nebo MR/MRCP 1x ročně
U nemocných s PSC-IBD koloskopie 1x ročně (dále úprava intervalu dle aktuálního nálezu) U nemocných bez PSC-IBD 1x za 5 let
U nemocných s jaterní cirhózou: vyhledávání HCC (UZ jater à 6 měsíců – shodné s CCA), endoskopické kontroly jícnových a žaludečních varixů dle aktuálních doporučení

PSC – primární sklerozující cholangitida, AIH – autoimunitní hepatitida, CCA – cholangiogenní karcinom, MRCP – cholangiopankreatografie pomocí magnetické rezonance, CA – carbohydrate antigen, DEXA – dual energy X-ray absorptiometrie

U nemocných s PSC-IBD je dále doporučováno provádění dispenzárních koloskopí jednou ročně. V případě, že kolitida není v úvodu u nemocného s PSC diagnostikována, autority se v současné době shodují na dispenzárních koloskopích v intervalech 5 let nebo dříve v případě klinických známek kolitidy (44). Současná doporučení pro sledování nemocných shrnuje Tab. 7 (104).

Léčba komplikací spojených s chronickou cholestázou

Pro PBC i PSC stejně jako pro řadu dalších chronických cholestatických chorob je typický výskyt pruritu, kostní choroby, únavy a některých hypovitaminóz. Léčba těchto komplikací je u obou onemocnění obdobná.

Pruritus se může objevit v kterémkoli stadiu jaterní choroby a o řadu let i předcházet laboratorním projevům onemocnění. Značně ovlivňuje kvalitu života a v případech rezistentních ke standardní terapii může být zejména u nemocných s PSC indikací k transplantaci jater. Efekt UDCA na pruritus není zcela dokumentován, i když některá data pozitivní efekt ukazují (105). U nemocných s PSC v případě rozvoje nebo zhoršení pruritu musíme vyloučit i rozvoj dominantní stenózy a v případě pozitivního nálezu na MRCP indikovat terapeutické ERCP.

Jinak v první linii nemocnému nabízíme lokálně chladící emolentia. K lékům první volby patří zejména sekvstranty žlučových kyselin. Nejčastěji je s dobrým efektem používán cholestyramin (2, 3, 106). Podání cholestyraminu musí být odděleno od ostatní medikace, zejména UDCA, o 2–4 hod. Problémem může být horší tolerance léku. V případě neúčinnosti této léčby by další volbou mohlo být podání Rifampicinu (107, 108). Jako třetí linii lze použít léky ze skupiny perorálních opioidních antagonistů (naltrexon, nalmefen) (2, 109, 110). Dlouhodobé podávání může být ale komplikováno projevy syndromu odnětí nebo snížením tolerance bolesti.

Spolu s psychoterapií lze empiricky použít i inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo gabapentin. V případě refrakterního pruritu je třeba zvážit i možnost transplantace jater, která může být indikována i bez významné jaterní dysfunkce.

Zvýšená únava se zejména u nemocných s PBC objevuje u více než 1/2 pacientů a ve vysoké míře může vést k významnému snížení kvality života (2). V případě výskytu výrazné únavy je nutné se zaměřit zejména na cílené vyhledávání únavy zhoršujících faktorů, převážně anémii, hypotyreózu a poruchy spánku. V některých případech je třeba nemocnému poskytnout i psychologickou nebo psychiatrickou léčbu.

Metabolická kostní choroba je u nemocných s chronickou cholestázou velmi častou komplikací. Její výskyt je u PBC/PSC v závislosti na pokročilosti základní choroby uváděn v rozmezí 13–60 % (111). Riziko roste s pokročilostí choroby a stupněm cholestázy. U méně pokročilých nemocných jsou rizikovými faktory kouření, malá fyzická aktivita, nižší tělesná hmotnost, pozitivní rodinná anamnéza, ženské pohlaví a vyšší věk. U každého nemocného je v době stanovení diagnózy doporučeno vyšetření duální RTG absorpciometrií (DEXA) s následnými kontrolami v intervalech 1–5 let v závislosti na vstupním nálezu a individuálních rizikových faktorech. Léčba může být velmi problematická, naprosto zásadní je její včasné zahájení. V první linii suplementujeme vápník a vitamin D v dávce 1 500 mg a 1 000 IU denně. Doporučujeme úpra-

vu pohybového režimu a u postmenopauzálních žen ve spolupráci s gynekologem hormonální substituční léčbu. Hormonální substituce androgeny u mužů není vhodná pro riziko hepatocelulárního karcinomu. U závažnějších stavů je indikována léčba bisfosfonáty (alendronát) (2, 112, 113). U nemocných po transplantaci jater je případně variantou zoledronát (114, 115). Zvýšené opatrnosti a zvážení benefitu perorální léčby je třeba u nemocných s jícnovými varixy.

Dle aktuálního stavu řešíme i deficit dalších v tukách rozpustných vitaminů.

Další symptomy

Projevy sicca-syndromu, pokud jsou přítomny, léčíme symptomaticky. Lokálně se u xeroftalmie aplikují umělé slzy. U xerostomie umělé sliny s pečlivou ústní hygienou a zvlhčováním dutiny ústní. V zahraničí je používán a registrován muskarinový agonista cevimelin (2). Vaginální projevy nutno řešit ve spolupráci s gynekologem.

Překryvný (overlap) syndrom s autoimunitní hepatitidou (AIH)

PBC i PSC jsou onemocnění s autoimunitní etiologií. U některých nemocných proto můžeme nálezy charakteristické pro PBC nebo PSC a současně pro autoimunitní hepatitidu (AIH). Stejně tak se můžeme setkat s nemocnými s typickým obrazem PBC a současně primární sklerozující cholangitidou. Tyto případy se nazývají překryvným syndromem. Prevalence těchto syndromů činí asi 10 % ze všech případů autoimunitních jaterních chorob (2). Klasifikace není ale zcela jednotná.

Z pohledu terapie je nejdůležitější odlišit zejména překryvný syndrom PBC nebo PSC s AIH. V tomto případě se neobejdeme bez jaterní biopsie a histologického vyšetření.

V případě PBC je lymfocytární infiltrace lokalizována periduktálně a pouze minimálně nalézáme obraz lobulárního zánětu nebo interface hepatitidy. U 8–10 % nemocných se však mohou zánětlivé změny v histologickém obraze blížit nálezu autoimunitní hepatitidy s obrazem lobulární a interface hepatitidy. Podezření na překryvný syndrom s AIH musíme mít u nemocných, kdy v laboratorním obraze nalézáme krom cholestatických rysů i výraznější elevaci aminotransferáz a IgG. Dle Pařížských kritérií (2) mají být pro diagnózu naplněna diagnostická kritéria jak pro PBC (ALP > 2násobek normy nebo GGT > 5 násobek normy, AMA 1 : 40, duktální léze v histologii), tak alespoň 2 znaky z následujících: ALT > 5násobek normálních hodnot, IgG > 2násobek normálních laboratorních hodnot nebo pozitivita ASMA, těžká nebo středně těžká interface hepatitida v histologickém nálezu.

V případě PSC se překryvný syndrom s AIH typicky vyskytuje zejména u mladších nemocných ve věku do 25 let. V laboratoři opět spolu s cholestázou nalézáme typické znaky autoimunitní hepatitidy s hypergamaglobulinémií, která do obrazu PSC nepatří. Opět je na místě jaterní biopsie. Prognóza nemocných s asociovanou AIH i s ohledem k věku v době diagnózy bývá spíše lepší než u nemocných s izolovanou PSC. Obráceně u mladších nemocných s diagnózu AIH a elevací ALP > 2 ULN je vhodné doplnit MRCP k vyloučení PSC (44).

V terapii překryvného syndromu PBC/PSC s AIH je indikována kortikoterapie nebo další imunosupresivní léčba jako u samotné AIH (2).

Závěr

Primární biliární cholangitida a primární sklerozující cholangitida jsou chronická cholestatická autoimunitní jaterní onemocnění s vysokým rizikem přechodu do jaterní cirhózy. Obě onemocnění provází typický cholestatický laboratorní obraz.

V případě PBC je diagnóza založena na průkazu antimitochondriálních protilátek nebo typickém histologickém nálezu. Léčebně je indikováno podávání UDCA. V případě adekvátní odpovědi na léčbu UDCA je prognóza nemocných dále dobrá. U pacientů, kteří na léčbu neodpovídají, lze zvážit možnost podání léčby 2. linie.

Diagnostika PSC je dále založena na zobrazovacích vyšetřeních (MRCP). Typická je silná asociace s IBD. V průběhu onemocnění jsou nemocní ohroženi rozvojem bakteriální cholangitidy a maligních nádorů, především cholangiogenního karcinomu. Základem terapie je endoskopická (ERCP) léčba dominantních stenóz. Efekt dostupné farmakoterapie není zcela jednoznačný.

V obou případech léčíme asociované symptomy a komplikace, zejména pruritus a metabolickou kostní chorobu. U nemocných s již pokročilou jaterní chorobou vždy musíme zvážit možnosti transplantace jater a nemocné sledovat dle standardů pro nemocné s jaterní cirhózou,

zejména s ohledem k asociované portální hypertenzi. U nemocných s PCS se přidává potřeba dispenzárních koloskopií.

Zkratky:

- AASLD – Americká asociace pro studium jaterních chorob
- AIH – autoimunitní hepatitida
- AMA – antimitochondriální protilátky
- ASMA – protilátky proti hladkému svalu
- BSEP – bile salt export pump
- EASL – Evropská asociace pro studium jater
- ALT – alaninammonotransferáza
- AST – aspartátaminotransferáza
- ALP – alkalická fosfatáza
- ICP – intrahepatální cholestáza těhotných
- OCA – obeticholová kyselina
- UDCA – ursodeoxycholová kyselina
- GGT – gamaglutamyltransferáza
- TE – tranzientní elastografie
- ULN – (upper limit of normal), horní hranice normy
- ERCP – endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie

LITERATURA

1. Jirsa M, Mareček P, Vítek L. Cholestáza. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.) Hepatologie. 3 vydání. Praha: Grada 2018, 166–178.
2. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; pii: S0168–8278(17)30186–1.
3. Fejfar T, Vaňásek T, Hůlek P, et al. Primární biliární cholangitida – doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 72: 109–118.
4. A Name Change for PBC: Cholangitis replacing Cirrhosis, AASLD (online). (Cit. 20. 3. 2018). Dostupné z: <http://www.aasld.org/name-change-pbc-cholangitis-replacing-cirrhosis#sthash.hrd6kN6F.dpuf>
5. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 161–172.
6. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41: 677–683.
7. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017; 65: 152–163.
8. Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 323–331.
9. Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum Pathol* 2013; 44: 1107–1117.
10. Carbone M, Mellis GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560–569.
11. Mayo PBC model (online). (Cit. 28. 10. 2018). Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/updated-natural-history-model-for-primary-biliary-cirrhosis>
12. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999; 19: 115–121.
13. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130: 715–720.
14. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871–877.
15. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281–1287.
16. Kumagi T, Guindi M, Fischer S, et al. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2186–2194.
17. Lammert C, Juran BD, Schlicht E, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1414–1420.
18. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361–1367.
19. Azemoto N, Abe M, Murata Y, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 630–634.
20. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2011; 41: 310–317.
21. Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, et al. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 790–795.
22. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UKPBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2016; 63: 930–950.
23. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C. Global PBC Study Group. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 1804–1812. GLOBE kalkulátor <http://www.globalpbc.com/globe>
24. Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 1989; 97: 1268–1274.
25. Juřica J. Ursodeoxycholová kyselina. *Remedia* 2016; 26: 529–535.
26. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196–1199.
27. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884–890.
28. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284–1290.
29. Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1529–1538.
30. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield, et al. Levels of alkaline phosphate and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338–1349.
31. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 963–972.
32. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–264.

Další literatura u autora
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Doporučená očkování pro diabetiky

Petra Macounová, Rastislav Maďar

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Diabetes mellitus je název skupiny chronických onemocnění, při kterých vlivem absolutního či relativního nedostatku inzulínu dochází k hyperglykemii. Hyperglykemické prostředí způsobuje poruchy buněk přirozené imunity, což vede ke snížené funkci imunitního systému, a proto jsou diabetici náchylnější k infekcím. Kvůli imunitní dysfunkci jsou u nich infekce nejen častější, ale mívají také závažnější průběh a vyšší úmrtnost než lidé bez diabetu. Přesto je u diabetiků zachována adekvátní imunitní odpověď na podání očkovací látky, tudíž je možné využít jednu z neefektivnějších možností prevence infekcí, kterou představuje právě očkování. Při vakcinaci diabetiků je vhodné preferovat inaktivované vakcíny, jejichž použití je bezpečné i u imunokompromitovaných osob, samozřejmě při respektování obecných kontraindikací. Tento článek je zaměřen na pět nejčastějších, očkováním preventabilních infekcí, včetně vakcín, které jsou diabetikům doporučovány.

Klíčová slova: diabetes mellitus, infekce, prevence, očkování, očkování diabetiků, vakcinace.

Vaccines recommended for diabetic patients

Diabetes mellitus is the name of a group of chronic diseases in which absolute or relative lack of insulin causes hyperglycemia. The hyperglycemic environment causes disorders of the cells of innate immunity, which leads to reduced function of the immune system, and therefore diabetics are more susceptible to infections. Due to immune dysfunction, infections are not only more common, but also more severe and with higher mortality than in people without diabetes. Nevertheless, in diabetics, an adequate immune response to the vaccine is maintained, so it is possible to use one of the most effective options for preventing infections, which is vaccination. When vaccinating diabetics, it is appropriate to prefer inactivated vaccines, the use of which is safe even in immunocompromised persons, of course, while respecting general contraindications. This article is focused on the five most common vaccine-preventable infections, including vaccines that are recommended for diabetics.

Key words: diabetes mellitus, infection, immunization, prevention, vaccination, vaccination of diabetics.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je pojem označující skupinu chronických onemocnění, která se vyznačují hyperglykemií zapříčiněnou absolutním či relativním nedostatkem inzulínu. Dle současné klasifikace jsou popsány čtyři typy diabetu: DM 1. typu, DM 2. typu, ostatní specifické typy DM a gestační DM. Onemocnění DM 1. typu je způsobeno absolutním nedostatkem inzulínu a vzniká v důsledku autoimunitního procesu, při kterém dochází k selektivní destrukci β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Nejčastější metabolickou poruchou je DM 2. typu, při kterém je nedostatek inzulínu relativní, avšak onemocnění progreduje a po vyčerpání β -buněk dochází také ke vzniku absolutního nedostatku inzulínu (1–3). Dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) trpí 91,5 % hlášených diabetiků právě DM 2. typu. Za posledních 20 let došlo dle statistických údajů k dvojnásobnému nárůstu diabetiků 2. ty-

pu v ČR (1, 4). DM představuje závažný zdravotnický problém jak v ČR, tak i celosvětově, jelikož počet pacientů s diabetem stále závratným tempem narůstá. V roce 1980 bylo dle Světové zdravotnické organizace (WHO) na světě 108 milionů diabetiků, dále se odhadovalo, že v roce 2025 bude ve světě 380 milionů diabetických pacientů, přičemž ve skutečnosti bylo podle WHO už v roce 2014 ve světě dokonce 422 milionů diabetiků (5, 6).

Infekce a očkování diabetiků

Infekční onemocnění se u diabetiků obecně vyskytují častěji a/nebo mají závažnější průběh, což potenciálně vede k vyšší morbiditě a mortalitě proti běžné zdravé populaci. Větší náchylnost k infekcím je zapříčiněna hyperglykemickým prostředím, které jednak zvyšuje virulenci některých patogenů, ale zejména způsobuje poruchy buněk přirozené imunity,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Mgr. Petra Macounová, z19588@student.osu.cz

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 301–307

Článek přijat redakcí: 22. 5. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 3. 7. 2020

jako je například zhoršená funkce neutrofilů, monocytů a makrofágů, snížená chemotaxe a fagocytóza a nižší produkce interleukinů v reakci na infekci, kvůli čemuž dochází k imunitní dysfunkci. U diabetiků tedy vlivem hyperglykemie a hyperinzulinemie dochází ke změnám funkčních vlastností vrozeného imunitního systému, ale funkce adaptivního imunitního systému nejsou ovlivněny vůbec nebo jen velmi málo (6, 7). Při očkování dochází ke stimulaci imunitního systému na různých úrovních. Aplikace vakcíny aktivuje přirozené imunitní procesy, ale nepředstavuje žádné mimořádné zatížení. Pacienti s diabetem mají obvykle zachovanou adekvátní odpověď imunitního systému na podanou očkovací látku. Při vakcinaci diabetiků by mělo být upřednostněno použití inaktivovaných (usmrcených) vakcín, které jsou navrženy tak, aby jejich aplikace byla bezpečná i u osob se zdravotními poruchami. V případě podání živých atenuovaných vakcín je třeba vyšší obezřetnosti a pečlivého zvážení rizik a benefitů tohoto očkování, zvláště pak u pacientů s nestabilní glykemií a významnou poruchou imunitního systému. Při výběru očkovací látky je rovněž vhodné preferovat ty, které obsahují na thymu závislé (dependentní) antigeny, exogenní (TD-Ex) či endogenní (TD-En). Na rozdíl od na thymu nezávislých antigenů, které přímo stimulují B-lymfocyty proliferyjící v plazmatickou buňku produkující imunoglobuliny, u antigenů na thymu závislých jsou nejprve v přítomnosti Th2 u TD-Ex a Th1-lymfocytů u TD-En zpracované antigen prezentující buňkami. Poté dochází ke stimulaci B-lymfocytů a cytotoxických T-lymfocytů. Aplikace vakcíny, jejíž antigen musí být prezentován v buňkách prezentujících antigen, vede k lepší, intenzivnější a komplexnější imunitní odpovědi, a proto jsou pro diabetiky (nebo obecně imunosuprimované osoby) vhodnější (8–10). Kromě toho, že diabetičtí pacienti mívají závažnější průběh některých infekcí, mohou tyto infekce také způsobit závažné metabolické komplikace, jako například ketoacidózu, hypoglykémii nebo kóma. Uvádí se, že diabetickou ketoacidózu vyvolá infekční onemocnění až v 75 % případů, přičemž míra úmrtnosti pacientů s kombinací infekce a ketoacidózy je 43 %, z čehož jasně vyplývá, jak důležité je chránit diabetiky před infekcemi, například právě očkováním (1, 7). V případě povinného očkování, které

se týká především dětských diabetiků 1. typu, nejsou třeba žádná mimořádná opatření a vakcíny lze aplikovat v souladu s platným očkovacím kalendářem (9). Následující text proto bude zaměřen zejména na očkovací látky nad rámec pravidelného (povinného) očkování, stručný přehled popsaných vakcín je vyobrazen v tabulce 1.

Infekce a farmakologická léčba diabetu

Pro farmakologickou léčbu DM se využívají perorální antidiabetika (PAD) a inzulin, či kombinace obojího. Některé PAD způsobují nežádoucí účinky, které mohou vést k většímu riziku vzniku infekcí či zhoršovat jejich průběh, například u nasopharyngitid, infekcí horních cest dýchacích, infekcí urogenitálního traktu (11–13). Infekce horních cest dýchacích a nasopharyngitidy jsou popsány jako nežádoucí účinky při léčbě gliptiny, tedy inhibitory DPP-4, konkrétně například sitagliptin, vildagliptin (velmi vzácné), saxagliptin (časté), alogliptin (časté), u linagliptinu je uvedena nasopharyngitida jako méně častý nežádoucí účinek (14). Infekce urogenitálního traktu způsobují jak gliptiny (častý nežádoucí účinek u saxagliptinu), tak zejména glifoziny (dapagliflozinum, canagliflozinum, empagliflozinum), vzhledem k navozené glykosurii při jejich užívání (3). Občas se vyskytují také nežádoucí účinky v podobě poruch krvetvorby (agranulocytóza, trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie nebo aplazie kostní dřeně), což může vést ke snížené imunitní odpovědi organismu zejména proti infekcím bakteriálního původu. Poruchy krvetvorby a lymfatického systému způsobují deriváty sulfonylurey – glimepirid, gliclazid, glichidon a glyburid (14). Dalším problémem může být kontraindikace užívání PAD v případě těžkých infekcí, poruchy renálních či jaterních funkcí nebo respirační insuficience. Z těchto důvodů je u diabetiků zvýšené riziko komplikací při nákaze například virovými hepatitidami či respiračními nákazami (11–13).

Infekce dýchacích cest

Diabetici jsou náchylní k infekcím dýchacích cest, nejčastěji těch způsobených bakterií *Streptococcus pneumoniae* nebo chřipkovými viry. Během chřipkových epidemií jsou dle statistik osoby s DM hospita-

Tab. 1 Přehled doporučených vakcín pro dospělé diabetiky

onemocnění	vakcína	aplikace	schéma	přeočkování
chřipka	Influvac Tetra	i.m. (s.c.)	1 dávka	každý rok
	Vaxigrip Tetra	i.m. (s.c.)	1 dávka	každý rok
pneumokokové infekce	Prevenar 13	i.m. (s.c.)	1 dávka	není
	Pneumovax 23 ¹	i.m. (s.c.)	1 dávka	není ²
virová hepatitida B	Engerix-B	i.m.	0, 1 a 6 měsíců	není
	Fendrix	i.m.	0, 1, 2, 6 měsíců	není
virová hepatitida A + B	Twinrix Adult	i.m.	0, 1 a 6 měsíců	není
herpes zoster	Shingrix ¹	i.m.	0 a 2–6 měsíců	není
varicella	Varilrix	s.c.	0 a 6 týdnů	není ³
tetanus, difterie, pertusse	Adacel	i.m.	1 dávka ⁴	po 10 (až 15) letech
	Boostrix	i.m.	1 dávka ⁴	po 10 (až 15) letech
tetanus	Vacteta	i.m. (s.c.)	1 dávka ⁵	po 10 (až 15) letech

¹ Vakcíny již registrovány v ČR, zatím však nejsou na trhu

² U pacientů s vysokým rizikem IPO je dle SPC možné zvážit přeočkování po 5 letech

³ U vysoce rizikových pacientů se dle SPC doporučuje sledovat hladinu protilátek a při poklesu případně přeočkovat

⁴ Pouze v rámci pravidelného přeočkování po kompletním očkování proti tetanu, vakcíny nemají být podány osobám s nekompletním nebo chybějícím základním očkováním difterickým nebo tetanovým toxoidem

⁵ Pokud nebyl jedinec dosud očkován, či uplynulo více než 15 let od posledního očkování, je třeba zaočkovat 3 dávkami ve schématu 0, 4–6 týdnů, 6–12 měsíců

lizovány až šestkrát častěji než nediabetičtí pacienti. Diabetici navíc mají vyšší úmrtnost na pneumonie oproti lidem bez DM. Poradní výbor pro imunizační praktiky Centra pro kontrolu a prevence nemocí (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) proto doporučuje diabetikům očkování proti chřipce a pneumokokům. Imunizace vakcínami snižují počet těchto onemocnění, počet hospitalizací a jejich délku, počet úmrtí a samozřejmě také související náklady vynaložené na léčbu těchto pacientů (6).

Chřipka

Očkování diabetiků proti chřipce doporučují uznávané zdravotnické organizace, jako například WHO, CDC, Americká asociace pro diabetes (ADA – American Diabetes Association) nebo americká Poradní komise pro imunizační postupy (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices), jakož i Česká diabetologická společnost ČLS JEP, podle které je v ČR očkování této skupiny pacientů stále podceňováno. Kromě toho, že u diabetiků je 6x vyšší pravděpodobnost hospitalizace během epidemie chřipky, je u nich pozorována také výrazně vyšší smrtelnost na chřipku, která se pohybuje mezi 5–15 %. Řada studií již prokázala, že vakcinace diabetiků proti chřipce představuje účinnou a nákladově efektivní metodu snižování počtu hospitalizací a souvisejících komplikací (9) (15). V roce 2018 (Dos Santos et al.) byl publikován systematický přehled patnácti studií poskytujících údaje o imunogenitě, bezpečnosti, účinnosti a/nebo nákladové efektivnosti sezónního očkování proti chřipce u diabetických pacientů. Imunogenita sezónního očkování proti chřipce u diabetických pacientů byla obecně srovnatelná s imunitou zdravých účastníků. Sezónní očkování proti chřipce snížilo riziko hospitalizace a úmrtnosti u diabetických pacientů, zejména u pacientů ve věku nad 65 let. Tyto přehledy dokazují potřebu a význam každoročního očkování proti chřipce u diabetických pacientů, zejména při zmírňování závažných komplikací, snižování počtu hospitalizací a úmrtí (16). Například ve studii z roku 2014 (Rodriguez-Blanco et al.) bylo očkování proti chřipce u diabetiků nad 65 let spojeno se statisticky významným snížením úmrtnosti ze všech příčin o 33 %, což je v souladu s výsledky předchozí nizozemské studie, která ukázala snížení o 28 % (17). Existují také důkazy, že chřipka může u diabetiků vyvolat akutní kardiovaskulární příhody, jako například infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, přičemž riziko těchto komplikací je 2–4x vyšší oproti nediabetickým pacientům. Vakcína proti chřipce tak chrání nejen proti chřipce samotné, ale může mít také účinek v podobě snížení kardiovaskulární úmrtnosti (15).

Očkování proti sezónní chřipce je možné indikovat u osob starších 6 měsíců, a to jednou dávkou očkovací látky každý rok, ideálně na podzim. U dětí do 9 let, které nebyly v minulosti očkovány, se doporučuje podání druhé dávky s minimálním odstupem 4 týdny po dávce první. Chřipkové vakcíny se aplikují intramuskulárně či subkutánně do deltového svalu. V současnosti jsou k dispozici čtyřvalentní vakcíny Influvac Tetra a Vaxigrip Tetra, které postupně nahrazují dříve používané trivalentní vakcíny, v souladu s doporučením České vakcinologické společnosti ČLS JEP. Obě tyto vakcíny jsou podle zákona o veřejném zdravotním pojištění rizikovým skupinám osob, mezi kterými jsou vyjmenovány právě i osoby trpící diabetem, plně hrazeny ze zdravotního pojištění. Přejít na tetravalentní vakcíny je uskutečňován zejména

z důvodu širší ochrany před virem chřipky, tetravalentní vakcína totiž obsahuje kromě dvou vybraných subtypů chřipky A také oba kmeny chřipky B (trivalentní chrání pouze proti jednomu kmenu chřipky B). Je také vhodné upřednostnit splitové štěpené vakcíny s obsahem TD-Ex, které se vyznačují nízkou reaktogenitou a současně vysokou imunogenitou, před vakcínami celovirionovými, které jsou poměrně reaktogenní. Nižší reaktogenitu a přitom dobrou imunogenitu vykazují vakcíny subjednotkové, u nichž však převažují na thymu nezávislé antigeny, a proto by u diabetiků měly být upřednostňovány vakcíny štěpené, které vyvolávají pro ně vhodnější typ imunitní odpovědi. Zároveň se doporučuje očkování zdravotnických pracovníků a členů rodiny, kteří jsou s diabetikem v častém kontaktu (9, 18).

Pneumokokové infekce

Podobně jako očkování proti chřipce, také to proti pneumokokovým infekcím patří mezi základní vakcíny pro diabetiky. Bylo prokázáno, že diabetici jsou vnímavější vůči pneumokokům, zejména ti starší 65 let. U diabetiků je riziko vzniku pneumonie a invazivních pneumokokových onemocnění (IPO) 1,4–6x vyšší. Zvýšené riziko pneumokokového onemocnění u diabetických pacientů je způsobeno poškozujícím účinkem hyperglykemie na imunitní a/nebo plicní funkci. Zmíněné riziko může být u pacientů nad 65 let dokonce 9x vyšší, přičemž se ještě zvyšuje v případě přítomnosti dalších komorbidit (jako např. chronické srdeční choroby, kouření, chronická onemocnění jater, alkoholismus, astma a chronická plicní nemoc) (9, 19). Podle posledních doporučení ACIP mají být riziková pacienta očkována pneumokokovou konjugovanou vakcínou s nejširším pokrytím, což je v současnosti 13valentní vakcína Prevenar 13 (PCV13), určená pro děti od 6 týdnů věku i dospělé osoby. Dle zákona o veřejném zdravotním pojištění je očkování proti pneumokokovým infekcím vakcínou Prevenar 13 plně hrazeno osobám nad 65 let a od roku 2018 nově také rizikovým skupinám pojištěnců bez ohledu na věk. U dospělých osob nastává po intramuskulární aplikaci 1 dávky této vakcíny dlouhodobá ochrana, nutnost přeočkování nebyla stanovena (9, 20). V klinických studiích vakcíny Prevenar 13 u dospělých nad 18 let, včetně osob starších 65 let, a to jak zdravých, tak i těch se stabilními základními onemocněními, která jsou predispozicí k pneumokokovým infekcím (jmenovitě i diabetes mellitus), byla prokázána dobrá imunogenita a bezpečnost podání této vakcíny. Prevenar 13 může být aplikován současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou, nebo s tetravalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou. V případě simultánního očkování proti pneumokokům a chřipce je vhodné preferovat tetravalentní chřipkovou vakcínu, nejen z důvodu širší ochrany proti chřipce, ale také kvůli nesnížené imunitní odpovědi. Při současném podání Prevenaru 13 s trivalentní vakcínou totiž dochází ke snížené imunitní odpovědi na některé sérotypy pneumokoků. Během simultánního očkování se preferuje aplikace vakcín do dvou různých míst, zpravidla každá do jedné paže, případně obě do stejné paže se vzdáleností aplikačních míst minimálně 3 cm (21). Na trhu je rovněž dostupná konjugovaná 10valentní pneumokoková vakcína Synflorix, ta je však určena pouze dětem ve věku od 6 týdnů do 5 let. Dříve bylo doporučováno po aplikaci PCV13 rozšířit ochranu proti IPO a přeočkovat jedince polysacharidovou 23valentní vakcínou (PPSV23), s minimálním

odstupem 8 týdnů od PCV13, avšak u k tomu účelu používané očkovací látky Pneumo 23 byla v roce 2017 celosvětově ukončena výroba, tudíž tento postup již není možné dodržet. Naopak osoby, kterým byla v minulosti aplikována Pneumo 23, by měly být v rozmezí 1–5 let poté přeočkovány PCV13. Již nedostupnou Pneumo 23 by mohla na českém trhu nahradit ekvivalentní očkovací látka Pneumovax 23 (taktéž PPSV23), která je v zahraničí běžně dostupná a u nás v roce 2019 získala registraci od Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Pneumovax 23 je určen dětem od 2 let, dospívajícím i dospělým, aplikuje se intramuskulárně či subkutánně. U zdravých osob se podává 1 dávka vakcíny, bez nutnosti přeočkování, to lze dle SPC zvážit u osob se zvýšeným rizikem pneumokokových infekcí, které byly očkovány před více než 5 lety. Je možné současné podání s chřipkovou vakcínou, přičemž se opět každá z nich aplikuje do jiného místa. I přes to, že je Pneumovax 23 v ČR registrován, na trhu se zatím neobjevil. Až se tak stane, bude pravděpodobně doporučení k revakcinaci osob s významným rizikem IPO upraveno dle místních vakcinačních autorit (22).

Virová hepatitida B

Virová hepatitida typu B (VHB) je infekce napadající jaterní tkáň, s průběhem akutním nebo také chronickým, která se přenáší nejčastěji krví a dalšími tělními tekutinami. Dle WHO patří mezi největší zdravotnické problémy současnosti, zejména v rozvojových zemích. I přesto, že v ČR je v posledních letech pozorován příznivý trend výskytu VHB, což lze považovat za úspěch dlouhodobě probíhajícího pravidelného očkování naší populace, u diabetiků je riziko nákazy mnohem vyšší než u zdravých lidí. Příčinou zvýšeného rizika infekce VHB u diabetiků je častý kontakt s krví, zejména při pravidelném měření hladiny glukózy v krvi a při aplikaci inzulínu. Podle ACIP byl přenos VHB dokumentován během asistovaného monitorování hladiny glukózy v krvi, a to kvůli vícenásobnému použití jednorázového zařízení pro odběr kapilární krve z prstu a nedostatečné dezinfekci a čištění glukometrů mezi pacienty. Přenos VHB tímto způsobem byl zaznamenán v různých prostředích, jako jsou například zařízení dlouhodobé péče, nemocnice, zařízení sociální péče, ambulantní chirurgická centra nebo soukromé ordinace. Riziko infekce se u diabetiků zvyšuje také kvůli přidruženým komplikacím diabetu, jako jsou špatně se hojící, dlouhodobě otevřené rány, které jsou snadnou vstupní branou infekce (23). Výsledky nedávné čínské studie (Zhang et al., 2019) ukazují, že riziko infekce VHB je vyšší u jedinců s diagnózou diabetes mellitus, jelikož relativní riziko infekce hepatitidou B u pacientů s diabetem bylo o 43 % vyšší než u osob bez diabetu (24). Na reprezentativním vzorku populace v USA se ukázala dokonce o 60 % vyšší séroprevalence protilátek proti jadrovému antigenu hepatitidy B (svědčící o přítomné nebo proběhlé infekci VHB) u osob ve věku ≥ 18 let s diagnostikovaným diabetem ve srovnání s osobami bez diabetu. Kromě zvýšeného rizika nákazy hrozí diabetikům také vyšší riziko komplikací a závažnějšího průběhu hepatitidy B. V americké populaci byla pozorována vyšší úmrtnost na akutní VHB u osob s diagnostikovaným diabetem ve srovnání s osobami bez diabetu, ačkoli rozdíl nebyl statisticky významný. U zdravých dospělých progreduje akutní infekce do chronicity přibližně v 5 % případů, u diabetiků je však pozorováno procento vyšší. Chronická infekce vede k cirhóze a rakovině

jater u ≥ 15 % dospělých, přičemž studie veteránů v USA ukázala, že diabetes sám o sobě u dospělých zvyšuje riziko chronického nealkoholického onemocnění jater a hepatocelulárního karcinomu přibližně dvojnásobně oproti osobám bez diabetu (23).

Z těchto důvodů se očkování proti hepatitidě typu B doporučuje všem dosud neočkovaným diabetikům, což jsou u nás osoby narozené před rokem 1989, u kterých ještě nebylo zavedeno povinné očkování proti VHB, samozřejmě v případech, že nebyly zaočkovány z jiných důvodů (zvláštní očkování u některých profesí či očkování na vlastní žádost). Podle doporučení ACIP by mělo být očkování proti hepatitidě B zahájeno co nejdříve po diagnostikování diabetu. Vakcína proti hepatitidě B může být bezpečně podávána osobám jakéhokoliv věku. V mladším věku je imunitní odpověď na vakcínu podobná u dospělých s diabetem i bez něj, tzn. že vysoké hladiny séroprotektce jsou bezpečně dosaženy u dětí s diabetem, avšak dospělí s diabetem mají sníženou odpověď na očkování. Podíl dospělých, kteří dosáhnou séroprotektce (≥ 10 mIU/ml protilátky na povrchový antigen hepatitidy B anti-HBs) po obdržení 3-dávkového schématu, se snižuje s věkem, obezitou, kouřením, imunosupresí a komorbidními stavy včetně diabetu. Řešením může být podávání schémat s prodlouženým intervalem poslední dávky, podání čtyř místo tří dávek nebo další přeočkování po absolvování standardního schématu, což může pomoci dosáhnout séroprotektce u větší části dospělých s diabetem, včetně těch, kteří nereagují na počáteční dávky vakcíny. Revakcinace dalšími 1–3 dávkami vakcíny proti hepatitidě B dle doporučení ACIP bezpečně zvyšuje podíl dospělých, kteří dosáhnou ochranné úrovně anti-HBs ≥ 10 mIU/ml, u nás se však revakcinace proti VHB rutinně neprovádí. Postvakcinační délka ochrany před infekcí VHB u zdravých osob trvá > 22 let, trvání imunity u osob s diabetem není známo (23, 25). Proto se u těchto vysoce rizikových, imunokompromitovaných pacientů doporučuje každoroční vyšetření anti-HBs protilátek. V případě, že koncentrace anti-HBs v séru poklesne pod ochrannou úroveň, je vhodné zvážit podání booster dávky (9).

Dostupné údaje nepotvrzují výhodu nějaké specifické vakcíny proti hepatitidě B, dávkování nebo konkrétního očkovacího plánu pro dospělé s diabetem. K vakcinaci diabetiků je tedy možné použít jakoukoliv z dostupných vakcín proti VHB (23). Monovalentní vakcína Engerix-B 10 μ g je určena dětem do věku 15 let, včetně novorozenců, v případě že neabsolvovali pravidelné očkování hexavakcínou, která proti VHB chrání. Doporučuje se očkovací schéma složené ze tří dávek aplikovaných intramuskulárně do deltového svalu, případně anterolaterální strany stehna u novorozenců a kojenců, ve věku 0, 1 a 6 měsíců. Je možné využít zrychlené schéma 0, 1 a 2 měsíce, které zajistí rychlejší ochranu, ale pro zajištění dlouhodobé imunity je vhodné podat 4. dávku vakcíny 12 měsíců po tomto schématu. Osobám starším 16 let je určena vakcína Engerix-B 20 μ g, která se aplikuje do svalu ramene stejným schématem jako předchozí vakcína. U osob starších 18 let lze ve výjimečných případech, například u osob cestujících do vysoce endemických oblastí, kdy je nutná rychlejší indukce ochrany, aplikovat 3 dávky vakcíny ve schématu 0, 7 a 21 dnů. Pro zajištění dlouhodobé imunity je vhodné podání 4. dávky po 12 měsících. Dospělým a mladistvým nad 15 let věku s renální insuficiencí je určena očkovací látka Fendrix. Očkovací schéma se skládá ze 4 dávek podaných do deltového svalu v 0, 1, 2, 6 měsíci.

Prevenar 13

Prevence pneumokokových onemocnění nejen u dětí, ale i u dospělých osob

- Prokázaná účinnost u osob nad 65 let věku, a to jak **proti invazivním pneumokokovým onemocněním, tak proti pneumoniím způsobeným pneumokoky.**¹
- Účinnost potvrzena rozsáhlou **klinickou studií CAPITA (84 496 pacientů nad 65 let).**^{1,2}
- **Bezpečnostní profil vakcíny ověřen** jak u dětí, tak u dospělých.¹
- U dospělých osob podáván v **1 dávce.** Potřeba revakcinace následnou dávkou nebyla stanovena.¹

PLNÁ ÚHRADA
pro osoby
starší 65 let³

Zkrácená informace o přípravku:

Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná). **Stožení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysacharidum sérotypus 1* (2,2µg), 3* (2,2µg), 4* (2,2µg), 5* (2,2µg), 6A* (2,2µg), 6B* (4,4µg), 7F* (2,2µg), 9V* (2,2µg), 14* (2,2µg), 18C* (2,2µg), 19A* (2,2µg), 19F* (2,2µg), 23F* (2,2µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (32µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hlinitku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥18 let a starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů - 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥7 měsíců: Kojenci 7 - 11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce. Děti a dospívající ve věku 2 - 17 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkované přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar by měly dostat jednu dávku 0,5 ml přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Děti a dospívající ve věku 5-17 let: 1 dávka přípravku Prevenar 13, pokud byly očkované jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použito 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné. Prevenar 13 by měl být podán jako první. Speciální populace: Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučuje imunizační schéma skládat z čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo deltový sval horní části paže dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na dílerický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Jedincům s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, nesmí být podán intramuskulárně, ale může být podán subkutánně v případě, že potenciální přínos převládá nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Jedinci se sníženou imunitní odpovědí mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Prevenar 13 může být podáván současně s některou z následujících vakcín: vakcínou proti diftérii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčné vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivované vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům. Mezi 12 - 23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkované přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6 - 17 let a dospělí ve věku 18-49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podáván současně s sezónní trivalentní (TIV) a sezónní kvadrivalentní (QIV) inaktivovanou chřipkovou vakcínou. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečů (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporespozivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únava, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18-49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT průjem a zvracení, u osob 18-29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu, s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/002. **Datum poslední revize textu:** 3.1.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Prevenar 13. 2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. N Engl J Med. 2015;372:1114-25. 3. Metodický postup k vykazování očkování od 1.5.2019.

Dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/190401_metodicky_postup_ockovani_2019.pdf, str.26-28, 8.7.2019.

Možné je i využití kombinované vakcíny proti virovým hepatitidám typu A a B. K tomuto účelu je v současnosti na českém trhu dostupná pouze vakcína Twinrix. Twinrix Adult je kombinovaná vakcína proti VHA a VHB, určená k imunizaci dospívajících a dospělých od 16 let. Očkovací schéma se skládá ze tří dávek, přičemž druhá se podává měsíc po první dávce a třetí 6 měsíců od první dávky. Vakcína se podává intramuskulárně do deltoidní oblasti. Pro děti a dospívající od 1 roku do 15 let věku existuje také vakcína proti hepatitidám A a B Ambirix s dvoudávkovým očkovacím schématem, která ovšem, podobně jako její alternativa Twinrix Paediatric není na českém trhu dostupná (26).

Herpes zoster

Herpes zoster (HZ) neboli pásový opar je infekční onemocnění vyvolané reaktivací viru varicella zoster (VZV). Primární infekce VZV se většinou u dětí manifestuje jako plané neštovice, virus poté v latentní formě přežívá v nervových gangliích. V případě, že dojde k reaktivaci, projevuje se VZV jako pásový opar, který se vyznačuje bolestivou kožní vyrážkou trvající až několik týdnů. Pokud bolest přetrvává více než 90 dní, hovoříme o postherpetické neuralgii (PHN), jejímž dominujícím příznakem je neuropatická bolest, jež výrazně snižuje kvalitu života pacienta a je příčinou zvýšených nákladů na zdravotní péči. Bylo prokázáno, že pacienti s diabetem 2. typu kvůli HZ infekci více navštěvují zdravotnická zařízení, bývá jim preskribováno více léčiv, mají vyšší riziko nutnosti hospitalizace a delší dobu pracovní neschopnosti než pacienti bez diabetu. Incidence HZ prudce roste s věkem, zejména nad 50 let. Diabetes mellitus je, vzhledem ke stavu snížené specifické imunity, rizikovým faktorem pro herpes zoster, jelikož tento stav usnadňuje reaktivaci VZV. Navíc enzym degradující inzulin, který může být spojen s patogenezí převládajícího diabetu 2. typu, je buněčný receptor zprostředkující infekci VZV a její šíření z buňky do buňky. To jsou zřejmě hlavní důvody toho, že diabetičtí pacienti mají zvýšené riziko vzniku HZ (9, 27). Nedávná španělská retrospektivní populační studie (Muñoz-Quiles et al., 2017) k vyhodnocení dopadu základního diabetu na riziko rozvoje HZ prokázala, že diabetes zvyšuje riziko HZ o 20 %. Také se ukázalo, že pacienti s diabetem jsou náchylní k rozvoji HZ v mladším věku než pacienti bez diabetu. U diabetiků je navíc vyšší riziko postherpetické neuralgie, která mívá závažnější, perzistující průběh (28). V dřívější retrospektivní studii (Suaya et al., 2014) na americké populaci se ukázal dokonce o 78 % vyšší výskyt HZ u jedinců s diabetem než bez a míra výskytu PHN byla o 50 % vyšší. Jedinci s diabetem měli o 45 % vyšší upravené riziko (hazard ratio) HZ a o 18 % vyšší ODDS ratio PHN. Kromě toho může HZ vyvolat zhoršení glykemie u pacientů s diabetem a vést k jeho dekompenzaci (29).

Z výše uvedených důvodů jsou diabetici považováni za rizikovou skupinu pro HZ a je jim doporučováno chránit se očkováním. I přesto, že HZ postihuje diabetiky i v mladším věku, CDC, ACIP a další instituce uvádí potřebu vakcinace u osob starších 50 let. Jak již bylo zmíněno, po padesátce se riziko HZ zvyšuje, a zřejmě i proto jsou obě existující vakcíny určeny právě osobám starším 50 let. Starší živá atenuovaná vakcína s názvem Zostavax, která se u nás běžně používala již však od konce roku 2019 není do ČR dodávána. Nahradit by ji mohla novější rekombinantní očkovací látka Shingrix, která byla v Evropské unii, stejně tak u nás, registrována v roce 2018, na trhu se ale zatím neobjevila. Až se tak stane,

bude se očkovat 2 dávkami, kdy se druhá dávka aplikuje 2 měsíce po té první, případně za 2–6 měsíců. Shingrix je určen pro intramuskulární podání do deltového svalu, na rozdíl od dříve používaného Zostavaxu se subkutánní nebo intramuskulární aplikací. Zostavax bylo možné očkovat zároveň s inaktivovanou vakcínou proti chřipce, avšak současné podání s PPSV23 vedlo ke snížené imunogenicitě. Oproti tomu Shingrix může být podán souběžně s neadjuvovanou inaktivovanou vakcínou proti sezónní chřipce, PPSV23 nebo vakcínou proti tetanu-difterii-pertusi se sníženým obsahem antigenů (Tdap). Opět platí pravidlo aplikace každé očkovací látky do jiného místa (27, 30). U jedinců, kteří jsou vnímaví k VZV (nebyli očkováni proti varicelle, ani ji v minulosti neprodělali), je vhodné zvážit rovněž očkování proti varicelle, jelikož u dospělých osob obecně, zejména pak u chronicky nemocných, bývá průběh těžší s častějšími komplikacemi, a očkování zároveň snižuje riziko vzniku HZ. Vzhledem k tomu, že se jedná o živou atenuovanou vakcínu (Varilrix), je však třeba vyšší obezřetnost při očkování diabetických pacientů, tak aby byly dodrženy kontraindikace podání vakcíny, zejména v souvislosti s přidruženými komorbiditami. Zároveň je třeba počítat s možnou sníženou imunitní odpovědí u imunokompromitovaných pacientů (31).

Tetanus, difterie, pertusse

Samozřejmě ani u diabetiků by se nemělo zapomínat na pravidelné přeočkování proti tetanu podle očkovacího kalendáře, tj. po 10 až 15 letech, u osob nad 60 let po 10 letech, jelikož bylo zjištěno, že průměrný titr antitoxinu klesá se zvyšujícím se věkem. U pacientů s diabetem navíc existuje zvýšená náchylnost k tetanové infekci, a to kvůli přidruženým komplikacím (zejména syndrom diabetické nohy) v kombinaci se snížením funkce imunitního systému. Byl zdokumentován statisticky významný rozdíl v hladinách tetanového antitoxinu mezi skupinami lidí s diabetem 2. typu a zdravými kontrolami, diabetičtí pacienti mají nižší hladinu antitoxinu. Zranitelnost diabetických pacientů vůči pomalu se hojícím vředům nohou navíc může poskytnout cestu spor *C. tetani* a následné infekci tetanem (32, 33).

Podle doporučení CDC, ACIP by měl být každý dospělý člověk alespoň 1x za život přeočkován jednou dávkou vakcíny proti tetanu, difterii a pertussi (Tdap), která obsahuje tetanický toxoid, snížené množství difterického toxoidu a acelulární pertusovou složku. K tomuto účelu jsou v ČR dostupné 2 identické vakcíny Adacel a Boostrix, které se aplikují intramuskulárně do deltového svalu. Tyto vakcíny mohou být aplikovány místo samostatné tetanové vakcíny při pravidelném přeočkování, nebo kdykoliv mezi těmito dávkami, avšak s minimálním odstupem 1 roku od poslední dávky tetanové vakcíny. Vakcíny Tdap však nejsou, na rozdíl od samostatné tetanové vakcíny (Vacteta), hrazeny ze zdravotního pojištění, existuje však možnost získat na ně příspěvek od zdravotní pojišťovny (liší se u jednotlivých zdravotních pojišťoven). CDC doporučuje diabetikům přeočkování proti tetanu každých 10 let.

Závěr

Diabetici jsou vzhledem ke snížené funkci imunitního systému a/nebo kvůli přidruženým komplikacím náchylnější k infekcím. Některé z těchto infekcí jsou preventabilní očkováním, čehož by se mělo využít ve pro-

spěch těchto pacientů. Navzdory tomu je však proočkovanosť v obecné populaci i u rizikových skupin, včetně diabetických pacientů, stále nedostatečná. Výše uvedená doporučení jsou v souladu s doporučeními věrohodných institucí, a to zejména CDC a ACIP, doplněná o poznatky

získané rešerší literatury a aktuálních vědeckých studií. Je tedy úlohou lékařů (nejen primární péče), aby přispěli ke zvýšení proočkovanosť a tím i ochraně zdraví svých pacientů.

LITERATURA

- Souček M, Svačina P. Vnitřní lékařství v kostce. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2019. ISBN 978-80-271-2289-9.
- Škrha J. Diabetologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-607-6.
- Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. 6. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf, 2018. Jessenius. ISBN 978-80-7345-559-0.
- Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2016. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. 2016 [cit. 2020-01-08]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/publikace/zdravotnictvi-cr-strucny-prehled-cinnosti-oboru-diabetologie-endokrinologie-za-obdobi-2007>
- Roglic G. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016. ISBN 9789241565257.
- Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2012; 16(7) [cit. 2020-01-10]. DOI: 10.4103/2230-8210.94253. ISSN 2230-8210. Dostupné z: <http://www.ijem.in/text.asp?2012/16/7/27/94253>
- Geerlings S, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology* [online]. 1999; 26(3–4): 259–265 [cit. 2020-01-10]. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x. ISSN 09288244. Dostupné z: <https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>
- Mađar R, Benešová D, Brandejská D, et al. Vaccination of Patients with Diabetes Mellitus – a Retrospective Study. *Central European Journal of Public Health* [online]. 2011; 19(2): 98–101 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.21101/cejph.a3634. ISSN 12107778. Dostupné z: <http://cejph.szu.cz/doi/10.21101/cejph.a3634.html>
- Jeseňák M, Urbančíková I. Očkovanie v speciálních situacích. 2., preprac. a rozšíř. vyd. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4324-3.
- Beran J. Diabetes mellitus a imunizace: Diabetes mellitus and immunization. Vnitřní lékařství. Praha: Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně, 2006; 52(5): 438–442. ISSN 0042-773X.
- Slíva J, Votava M. Farmakologie. 1. vyd. Praha: Triton, 2011. Lékařské repertorium. ISBN 9788073875008.
- Farmakoterapeutické informace – Měsíčník pro lékaře a farmaceuty: Perorální antidiabetika v léčbě diabetes mellitus 2. typu. 2009. ISSN 1211-0647. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/brezen-2009>
- Šmahelová A. Perorální antidiabetika skupiny derivátů sulfonylurey [online]. Praha: Remedia, 2008, [cit. 2020-07-02]. ISSN 0862-8947. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Peroralni-antidiabetika-skupiny-derivatu-sulfonylurey/6-F-zn.magarticle.aspx>
- Suchopár J, Valentová Š. Compendium: Léčiva používaná v podmínkách ČR. 5. vyd. Panax Co, s.r.o., 2018. ISBN 978-80-902806-7-0.
- Kesavadev J, Misra A, Das AK, et al. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. 2012; 16(6) [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.4103/2230-8210.102982. ISSN 2230-8210. Dostupné z: <http://www.ijem.in/text.asp?2012/16/6/886/102982>
- Dos Santos G, Tahrat H, Bekkat-Berkani R. Immunogenicity, safety, and effectiveness of seasonal influenza vaccination in patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2018; 14(8): 1853–1866 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1080/21645515.2018.1446719. ISSN 2164-5515. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1446719>
- Rodriguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, De Diego C, et al. Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2014; 8(3): 363–370 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.4161/hv.18548. ISSN 2164-5515. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.18548>
- Kynčl J, Havlíčková M. Význam očkování proti chřipce a jeho optimální načasování. Státní zdravotní ústav [online]. [cit. 2020-01-15]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/vyznam-ockovani-proti-chripce-a-jeho-optimalni-nacasovani>
- Lelekis M, Stefani D. Prevention of Pneumococcal Disease in Patients with Chronic Cardiometabolic Diseases. *International Journal of Caring Sciences* [online]. 9(2), 1124–1128 [cit. 2020-01-20]. Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Prevention-of-Pneumococcal-Disease-in-Patients-with-Lelekis-Stefani/578ff7d91fd2633e949fa76c45b816ad690c86f1>
- Jackson L, Gurtman A, Van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* [online]. 2013; 31(35): 3594–3602 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.084. ISSN 0264410X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13005860>
- PREVENAR 13: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-05-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194312&tab=texts>
- PNEUMOVAX 23: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-05-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0236387&tab=texts>
- Sawier M, Hoerger T, Murphy T, et al. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA The Journal of the American Medical Association*. 2012; 307: 659–662.
- Zhang X, Zhu X, Ji Y, et al. Increased risk of hepatitis B virus infection amongst individuals with diabetes mellitus. *Bioscience Reports* [online]. 2019; 39(3) [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1042/BSR20181715. ISSN 0144-8463. Dostupné z: <https://portlandpress.com/bioscience/article/doi/10.1042/BSR20181715/111013/Increased-risk-of-hepatitis-B-virus-infection>
- Schillie S, Spradling P, Murphy T. Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Persons With Diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care* [online]. 2012; 35(12): 2690–2697 [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.2337/dc12-0312. ISSN 0149-5992. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc12-0312>
- Macounová P. Virové hepatitidy v Pardubickém kraji. Ostrava, 2019. Diplomová práce. Ostravská univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce RNDr. Aleš Hozák.
- Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Therapy* [online]. 2018; 9(2): 545–550 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1007/s13300-018-0394-4. ISSN 1869-6953. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-018-0394-4>
- Muñoz-Quiles C, López-Lacrot M, Ampudia-Blasco F, et al. Risk and impact of herpes zoster on patients with diabetes: A population-based study, 2009–2014. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 2017; 13(11): 2606–2611 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1080/21645515.2017.1368600. ISSN 2164-5515. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1368600>
- Suaya J, Chen S-Y, Qian L, et al. Incidence of Herpes Zoster and Persistent Post-Zoster Pain in Adults With or Without Diabetes in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014, 1(2). DOI: 10.1093/ofid/ofu049. ISSN 2328-8957. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu049>
- SHINGRIX: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222844&tab=texts>
- VARILRIX: Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2020-06-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0010277&tab=texts>
- Kilič, D. Seroprevalence of tetanus immunity among noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes and its Complications* [online]. 2003; 17(5): 258–263 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1016/S1056-8727(02)00255-6. ISSN 10568727. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872702002556>
- Soulsby H, Russell-Jones D. Does diabetes put you at risk of tetanus?. *Practical Diabetes International* [online]. 2010; 27(9): 381–382 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1002/pdi.1530. ISSN 13578170. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pdi.1530>

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN®
Cardiovascular



AstraZeneca



Ropeginterferon alfa-2 b v léčbě pacientů s pravou polycytémií

Libor Červinek

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Interferon alfa (IFN- α) je používán přes 30 let v léčbě myeloproliferativních onemocnění. IFN- α prokázal schopnost indukovat klinickou, hematologickou, molekulární a histopatologickou remisi, ale jeho toxicita zůstala limitací jeho širšího užití. Vývoj pegylovaných forem s lepší tolerancí přináší pacientům nové možnosti. Klinické studie fáze 3, ropeginterferon- α versus hydroxyurea: PROUD-PV a CONTINUATION-PV, prokázaly dlouhodobou superioritu v efektivitě a bezpečnosti ve srovnání ropeginterferonu alfa-2 b s hydroxyureou. Léčebné použití interferonů je nutnou součástí léčebného schématu u mladších rizikových pacientů v 1. linii, ale do současnosti žádný nepegylovaný i pegylovaný interferon neměl v SPC léčbu pacientů s pravou polycytémií. Jako první a jediný získal registraci Ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) a je dostupný v Evropské unii i v ČR pro léčbu pacientů s pravou polycytémií bez symptomatické splenomegalie.

Klíčová slova: ropeginterferon alfa-2 b, myeloproliferativní onemocnění, PROUD-PV, CONTINUATION-PV.

Ropeginterferon alfa-2 b for the therapy of polycythemia vera

Interferon alfa (IFN- α) has been used in the treatment of myeloproliferative disorders for more than 30 years. IFN- α has been shown to induce clinical, hematological, molecular, and histopathological remission, but its toxicity has remained a limitation of its more widespread use. The development of pegylated forms with a better tolerance has brought new options for patients. Phase III clinical trials, ropeginterferon- α versus hydroxyurea: PROUD-PV and CONTINUATION-PV, have shown long-term superiority in the efficacy and safety when comparing ropeginterferon alfa-2 b with hydroxyurea. Therapeutic use of interferons is a necessary part of the treatment regimen in younger at-risk patients in the first line, but until now, no SPC of a non-pegylated or pegylated interferon included treatment of patients with polycythemia vera.

Ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) is the first and only one to have obtained registration and is available in the European Union as well as the Czech Republic for the treatment of patients with polycythemia vera without symptomatic splenomegaly.

Key words: ropeginterferon alfa-2 b, myeloproliferative neoplasms, PROUD-PV, CONTINUATION-PV.

Doporučené léčebné postupy pro pacienty s pravou polycytémií (PV) byly v posledních letech revidovány na základě výsledků publikovaných klinických studií, nových poznatků o molekulárně genetické patofyziologii onemocnění, a i v souvislosti s novými léky (1, 2). Pacienti s nízkým rizikovým onemocněním jsou léčeni pomocí léčebných venepunkcí a preventivním podáním antiagregačních léků. Naším cílem je udržet hladinu hematokritu pod 45 %. Venepunkce jsou jistě účinnou a bezpečnou léčebnou modalitou, ale mnoho pacientů z této léčby přechází na medikamentózní terapii, nejčastěji podáním cytoreduktivních léků. Problém může být intolerance venepunkce ze strany pacientů, dále rozvoj deficitu železa a také opakované venepunkce narážejí na problém s venózním vstupem. Pacienti s vysoce aktivním onemocněním, kteří

mají progresivní splenomegalii, leukocytózu, kardiovaskulární rizikové faktory nebo s onemocněním asociované symptomy, jako je svědění, hubnutí či noční pocení, jsou indikováni k cytoreduktivní terapii. Jako vhodná léčba u těchto pacientů se jeví podání interferonu alfa.

Pacienty s vysoce rizikovým onemocněním stratifikujeme dle věku a přítomnosti závažných komorbidit. Pacienti do 70 let věku bez závažných komorbidit léčíme v první linii podáním pegylovaného interferonu alfa, pokud pacienti na tuto léčbu neodpovídají, je v další linii indikována cytoreduktivní léčba hydroxyureou či podáváním JAK1/2 inhibitoru.

Pro pacienty se závažnými komorbiditami či věkem nad 70 let je v první linii léčba hydroxyureou či pegylovaným interferonem alfa, v druhé linii poté JAK1/2 inhibitor. V klinické praxi se snažíme především

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Libor Červinek, Ph.D., Cervinek.libor@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 309–313

Článek přijat redakcí: 28. 5. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 11. 6. 2020

u mladších pacientů preferenčně podávat interferon s přihlédnutím k možnému leukemogennímu vlivu hydroxyurey při dlouhodobém užití. Pacientky, které plánují těhotenství a potřebují cytoreduktivní terapii, by měly být preferenčně léčeny interferonem z důvodu potenciální teratogenity hydroxyurey či busulfanu.

Použití inhibitorů JAK1/JAK2 tyrozinkinázy v druhé linii léčby pravé polycytémie je limitováno chybějící úhradou preparátu ze strany plátců zdravotní péče. Ruxolitinib prokázal v klinických studiích u pacientů s pravou polycytémií účinnost stran jak redukce velikosti sleziny, tak i udržení cílového hematokritu.

Již přibližně 30 let je v léčbě myeloproliferativních onemocnění používán interferon alfa. Používání interferonu alfa v oblasti chronické myeloidní leukémie bylo vytlačeno selektivními inhibitory BCR-ABL fúzního genu. V oblasti Ph negativních (Onemocnění bez filadelfského chromozomu) myeloproliferací zůstalo použití interferonu jednou z doporučených léčebných možností s účinností limitovanou množstvím nežádoucích účinků. Jednou z limitujících vlastností léčby interferonem alfa je nutnost časté parenterální aplikace preparátu a mnohé celkové nežádoucí účinky (flu-like syndrom, účinky na psychiku, hematologická toxicita, manifestace autoimunitních onemocnění, jaterní toxicita, oční komplikace) (3). V klinické praxi byly v rámci léčby pacientů s polycytemia vera používány standardní preparáty interferon alfa-2 b a interferon alfa-2 a oba tyto preparáty nejsou již v České republice dostupné ke komerčnímu použití. V rámci výzkumu byly vyvinuty pegylované formy interferonu, jež umožňují snížení frekvence podání i četnosti výskytu nežádoucích účinků. V současnosti je na některých pracovištích používán pegylovaný interferon alfa-2 a (Pegasys). Preparát nemá v SPC léčbu pravé polycytémie a jeho výroba bude v následujících měsících z rozhodnutí výrobce ukončena. Inovativním preparátem ze skupiny interferonů je ropeginterferon alfa-2 b, což je preparát obsahující jednu izoformu interferonu, což se projevuje zvýšením snášenlivosti přípravku a pegylační úpravou umožňující snížení frekvencí aplikace na jednou za 2 týdny, v dlouhodobém podání i aplikaci jednou za 3 až 4 týdny.

Srovnání ropeginterferonu alfa-2 b versus standardní léčba pravé polycytémie bylo ověřeno v otevřené multicentrické randomizované klinické studii fáze III PROUD-PV a v následné extenzi studie CONTINUATION-PV (4).

V rámci studie bylo zúčastněno 48 center v Evropě a ve studii bylo v obou větvích léčeno celkově 254 dospělých pacientů s PV. Jedním z center bylo i naše pracoviště s celkovým počtem 10 léčených pacientů, tudíž s tímto preparátem máme vlastní 6leté zkušenosti, 5 pacientů z našeho souboru dosud pokračuje v rámci studie CONTINUATION-PV.

Jelikož se jedná o dosud jedinou publikovanou randomizovanou multicentrickou studii fáze III přímo srovnávající léčbu hydroxyureou s ropeginterferonem alfa-2 b, mohou výsledky ovlivnit léčebná doporučení pro léčbu pacientů s pravou polycytémií.

V rámci klinické studie PROUD-PV byli zařazení pacienti náhodně rozdělení do dvou ramen v poměru 1:1, a to jedné skupiny léčené ropeginterferonem alfa-2 b a do druhé skupiny léčené hydroxyureou, v rámci studie nebylo umožněno pacientům přejít mezi oběma rameny. Primárním cílem klinické studie byla non-inferiorita ropeginterferonu alfa-2 b vůči hydroxyuree. Hlavní vstupní kritéria pro zařazení do klinické studie byl věk více či rovno 18 let a diagnóza pravé polycytémie dle

kritérií WHO z roku 2008, včetně mutace JAK2. Bylo vyžadováno, aby dosud neléčení pacienti byli indikováni k zahájení medikamentózní léčby. Vstup do studie byl umožněn i pacientům dosud léčeným hydroxyureou, pokud byla doba léčby kratší než 3 roky a pokud na této léčbě nebyli pacienti v kompletní remisi nemoci, nebo k léčbě hydroxyureou vykazovali rezistenci či intoleranci dle ELN (Evropská leukemická síť) kritérií. Pokud pacienti dokončili studii PROUD-PV, byla jim nabídnuta účast v následné extenzivní studii CONTINUATION-PV. Pacienti, kteří byli v studii PROUD-PV ve větví s ropeginterferonem alfa-2 b, pokračovali v této léčbě, pacienti v standardní léčbě pokračovali v užívání hydroxyurey nebo konvenčními nestudiovými interferony, inhibitory JAK2 či podáním anagrelidu, fosforu-32 či busulfanu (dle rozhodnutí zkoušejícího lékaře).

Randomizace pacientů do jednotlivých ramen studie byla na základě věku, předléčenosti hydroxyureou a historie tromboembolických komplikací. V rámci 12 měsíců trvání klinické studie PROUD-PV byli pacienti léčeni podkožní aplikací ropeginterferonu alfa-2 b každé 2 týdny. Zahajovací dávka ropeginterferonu alfa-2 b byla 100 µg. Pacienti, již byli dosud léčeni hydroxyureou, začínali léčbu ropeginterferonem v dávce 50 µg. Zahajovací dávka hydroxyurey byla 500 mg/den. Léčebná dávka obou preparátů byla navyšována až do dosažení cílových hodnot hematokritu menšího než 45 % (bez nutnosti venepunkce) a normalizace hladiny trombocytů a leukocytů. Všichni pacienti užívali antiagregační terapii kyselinou acetylsalicylovou či jinou antikoagulační léčbu. V 3měsíčních intervalech byli pacienti v rámci rozšířených vizit vyšetřováni stran kompletního krevního obrazu, laboratorních biochemických a imunologických parametrů, ultrazvukového vyšetření sleziny a srdce a v neposlední řadě i pomocí dotazníků na kvalitu života. Zvláště obezřetně byly sledovány možné tromboembolické příhody, ať již makro- či mikrovaskulární, a specifické projevy nemoci, jako svědění a bolesti hlavy. Po skončení PROUD-PV studie byli pacienti vyšetřeni stran velikosti sleziny na CT či MR přístroji.

Každých 6 měsíců byla centrálně stanovena alelická nálož mutace JAK2. Primárním složeným cílem studie PROUD-PV byla hematologická odpověď a normalizace velikosti sleziny. Sekundárními cíli studie bylo stanovení nálože JAK2 mutace, doba do léčebné odpovědi, trvání léčebné odpovědi, potřeba provedení venepunkcí, změna s onemocněním spojených symptomů, změna kvality života dle metodiky (EQ-5D-3L) a nežádoucí příhody dle metodiky GCP (Správná klinická praxe). Primárním cílem klinické studie CONTINUATION-PV

Tab. 1. Charakteristiky pacientů při screeningu v rámci studie PROUD-PV

	Léčebné rameno s ropeginterferonem alfa-2 b (n = 127)	Rameno s hydroxyureou (n = 127)
Věk	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Ženy n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Muži n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Kavkazská rasa (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Trvání PV (v měsících)	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Zátěž alely JAK2V617F (%)	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Hematokrit (%)	47,8 ± 5,22	48,6 ± 5,39
Trombocyty (10⁹/l)	537,7 ± 273,08	516,8 ± 254,43
Leukocyty (10⁹/l)	11,5 ± 4,76	11,9 ± 4,88
Přítomnost splenomegalie		
Ne n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Ano n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

1. linie léčby PV¹
monopegylovaný
IFN¹

**KOMFORTNÍ
DÁVKOVÁNÍ
1x ZA 2-4 TÝDNY¹**

ZMĚNA PV

SNÍŽENÍ ZÁTĚŽE ONEMOCNĚNÍ

Snížení alelické zátěže JAK2^{V617F} 1,2

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST

Stálá hematologická odpověď^{1,2}

DOBŘÍ SNÁŠENLIVOST

Není leukemogenní²

Zkrácená informace k léčivému přípravku BESREMI

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje ropeginterferon alfa-2b 250 mikrogramů, což odpovídá množství 500 mikrogramů/ml). Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru (jedno pero s 0,5 ml roztoku obsahuje ropeginterferon alfa-2b 500 mikrogramů, což odpovídá množství 1000 mikrogramů/ml). Uváděné množství odpovídá množství interferonu alfa-2b, který je částí ropeginterferonu alfa-2b, bez ohledu na pegylaci. Ropeginterferon alfa-2b je kovalentní konjugát bílkoviny interferon alfa-2b produkované buňkami Escherichia coli rekombinantní DNA technologií, s molekulou monomethylether polyethylenglykolu (mPEG). Účinnost tohoto léčivého přípravku nemá být srovnávána s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny ze stejné terapeutické třídy. **Indikace:** Léčba polycytemia vera u dospělých bez symptomatice splenomegalie. **Dávkování a způsob podání: Titrační fáze:** Doporučená počáteční dávka je 100 mikrogramů (nebo 50 mikrogramů u pacientů s jinou cytoredukční terapií). Dávka se má zvyšovat postupně o 50 mikrogramů jednou za dva týdny (současně se má postupně snižovat případná jiná cytoredukční terapie) až do dosažení stabilizace hematologických parametrů (hematokrit <45 %, trombocyty <400 x 10⁹/l a leukocyty <10 x 10⁹/l). Maximální doporučená jednorázová dávka je 500 mikrogramů injekčně jednou za dva týdny. **Udržovací fáze:** Dávka, při které je dosaženo stabilizace hematologických parametrů, má být zachována a podávána v intervalu jednou za dva týdny po dobu nejméně 1,5 roku. Poté může být dávka upravena a/nebo může být prodloužen interval podávání až na jednou za čtyři týdny podle toho, co je pro pacienta vhodné. Při výskytu nežádoucích účinků je třeba dávku snížit nebo terapii přerušit. Po odeznění nežádoucího účinku má být léčba znovu zahájena v nižší dávce, než je dávka, při které k nežádoucímu účinku došlo. **Zvláštní populace:** U pacientů s nezávažnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování, stejně jako u pacientů s lehkou (GFR 60-89 ml/min) nebo středně těžkou (GFR 30-59 ml/min) poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce (GFR 15-29 ml/min) se doporučuje nižší počáteční dávka ropeginterferonu alfa-2b, a to 50 mikrogramů. Bezpečnost a účinnost přípravku Besremi u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Besremi se aplikuje subkutánně, optimálně na kůži na břiše v okolí pupku, avšak nikoli ve vzdálenosti do 5 cm od pupku, nebo oblast stehna. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není kontrolovatelné konvenční léčbou. Existence nebo anamnéza těžké psychiatrické poruchy, sebevražedných představ nebo sebevražedného pokusu. Těžké preexistující kardiovaskulární onemocnění (tj. nekontrolovaná hypertenze, městnavé srdeční selhání (≥ třída II NYHA), těžká srdeční arytmie, významná stenóza koronárních arterií, nestabilní angina pectoris) nebo nedávná cévní mozková příhoda či infarkt myokardu. Anamnéza nebo přítomnost autoimunitního onemocnění. Imunosuprimování příjemci transplantátu. Kombinace s telbivudinem. Dekompenzovaná cirhóza jater (Child-Pugh skóre třídy B nebo C). Konečné stadium onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Během titrační fáze nemusí mít přípravek plnou účinnost v prevenci kardiovaskulárních potíží a tromboembolie. Pacienti je zejména během titrační fáze nutno pečlivě monitorovat. Zajistěte pravidelné stanovení kompletního krevního obrazu včetně hematokritu, počtu leukocytů a trombocytů, a to i po dosažení optimální dávky. Před léčbou ropeginterferonem alfa-2b je nutné léčit preexistující onemocnění štítné žlázy. Pokud se onemocnění štítné žlázy vyskytne během léčby a pokud lze hladinu TSH udržet pod kontrolou v normálním rozmezí, může léčba ropeginterferonem pokračovat. U pacientů s diabetem, u kterých toto onemocnění není možné účinně kontrolovat léčivými přípravky, se léčba ropeginterferonem alfa-2b nemá zahájit. Pokud se diabetes rozvine během léčby a není možné léčbu kontrolovat má být léčba ropeginterferonem alfa-2b ukončena. U některých pacientů léčebných ropeginterferonem alfa-2b byly zjištěny účinky na CNS, a to zejména deprese. Pokud se psychiatrické příznaky zhorší, doporučuje se léčbu ropeginterferonem alfa-2b ukončit. Pacienti s preexistujícími kardiovaskulárními poruchami nebo anamnézou těchto poruch, je během léčby ropeginterferonem alfa-2b nutno pečlivě sledovat. Terapie interferonem alfa může způsobovat hepatotoxicitu. Je nutná pravidelná kontrola jaterních enzymů a jaterních funkcí. Léčbu je třeba ukončit, pokud je zvýšení hladiny jaterních enzymů progresivní a klinicky významné i přes snížení dávky přípravku. Ve vzácných případech byly pozorovány respirační poruchy, těžké poruchy oka či závažné akutní reakce hypersenzitivit. Bez ohledu na dávku či poškození ledvin mají být pacienti sledováni. U jiných interferonů byly hlášeny zubní a periodontální poruchy. U ropeginterferonu alfa-2b je vyskytly kožní poruchy. Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol. Velké objemy se musí podávat s opatrností, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidoza). **Významné interakce:** Má se za to, že enzymy katabolismu bílkoviny se podílejí na metabolismu ropeginterferonu alfa-2b. Bylo zjištěno, že interferon alfa ovlivňuje aktivitu izoenzymů CYP1A2 a CYP2D6 cytochromu P450. Kombinovaná léčba s telbivudinem a ropeginterferonem alfa-2b je kontraindikována. Při podávání ropeginterferonu alfa 2b v kombinaci s jinými potenciálně myelosupresivními/chemoterapeutickými přípravky je nutno postupovat obezřetně. Narkotika, hypnotika nebo sedativa musejí být při souběžném používání s ropeginterferonem alfa-2b podávána s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby ropeginterferonem alfa-2b používat účinnou antikoncepci, pokud se nedohodnou s lékařem jinak. Není známo, zda se účinná látka přípravku vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojné děti nelze vyloučit. **Hlavní nežádoucí účinky:** leukopenie (19,1 %), trombocytopenie (18,5 %), artralgie (12,9 %), únavy (12,4 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (11,2 %), onemocnění podobající se chřipce (10,7 %), myalgie (10,7 %), pyrexie (8,4 %), pruritus (8,4 %), zvýšená alaninaminotransferáza (8,4 %), anémie (7,9 %), bolest v končetině (6,7 %), alopecie (6,7 %), neutropenie (6,7 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (6,2 %), bolest hlavy (6,2 %), průjem (5,6 %), těsavka (5,1 %), závrat (5,1 %) a reakce v místě injekce (5,1 %). Závažnými nežádoucími účinky jsou deprese (1,1 %), fibrilace síní (1,1 %) a akutní stresová porucha (0,6 %). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Seznam pomocných látek:** Chlorid sodný, Natrium-acetat, Ledová kyselina octová, Benzylalkohol, Polysorbát 80, Voda pro injekci. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem. Předplněné pero může být během 30 dnů použito až dvakrát. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wilhelminenstrasse 91/1f, 1160 Vídeň, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1352/001 a EU/1/18/1352/002. **Datum revize textu:** 15. 2. 2019. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

Reference: 1. SPC Besremi. 2. Besremi[®] European Public Assessment Report (EPAR) 2019.

bylo dlouhodobé hodnocení efektivity a bezpečnosti podávání ropeginterferonu alfa-2 b. Složeným primárním cílem byl počet pacientů, kteří dosáhli kompletní hematologické odpovědi a normalizace velikosti sleziny, dále byly hodnoceny s onemocněním spojené příznaky, jako porucha mikrocirkulace, svědění či bolesti hlavy. Sekundárními cíli studie byla změna alelické nálože JAK2, změna hematologických parametrů a velikosti sleziny od zahájení léčby, doba do léčebné odpovědi a trvání léčebné odpovědi, nutnost venepunkcí, změna kvality života a nežádoucí příhody.

Výsledky

V klinické studii PROUD-PV bylo od 17. září 2013 do 13. března 2015 sledováno 306 pacientů, randomizováno bylo 257 pacientů, z toho 127 pacientů do ramene ropeginterferon alfa-2 b a 130 pacientů do ramene s hydroxyureou (3 pacienti z této větve po randomizaci ze studie odstoupili). Viz tabulka 1.

21 pacientů (17 %) ze 127 pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2 b a 16 pacientů (13 %) v rameni s hydroxyureou předčasně léčbu ukončilo. 217 pacientů studii PROUD-PV dokončilo a 171 pacientů pokračovalo do studie CONTINUATION-PV. Z těchto 95 pacientů (75 %) pokračovalo v léčbě ropeginterferonem alfa-2 b a 76 (60 %) pokračovalo v léčbě běžně dostupnými preparáty. V době statistické analýzy 17 (18 %) pacientů léčených ropeginterferonem a 7 (9 %) léčených standardní studii ukončilo. Medián doby sledování v prvním roce léčby byl v obou větvích 52 týdnů. Medián celkového sledování byl 182,1 týdne (166,3–201,7) v rameni s ropeginterferonem a 164,5 týdne (144,4–159,3) ve větvi s hydroxyureou. Střední efektivní dávky léku bylo dosaženo za přibližně 3,7 měsíce ve větvi s ropeginterferonem a 2,6 měsíce ve větvi s hydroxyureou. V 36. měsíci byl medián dávky ropeginterferonu 425 µg a 1000 mg pro hydroxyureu.

V klinické studii PROUD-PV 26 (21 %) z 122 pacientů v rameni s ropeginterferonem a 34 (28 %) z 123 pacientů v rameni s hydroxyureou splnilo primární cíl studie kompletní hematologické odpovědi a normalizace velikosti sleziny v 12 měsících léčby. 95% interval spolehlivosti rozdílu v odpovědi byl -17,23 do 4,09, což nesplňovalo kritérium non inferiority ($p=0,23$). Kompletní hematologická odpověď bez zahrnutí velikosti sleziny ve 12 měsících – odpovědi byly v obou ramenech obdobné, předléčení hydroxyureou nemělo na dosažení kompletní hematologické odpovědi signifikantní dopad.

V klinické studii CONTINUATION-PV bylo zastoupení pacientů s kompletní hematologickou odpovědí signifikantně vyšší v rameni s ropeginterferonem alfa-2 b než ve skupině léčených hydroxyureou. Zastoupení pacientů s kompletní hematologickou odpovědí narůstalo od 24. měsíce a bylo nejvyšší v 36. měsíci studie. Rozdíl mezi oběma rameny v dosažení léčebné odpovědi byl v 36. měsíci signifikantní. Kompletní hematologická odpověď včetně normalizace velikosti sleziny u pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2 b se s časem navyšovala z 27 (30 %) z 91 pacientů v 12. měsíci na 38 (42 %) z 90 pacientů ve 36. měsíci. Během 36měsíčního léčebného období byl podíl pacientů, kteří vykazovali léčenou odpověď, významně vyšší ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu ve srovnání s hydroxyureou (37 [39 %] z 95 pacientů oproti 11 [15 %] z 76 pacientů, $p=0,0011$; 28 [30 %] z 95 vs. 11 [15 %] 76, $p=0,025$). Viz tabulka 2.

Molekulární odpovědi na léčbu nebyly ve studii PROUD-PV ve 12 měsících signifikantně odlišné (42 [34 %] ze 123 v ropeginterferonu alfa-2 b skupiny vs. 52 [42 %] ze 123 ve skupině hydroxyurey, $p=0,19$). V obou skupinách došlo po 12 měsících léčby ke snížení průměrné hodnoty zátěže alely JAK2 (z 41,9 % [SD 23,49] na 30,7 % [SD 22,66] v rameni ropeginterferonu alfa-2 b a z 42,8 % [SD 24,14] na 25,9 % [SD 21,49] ve skupině hydroxyurey).

V studii CONTINUATION-PV byl počet pacientů s molekulární odezvou významně vyšší ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu než ve skupině hydroxyureou. Pacienti léčení ropeginterferonem alfa-2 b vykázali v 36. měsíci pokles střední nálože alely JAK2 na méně než polovinu vstupní hladiny z 42,8 % [SD 23,4] na 19,7 % [SD 21,3], zatímco ve skupině hydroxyurey byl pokles alelické zátěže přechodný a v 36. měsíci došlo k návratu k původní hladině (42,9% [SD 23,0] při vstupu a 39,3% [SD 25,91]). Viz tabulka 3.

V post-hoc analýze snížení alelické zátěže JAK2 korelovalo s úplnou hematologickou odpovědí ve 12, 24 a 36 měsících ve skupině s ropeginterferonem alfa-2 b (Pearsonova korelace -0,45 [$p<0,0001$], -0,24 [$p=0,037$] a -0,31 [$p=0,009$]). Údaje o kvalitě života hodnocené pomocí EQ-5D-3L dotazníku neprokázaly mezi jednotlivými skupinami v 36. měsíci signifikantní rozdíly.

Nežádoucí účinky v rámci klinické studie vyžadovaly snížení dávky u 51 (40 %) ze 127 pacientů ve skupině alfa-2 b ropeginterferonu a 74 (58 %) ze 127 pacientů ve standardní léčebné skupině a přerušení dávky u 29 (23 %) ze 127 pacientů a 23 (18 %) ze 127 pacientů, resp. 11 pacientů (8 %) ze 127 pacientů ve větvi s ropeginterferonem alfa-2 b ukončilo studii předčasně kvůli toxicitě léčby, ve skupině s hydroxyureou pět (4 %) ze 127 pacientů přerušilo léčbu z důvodu toxicity.

Tab. 2. Odpověď onemocnění po 24 a 36 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b

	Léčebné rameno s ropeginterferonem alfa-2 b
	% odpovědi (n/N)
Pacienti po 24 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b	
Kompletní hematologická odpověď	70,5 (67/95)
Kompletní hematologická odpověď a zlepšení příznaků onemocnění	49,5 (47/95)
Pacienti po 36 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2 b	
Kompletní hematologická odpověď	70,5 (67/95)
Kompletní hematologická odpověď a zlepšení příznaků onemocnění	52,6 (50/95)

Tab. 3. Zátěž alely JAK2V617F a změny v prodloužené studii CONTINUATION-PV oproti výchozímu stavu

	Rameno léčby ropeginterferonem alfa-2 b (n = 94)
	Průměr % (± SD)
Zátěž alely JAK2V617F v 36. měsíci léčby	19,7 (±21,29)
Změny JAK2V617F oproti výchozí hodnotě	-22,9 (±24,79)

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (> 10 % pacientů) u 127 pacientů ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b byly trombocytopenie (28 [22 %]), leukopenie (25 [20 %]), zvýšená γ -glutamyltransferáza (24 [19 %]), únava (17 [13 %]), zvýšená alaninaminotransferáza (17 [13 %]), anémie (16 [13 %]), zvýšená aspartátaminotransferáza (13 [10 %]), bolesti hlavy (15 [12 %]), artralgie (15 [12 %]) a závratě (14 [11 %]). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u 127 pacientů ve standardní terapeutické skupině byly trombocytopenie (37 [29 %]), anémie (32 [25 %]), leukopenie (29 [23 %]), únava (18 [14 %]), bolesti hlavy (16 [13 %]), nevolnost (15 [12 %]), průjem (14 [11 %]) a nazofaryngitida (13 [10 %]). Nežádoucí události, které byly investigátory hodnoceny jako s léčbou asociované, byly hlášeny u 95 (75 %) ze 127 pacientů ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b a u 100 (79 %) ze 127 pacientů ve standardní terapeutické skupině. Počet závažných nežádoucích událostí stupně tři nebo vyšší byly podobné v obou léčebných skupinách. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u tří (2 %) ze 127 pacientů ve skupině s ropeginterferonem alfa-2 b skupina a pěti (4 %) ze 127 pacientů na hydroxyurey. Byl hlášen jeden případ akutní leukémie v souvislosti léčbou s hydroxyureou. Byla zaznamenána další tři úmrtí, všechna nesouvisející s léčbou.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky, jež jsou v souvislosti se základním onemocněním, byly hlášeny v obou ramenech studie, u ropeginterferonu alfa-2 b (16 událostí u 13 [10 %] ze 127 pacientů) a ve standardní terapeutické skupině (25 událostí u osmi [6 %] ze 127 pacientů). Frekvence závažných tromboembolických nežádoucích účinků – události byly mezi ropeginterferonem alfa-2 b podobné se skupinou standardní terapie.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem 3. a 4. stupně v souvislosti s léčbou byla zvýšená γ -glutamyltransferáza (sedm [6 %] ze 127 pacientů) a zvýšená alaninaminotransferáza (čtyři [3 %] ze 127 pacientů) ve skupině ropeginterferon alfa-2 b a leukopenie (šest [5 %] ze 127 pacientů) a trombocytopenie (pět [4 %] ze 127 pacientů) ve standardní terapeutické skupině. Frekvence hlášených novotvarů byla podobná ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b (devět [7 %] ze 127) a ve standardní léčbě hydroxyureou (deset [8 %] ze 127). Ve skupině pacientů léčených hydroxyureou byla hlášena leukémie u dvou [2 %] ze 127 pacientů a rakovina kůže v souvislosti s léčbou u 3 [2 %] ze 127 pacientů.

LITERATURA

1. Barbui T, Tefferi A, Vannuchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasm: revised management recommendations from European Leukemia Net Leukemia 2018 May; 32(5): 1057–1069.
2. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera Eur J Haematol 2018; 101(5): 654–664.

Diskuze

Publikovaná randomizovaná multicentrická studie fáze III přímo srovnávající léčbu hydroxyureou s ropeginterferonem alfa 2-b přináší několik velmi důležitých výsledků. Studie prokázala signifikantně lepší výsledky užití ropeginterferonu vůči hydroxyuree v 36. měsíci léčby, a to jak ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise onemocnění, tak i ve snížení mutační zátěže alely JAK2. Interferon alfa má inhibiční účinek na proliferaci hematopoetických buněk a progenitorových buněk fibroblastů kostní dřeně a antagonizuje působení růstových faktorů a dalších cytokinů. V rámci studie byl zřetelně dokumentován pomalejší nástup léčebného účinku ropeginterferonu ve srovnání s hydroxyureou. Nová aplikační forma Ropeginterferon alfa 2-b umožnila oproti konvenčním i ostatním pegylovaným interferonům snížení frekvence aplikace léku a tím nižší výskyt s aplikací asociovaných nežádoucích účinků interferonu. Srovnání s hydroxyureou prokázalo vysokou účinnost a bezpečnost ropeginterferonu, velkou výhodou interferonu je to, že preparát nemá potenciální rizika stran leukemogeneze.

Publikovaná studie zahrnovala především pacienty s časnou diagnózou pravé polycytémie, a to jak pacienty dosud bez léčby či do 3 let léčby hydroxyureou. Jelikož bylo do studie zařazeno vstupně poměrně málo pacientů s manifestní splenomegalií, bylo by vhodné efekt ropeginterferonu v této skupině pacientů porovnat s podáním inhibitorů JAK1/JAK2 tyrozinkinázy, a to v kombinaci či v přímém srovnání preparátů.

Závěr

Výsledky prezentovaných klinických studií u pacientů s pravou polycytémií dokumentují v dlouhodobém horizontu lepší účinnost a bezpečnost ropeginterferonu alfa-2 b v porovnání s hydroxyureou. Léčebné použití interferonů je nutnou součástí léčebného schématu u mladších rizikových pacientů v 1. linii, ale žádný do současnosti dostupný interferon nemá v SPC léčbu pacientů s pravou polycytémií. Ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) získal jako jediný interferon registraci v rámci Evropské unie pro léčbu pacientů s pravou polycytémií bez symptomatické splenomegalie. Díky tomu, že ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) prokázal účinnost a bezpečnost u mladších pacientů s PV ve vysokém riziku v klinických studiích v první linii léčby, patří mu toto místo i v léčbě našich pacientů s PV.

3. Kissova J. Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění Vnitř. Léč 2019; 65 (11): 699–704.

4. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Mayer J, et al. Ropeginterferon alfa-2 b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol 2020 Mar; 7(3): e196–e208.

Terapie dušnosti zdrojem svízelné diagnózy neurologického onemocnění

**MUDr. Michal Scheinost¹, MUDr. Michaela Martincová¹, MUDr. Zuzana Podhrázká¹,
MUDr. Andrej Mokeev¹, MUDr. Martin Forgáč²**

¹Interní oddělení Nemocnice Neratovice, Almeda, a. s.

²Neurologické centrum Praha Vinoř, s. r. o.

Kazuistika popisuje případ pacienta přijatého pro dušnost při akutní bronchitidě, jejíž terapie vedla k exacerbaci dosud latentně probíhající myasthenie gravis (MG). Diagnostika této choroby byla obtížná pro atypickou formu onemocnění a modifikaci klasických symptomů danou probíhající terapií.

Klíčová slova: dušnost, myasthenie gravis, makrolidy, kortikoidy.

Treatment of dyspnea: the cause of troublesome diagnostic process of neurological illness

This casuistic talks about the patient who was admitted to hospital for acute bronchitis. Treatment of respiratory illness led to exacerbation of latent myasthenia gravis (MG). Difficulties in diagnostics of MG were caused by atypical form of illness and also by treatment of bronchitis which modified classical symptoms.

Key words: dyspnea, myasthenia gravis, macrolide antibiotics, corticosteroids.

Úvod

Dušnost, stejně jako pruritus a bolest, je velmi špatně tolerovaným symptomem. Bývá známkou závažných onemocnění, jejichž pomalá nebo nesprávná diagnostika může vést k ohrožení života nebo zdraví pacienta. Jde o velmi častý příznak vyžadující vyšetření v akutních ambulancích, a proto lékaři diferenciální diagnostiku dušnosti dobře ovládají. Nejčastějšími příčinami dušnosti je kardiální nebo plicní etiologie, ostatní příčiny – hematologické, neurologické, metabolické a jiné jsou vzácnější. Nezpochybnitelným pravidlem je po rychlém stanovení pracovní diagnózy dokončit diagnostický proces na odděleních, které se diagnostice a terapii věnují. Dalším pravidlem je (pokud je to možné) nenasazovat do stanovení definitivní diagnózy terapii, která by mohla potlačit symptomy onemocnění. Obě tato pravidla byla u našeho pacienta porušena.

Kazuistika

75letý pacient, silný kuřák, dosud léčen pouze s arteriální hypertenzí a s benigní hypertrofií prostaty byl přivezen do naší příjmové ambulance Zdravotnickou záchrannou službou (ZZS) pro 3 dny trvající dušnost s produktivním kašlem. Posádkou ZZS byl základně zaléčen pro dekompenzovanou hypertenzi a spastický poslechový nále (intravenózně

podán isosorbid-dinitrát 2 ml, furosemid 40 mg a inhalace s ipratropiem). Vstupně udával asi týdenní pocit nachlazení, bez febrilií, lékaře nevyhledal. Z léků užíval pouze chronickou medikaci – tedy kombinaci ACE inhibitoru/amlodipinu a tamsulosin.

Při fyzikálním vyšetření dominoval silně spastický poslechový nále na plicích s bronchitickými fenomény, bez známek kardiální insuficience, pacient normosaturován. Laboratorně byl zvýšen CRP na 72 mg/l a mírná leukocytóza s neutrofilii, bez anémie nebo polyglobulie. Hodnota troponinu T a D dimeru nebyla zvýšena, krevní plyny byly bez průkazu hyperkapnie či jiných odchylek, EKG bez ischemie či jiné patologie. Rentgen hrudníku byl opakovaně bez nálezu infiltrace nebo městnání v malém oběhu, bez známek emfyzému. Echokardiografické vyšetření neprokázalo zásadní patologii. Jako pracovní diagnózu jsme stanovili akutní bronchitidu s bronchospasmem, vzhledem k nikotinismu byla zvažována i primomanifestace chronické obstrukční choroby bronchopulmonální (CHOPN). Z tohoto důvodu jsme zvolili antibiotickou terapii azithromycinem, infuze s kortikoidy, inhalace s ipratropiem a fenoterolem a respirační fyzioterapii.

Třetí den hospitalizace začal pacient udávat poruchu polykání, objektivně byla přítomna dysartrie. Stěžoval si na slabost dolních kon-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Scheinost, michal.scheinost@mediterraz.cz

Alšova 462, Nemocnice Neratovice 277 11

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 314–315

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 25. 6. 2020

četin – zejména proximálního svalstva. Podrobným rozbořením nových obtíží připouštěl i měnlivou poruchu vizu – rozostřené vidění. Vzhledem k dočasné absenci neurologa v naší nemocnici bylo provedeno konziliární neurologické vyšetření včetně CT mozku v sousední oblastní nemocnici se závěrem: „Akcentace CHOPN potencionované infektem. Neurologický náález přiměřený, bez lateralizace na končetinách, bez ložiskové centrální symptomatiky, bez příznaků akutní cévní mozkové příhody (CMP). Dysfagie při viróze (oblouky patrové zvedal symetricky). CT mozku bez čerstvých ischemických změn“.

K vyloučení útlakového syndromu jsme provedli UZ štítné žlázy a RTG horní hrudní apertury, útlak trachey nebyl prokázán. Vzhledem k progredující svalové slabosti bylo u pacienta s dysfagií pomýšleno na tumor jícnu se sekundární polymyozitidou, svalové enzymy však byly negativní. Pacientovi byla naplánována gastrokopie. Nemocný své obtíže líčil velmi nekonzistentně, často negoval obtíže, které do té doby udával jako zásadní, což budilo podezření na účelové jednání nebo Münchhausenův syndrom.

Dušnost i bulbární symptomatologie se i přes normalizaci CRP na antibiotické terapii rychle zhoršovala. Pacient nově nebyl schopen chůze a postupně i základní sebeobsluhy. Symptomy jasně svědčily pro neurologickou etiologii. I přes pacientovu negaci diurnální progresy obtíží jsme zvažovali generalizovanou formu MG, atypicky probíhající polyradikuloneuritidu s bulbárním syndromem typu Guillain-Barré nebo bulbární formu amyotrofické laterální sklerózy. Odebrali jsme protilátky proti acetylcholinovému receptoru (anti-AChR) a proti svalové specifické tyrozin kináze (anti-MuSK). Pokus o přeložení pacienta na neurologické oddělení krajských nemocnic i pražských klinik byl opakovaně neúspěšný vzhledem k negativnímu vstupnímu neurologickému vyšetření. S tímto argumentem bylo odmítnuto i kontrolní neurologické konzilium. Proto jsme domluvili konzilium v privátní neurologické ambulanci v Praze ve Vínorí se závěrem: „EMG náález podporuje diagnózu poruchy nervosvalového přenosu postsynaptického typu – myastenia gravis (generalizovaná forma)“. Na základě doporučení jsme provedli terapeutický test mestinonem, který byl výrazně pozitivní. Po stanovení diagnózy MG jsme cíleně pátrali po klinických projevech asociovaných autoimunitních chorob (autoimunitní tyreotoxikóza, systémový lupus erytomatodes, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom aj.) s negativním výsledkem. Objednali jsme CT mediastina k vyloučení thymomu. S těmito nálezy se podařilo domluvit překlad na pražskou neurologickou kliniku. Po překladu jsme obdrželi výsledky protilátek anti-AChR,

kteří byly více než 200x zvýšeny (i přes to, že protilátky byly odebrány po několikadenní terapii kortikoidy), anti-MuSK protilátky se při takto jednoznačném nálezu nevyšetřují.

Diskuze

Myastenia gravis je vzácné neurologické onemocnění, přesto je nejčastějším onemocněním nervo-svalového přenosu. Ročně onemocní 7 až 23 lidí z milionu (1). Je jednou z nejlépe prozkoumaných autoimunitních chorob a typický klinický obraz je velmi charakteristický i známý. Přesto byla diferenciatně diagnostická rozvaha obtížná. Důvodů bylo několik. U MG dochází k progresi do těžké systémové formy většinou v průběhu několika let od první manifestace (2, 3). Pravděpodobně tomu tak bylo i u našeho pacienta, jen exprese symptomů nebyla výrazná a vzhledem k paroxysmálnímu výskytu obtíží jim nebyl přikládán význam. K prudké progresi pravděpodobně došlo po nasazení azithromycinu, který má prokázanou schopnost exacerbace MG (4, 5). Naopak terapie kortikoidy symptomy mitiguje (6). Kortikoidy byly vzhledem k absolvovaným vyšetřením podávány v různých časech v průběhu dne, což vedlo k vymizení typického diurnálního zhoršování příznaků a k nekonzistentním informacím od pacienta, díky čemuž se v širší diferenciatní diagnostice objevilo i účelové jednání a Münchhausenův syndrom. K obtížné diagnostice vedla také také bulbární symptomatika, která je přítomna pouze v 15 % případů (7). Typická ptóza víčka, která je přítomna u více než 50 % pacientů, přítomna nebyla (2).

Vysoké CRP, neutrofilie a produktivní kašel do obrazu incipientní fáze MG nepatří, objevují se až jako příznaky aspirační pneumonie, která bývá častou komplikací plně manifestované myastenie. Vstupní dušnost byla opravdu zapříčiněna akutní bronchitidou a pouze minoritně přispěním myastenie. Po nasazení makrolidových antibiotik se situace obrátila.

Závěr

Dušnost je symptomem často závažných onemocnění. Rychlá a přesná diagnóza je zásadní pro zachování kvality života, zdraví a v některých případech i života pacienta. Z těchto důvodů je nutné, aby lékaři ovládali diferenciatní diagnostiku tohoto symptomu. Kazuistika poukazuje na vzácnější příčinu dušnosti – myastenii gravis manifestovanou infektem a léčbou azithromycinem, při čemž obtížnější diagnostika byla způsobena převahou bulbární symptomatologie s parciální slabostí respiračního svalstva, tak i zastřením klasické symptomatologie nasazenou terapií.

LITERATURA

- Heldal AT, Eide GE, Gilhus NE, Romi F. Geographical distribution of a seropositive myasthenia gravis population. *Muscle Nerve* 2012; 45: 815.
- Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121.
- Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237: 339.
- Herishanu Y, Taustein I. The electromyographic changes induced by antibiotics: a preliminary study. *Confm Neurol*. 1971; 33(1): 41–45. doi: 10.1159/000103101.
- Cadisch R, Streit E, Hartmann K. Exacerbation of pseudoparalytic myasthenia gravis following azithromycin (Zithromax) [in German]. *Schweiz Med Wochenschr*.1996; 126(8): 308–310.
- Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18; (2): CD002828.
- Pal S, Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness-preliminary observations. *Muscle Nerve* 2011; 43: 807.

Osteolytická ložiska, hyperkalcemie a paraprotein, ale myelom to není

Katarína Hradská¹, Tomáš Jelínek¹, Juraj Ďuraš¹, Jana Mihályová¹, Tereza Popková¹, Jakub Cvek², Kamil Bukovanský³, Martin Havel³, Veronika Spáčilová⁴, Roman Hájek¹

¹Klinika hematologie LF OU a FN Ostrava

²Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

³Klinika nukleární medicíny LF OU a FN Ostrava

⁴Interní klinika LF OU a FN Ostrava

V červnu roku 2018 byl na Kliniku hematologie LF OU a FN Ostrava referován 77letý muž pro suspektní mnohočetný myelom. Podezření bylo vysloveno na základě laboratorního nálezu hyperkalcemie, paraproteinu IgA κ v séru a přítomnosti mnohočetných osteolytických ložisek skeletu. Cytologicky (3,6 %) i imunofenotypizačně (méně než 95 % klonálních plazmocytů z celkového počtu plazmocytů) nízké zastoupení plazmocytů v kostní dřeni odpovídalo spíše postižení monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS). V rámci pokračování v diferenciální diagnostice hyperkalcemie byla pro nález zvýšené hladiny parathormonu indikována 99mTc-MIBI scintigrafie, díky které byl následně objektivizován a později při operaci i histologicky verifikován adenom štítné žlázy. Diagnóza byla uzavřena jako MGUS a současný výskyt primární hyperparatyreózy. Tato kazuistika obsahuje i stručnou diferenciální diagnostiku hyperkalcemie a osteolytického postižení skeletu a návrhy algoritmů při jejich došetření.

Klíčová slova: hyperkalcemie, MGUS, mnohočetný myelom, osteolytická ložiska, primární hyperparatyreóza.

Osteolytic bone lesions, hypercalcemia and paraprotein, but not a myeloma: case report and review of literature

In June 2018, 77-year-old man was referred to The Department of Haematology, University Hospital Ostrava, for suspicion of multiple myeloma. This was supported by laboratory findings of hypercalcemia, paraprotein IgA κ in serum and by the presence of multiple osteolytic skeletal lesions. Low number of plasma cells in bone marrow sample - cytologically (3.6 %) as well as in flow cytometry (less than 95 % clonal plasma cells out of total bone marrow plasma cells) - pointed at the direction of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). In the course of differential diagnosis of hypercalcemia, elevated level of parathormone had been found which led to the performance of 99mTc-MIBI scintigraphy where parathyroid adenoma was discovered and later histologically verified. The final diagnosis was determined as a coincidence of MGUS and primary hyperparathyroidism. This case report also contains brief differential diagnosis of hypercalcemia and osteolytic skeletal lesions and suggestions for their diagnostic algorithms.

Key words: hypercalcemia, MGUS, multiple myeloma, osteolytic lesions, primary hyperparathyroidism.

Úvod

Mnohočetný myelom je druhým nejčastějším krevním nádorovým onemocněním s roční incidencí asi 6 případů na 100 000 obyvatel a celkově představuje asi 1 % všech zhoubných onemocnění (1, 2). Jedná se o geneticky heterogenní klonální onemocnění plazmatic-

kých buněk, které proliferují v kostní dřeni a produkují monoklonální imunoglobulin (paraprotein), který je detekovatelný v séru a/nebo v moči. Mnohočetnému myelomu virtuálně vždy předchází asymptomatické premaligní stadium zvané monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (1, 3). Diagnostická kritéria MGUS zahrnují hladinu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Katarína Hradská, katarina.hradska@fno.cz

Klinika hematologie LF OU a FN, Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 316–321

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 5. 11. 2019

monoklonálního imunoglobulinu do 30 g/l, infiltraci do 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni a nepřítomnost orgánového postižení způsobeného myelomem (4). Pravděpodobnost progresu v symptomatické onemocnění je asi 0,5–1 % ročně (1, 5). Mnohočetný myelom je, dle doporučení International Myeloma Working Group (IMWG) z roku 2014, definován nejen charakteristickými CRAB kritérii (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, jedno nebo více osteolytických ložisek skeletu), ale i rizikovými faktory, a to nálezem klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni > 60 %, poměrem postižených/nepostižených volných lehkých řetězců v séru ≥ 100 a více než jedním ložiskem skeletu > 5 mm při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) (4). Vstupně je postižení skeletu přítomno asi u 80 % pacientů, v průběhu léčby se toto číslo zvýší na 90 % (6, 7). Mezistupeň mezi MGUS a mnohočetným myelomem je známý jako doutnající (smoldering) myelom, u kterého je pravděpodobnost progresu do symptomatického onemocnění asi 10 % ročně prvních 5 let, poté se snižuje (1, 8).

Koincidence osteolytického postižení skeletu a hyperkalcemie nemusí vždy provázet jenom výše uvedenou hematologickou malignitu. Mnohočetný myelom může v tomto ohledu napodobovat i primární hyperparatyreóza. Hyperparatyreóza je obecně na 3. místě mezi nejčastějšími endokrinními poruchami, je definována jako zvýšená hladina parathormonu (PTH) v krvi při zvýšené aktivitě příštítných tělísek a etiologicky se dělí na 3 typy. Primární hyperparatyreóza je nejčastější s prevalencí 24 případů na 100 000 obyvatel, vzniká v důsledku zvýšené tvorby PTH (nejčastěji při adenomu, hyperplazii nebo karcinomu příštítných tělísek), vyskytuje se zejména u žen ve věku 40–60 let a může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (např. MEN1, MEN2). Sekundární hyperparatyreózu charakterizuje elevace PTH při snížení hladiny kalcia, např. při malabsorpci, jaterním selhání, deficitu vitamínu D nebo chronickém onemocnění ledvin. Při dlouhodobé sekundární hyperparatyreóze (zejména při chronickém renálním onemocnění) může dojít k autonomizaci sekrece parathormonu, která je definována jako terciární hyperparatyreóza (9–11).

Jak zrádné může být prolínání těchto klinicky někdy velmi podobných diagnóz, je prezentováno v následující kazuistice. Další část textu je zaměřena na diferenciální diagnostiku osteolytických ložisek skeletu a hyperkalcemie.

Kazuistika

Muž ve věku 77 let byl odeslán z regionálního hematologického pracoviště s podezřením na mnohočetný myelom. Hlavními faktory, které svědčily pro tuto diagnózu, byla přítomnost paraproteinu IgA κ 5,4 g/l, osteolytická ložiska kalvy dle počítačové tomografie (CT) a hyperkalcemie 3,23 mmol/l, dále lehká anémie (Hb 125 g/l) a počínající renální insuficience (kreatinin 133 μ mol/l). Pacient subjektivně udával bolesti hlavy, tinnitus, dyspeptické potíže. Anamnesticky byl dispenzarizován pro hypertenzní nemoc a dnu. Na ultrasonografii (USG) břicha před 2 lety byly popsány kalcifikace pravé ledviny.

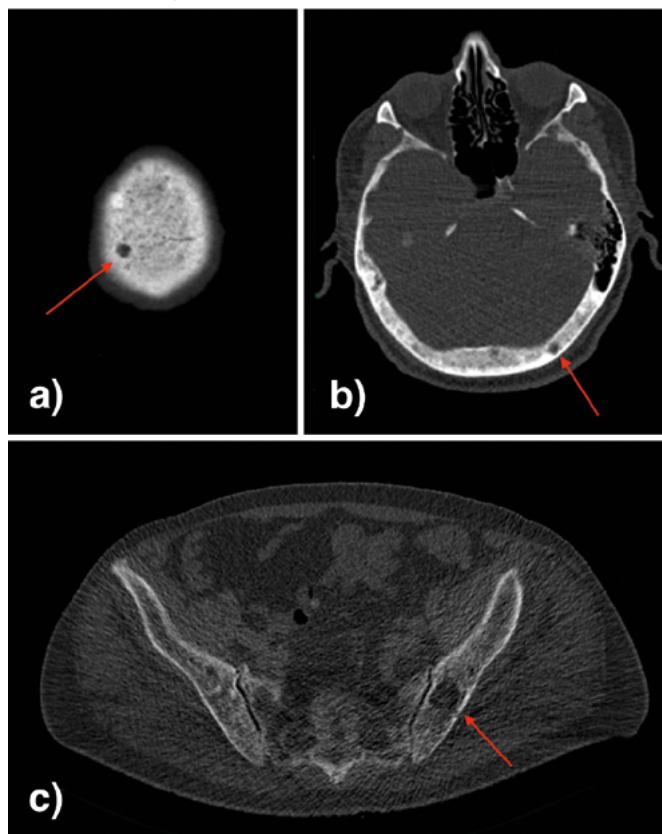
Po přijetí byla zahájena intenzivní parenterální hydratace (obrat 4 l tekutin/den) bez efektu poklesu hyperkalcemie. Dále byla provedena standardní stagingová vyšetření u suspektní nové diagnózy mnohočetného myelomu s následujícími výsledky:

- v kostní dřeni cytologicky 3,6 % plazmatických buněk (PCs),
- dle flow cytometrie 0,21 % PCs (93 % klonálních s fenotypem cyt κ + CD38+ CD138+ CD45- CD19- CD56+ CD27low CD81het (40 % pozitiv) CD117+),
- dle low dose CT skeletu mnohočetná osteolytická ložiska nejen na kalvě, ale i na ostatním skeletu lebky, obratlích Th9, Th10, Th11, L2 a v lopatkách kyčelních kostí bilaterálně (Obr. 1).

I přes několikadenní intenzivní hydrataci přetrvávala hyperkalcemie (3,09–3,41 mmol/l), následně byl aplikován kłodronát 900 mg, rovněž bez efektu. Vzhledem k velmi nízké infiltraci kostní dřeni plazmatickými buňkami, které měly navíc typický tzv. MGUS-like fenotyp (méně než 95 % klonálních PCs z celkového počtu PCs), a vzhledem k atypicky přetrvávající hyperkalcemii přes podanou léčbu, bylo pátráno po dalších možných příčinách vzniku osteolytických ložisek.

Byl doplněn screening nádorových markerů (v našem případě PSA – prostatický specifický antigen, CEA – karcino-embryonální antigen) v rámci pátrání po metastazujícím solidním tumoru a také hladina PTH. Zásadním indikátorem, že by se nemuselo jednat o mnohočetný myelom ani jiný diseminovaný karcinom, byla zvýšená hladina parathormonu 68,6 pmol/l (norma laboratoře FN Ostrava 1,95–8,49 pmol/l), onkomarkery byly negativní. V diferenciální diagnostice byla zvažována současná přítomnost MGUS a suspektní primární hyperparatyreózy. K dalšímu ozřejmění diagnózy bylo provedeno scintigrafické vyšetření po aplikaci ^{99m}Tc -MIBI s lehce modifikovaným protokolem (celotělová scintigrafie a dvoufázový SPECT/CT – jednofotonová emisní počítačová tomografie/CT), jednak ke zhodnocení event. metabolicky aktivních myelomových ložisek ve skeletu, ale také k verifikaci hyperplazie či

Obr. 1. CT, osteolytická ložiska. a), b) kalva, c) pánev



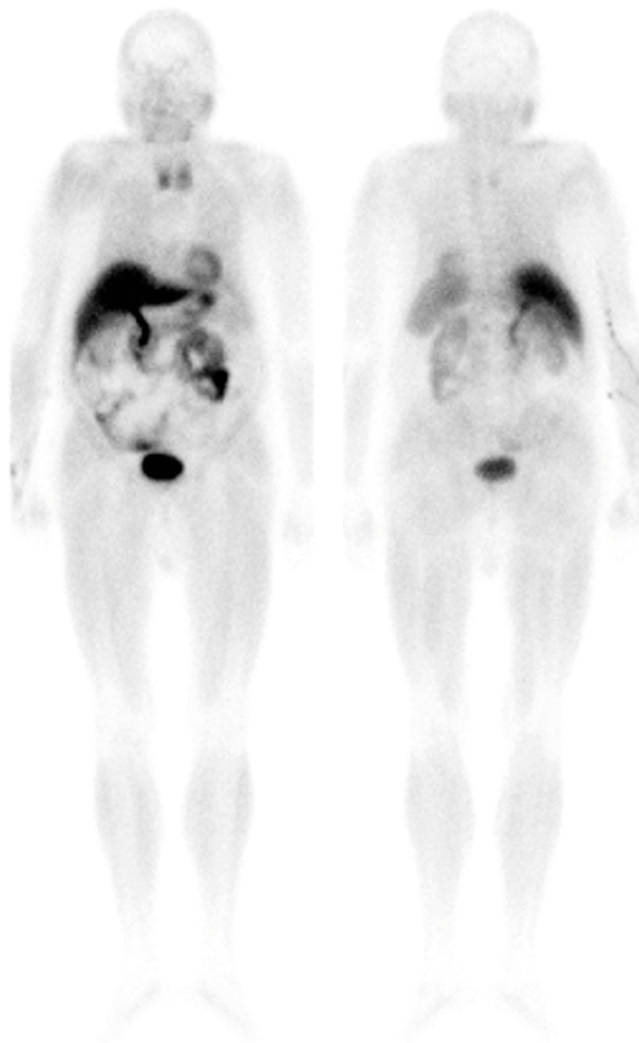
adenomu příštítného tělíska. Vyšetření prokázalo ložisko vyšší depozice MIBI za dolním okrajem pravého laloku štítné žlázy, kdy jeho chování na dvoufázovém vyšetření bylo charakteristické pro přítomnost adenomu/hyperplazie příštítného tělíska (Obr. 2 a 3). Zároveň bylo přistoupeno k biopsii osteolytického ložiska lopaty kyčelní kosti vlevo pod CT kontrolou. Histologicky bez průkazu klonálních plazmatických buněk – struktury myelomu nebyly přítomny. Z hematologického hlediska byl případ uzavřen jako MGUS a pacient byl předán do péče Interní kliniky k dořešení hyperparatyreózy.

Zde byl pro přetrvávající hyperkalcemii do medikace přidán cinalcet (kalcimimetikum) s postupným poklesem kalcemie. Vzhledem ke kostním komplikacím a renální insuficienci ve stadiu 3 dle KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) byla indikována radiačně navigovaná paratyreoidektomie, při které byl odstraněn a následně i histologicky verifikován adenom pravého dolního příštítného tělíska o velikosti 4,5 × 3 × 1,2 cm a hmotnosti 9 g.

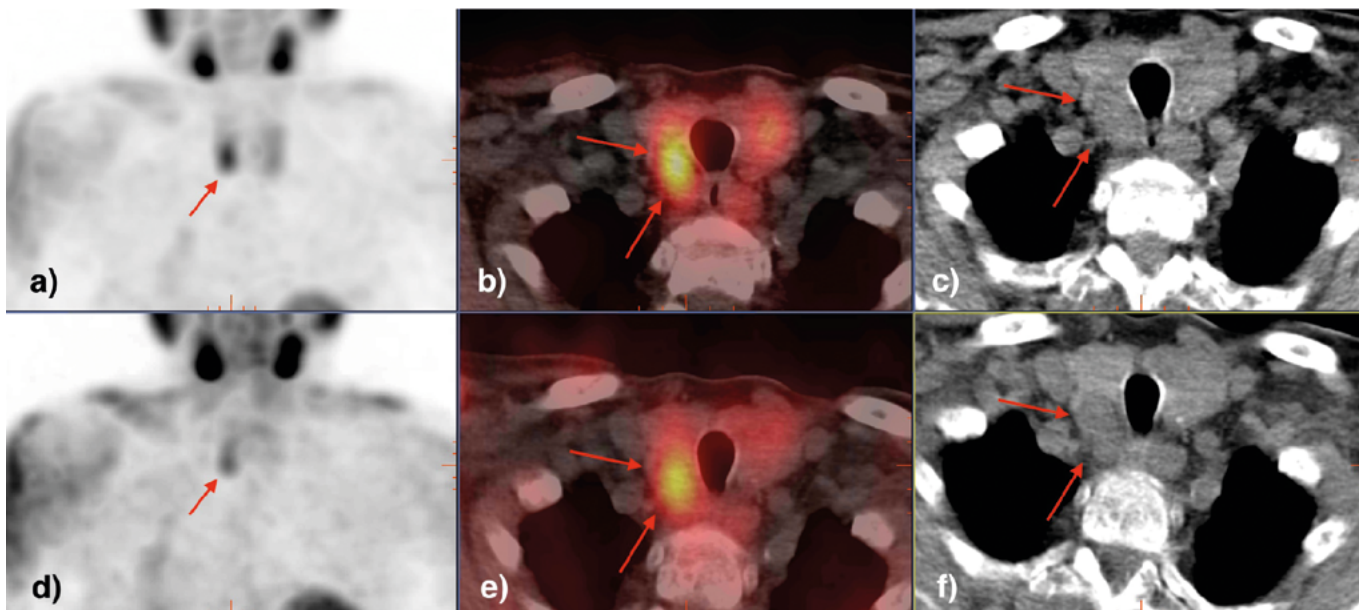
Diferenciální diagnostika osteolytických ložisek skeletu

Za fyziologických podmínek jsou kostní resorpce a kostní formace úzce spjaty, přičemž novotvorba kosti probíhá v diskrétních okrcích předešlé kostní resorpce. Tato „spolupráce“ je z velké části závislá na komunikaci mezi osteoklasty a osteoblasty cestou obousměrné signální dráhy, kde je podstatou negativní zpětná vazba. V určitých situacích může být tato rovnováha narušena a véde k ložiskovému poškození skeletu, které může být buď osteolytické, osteoplastické nebo smíšené (12). Ložiskově nejčastěji postihuje skelet mnohočetný myelom (v době diagnózy 80 %) a metastázy solidních malignit (v době diagnózy: tumor plic 7,2–7,6 %, tumor močového měchýře 6,3 %, tumor ledvin 5,2 %, tumor prostaty 1,7 %, tumor prsu 0,5–1,5 %, tumor štítné žlázy 0,6 %) (6, 12–18).

Obr. 3. Celotělová scintigrafie 10 min po aplikaci ^{99m}Tc -MIBI, nápadnější je depozice radiofarmaka v oblasti štítné žlázy, asymetricky více vpravo. Jiná ložiska patologicky zvýšené akumulace MIBI nejsou diferencovatelná



Obr. 2. Scintigrafické dvoufázové vyšetření po aplikaci ^{99m}Tc -MIBI. a–c) časná fáze 15 min po aplikaci radiofarmaka, d–f) pozdní fáze 180 min po aplikaci radiofarmaka. a), d) MIP projekce SPECT sledované oblasti krku a hrudníku, b), e) fúzované transaxiální řezy SPECT/CT s patrnou přetrvávající zvýšenou akumulací radiofarmaka v ložisku naléhajícím na dorzální okraj pravého laloku tyreoidy (šipky), c), f) ložisko odpovídající patrně hyperplazii či adenomu příštítného tělíska lze diferencovat i na nativním CT



Osteoplastické metastázy jsou pozorovány nejčastěji u karcinomu prostaty, na zobrazovacích metodách (RTG, CT) mají osteosklerotický charakter a vznikají při zvýšené stimulaci osteoblastů. Vykazují také zvýšenou akumulaci osteotropních radiofarmak (např. 99mTc-HDP), čehož je využíváno při scintigrafické diagnostice (19). V případě, že je naopak rovnováha mezi odbouráváním a novotvorbou kosti narušena ve prospěch osteoklastů, vznikají v skeletu ložiska osteolytická (12, 20). U nádorů hraje roli v jejich rozvoji signální dráha RANKL (receptor activator of nuclear factor κ-B ligand)/RANK (receptor activator of nuclear factor κ-B)/OPG (osteoprotegerin). Nádorové buňky cestou svého působení na osteoblasty snižují expresi OPG a zvyšují expresi RANKL. RANKL se váže na RANK receptory progenitorových buněk kostní tkáně a osteoklastů, což má za následek stimulaci aktivity a vůbec vzniku osteoklastů a tím podporuje tvorbu lytických ložisek. OPG brání navázání RANKL na RANK. Osteolytická ložiska se vyskytují nejčastěji u mnohočetného myelomu, karcinomu ledviny, štítné žlázy a močového měchýře (6, 21, 22). U některých kostních metastáz mohou být přítomny obě složky – lytické i plastické, proto jsou nazývány smíšené (nejčastěji u karcinomu prsu a plic) (20).

Pro primární hyperparatyreózu je typické variabilní postižení skeletu. Jednou z forem kostního postižení je osteitis fibrosa cystica, známá také jako hnědý tumor nebo osteoklastom. Dochází zde k lokální osteolytické a expanzivní destrukci kosti včetně kortikalis. Destrukce je způsobena náhradou kosti vaskularizovanou fibrózní tkání, která obsahuje obrovskobuněčnou tkáň a vytváří cystické a nekrotizující osteolytické expanze (23). Prokrvácení a depozita hemosiderinu způsobují typickou

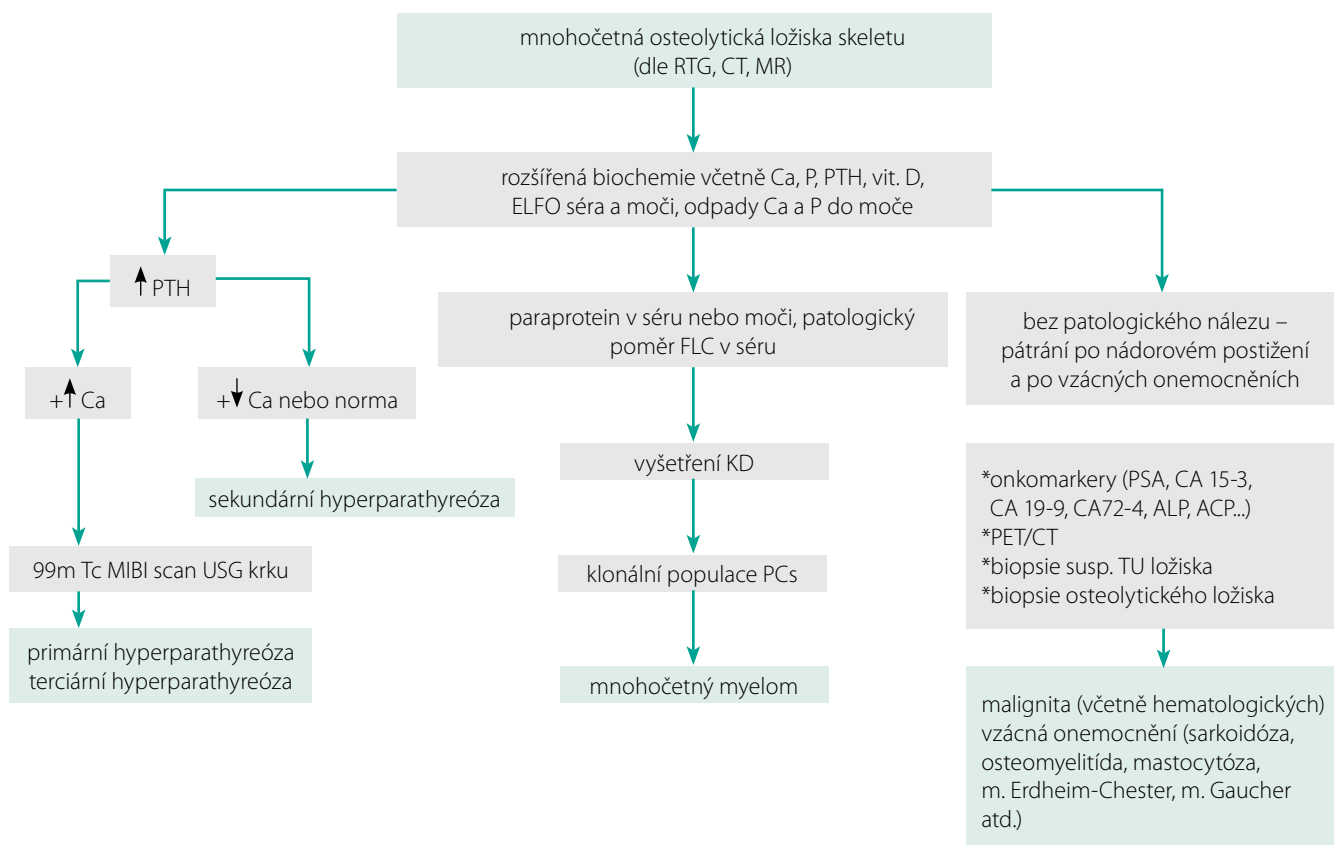
hnědou barvu ložisek (24). Etiologicky je rovněž klíčovou signální dráha RANKL/RANK/OPG, kdy elevace PTH zvyšuje expresi RANKL a snižuje expresi OPG (viz výše) (25).

Hlavní diagnostickou metodou k zobrazení adenomu příštítného tělíska je po klasickém ultrazvuku krku výše uvedené 99mTc-MIBI scintigrafické vyšetření. Při nejasném nálezu lze zvážit provedení senzitivnějšího 18 F-fluorocholinového nebo 11C-cholinového PET/CT nebo PET/MR (26, 27).

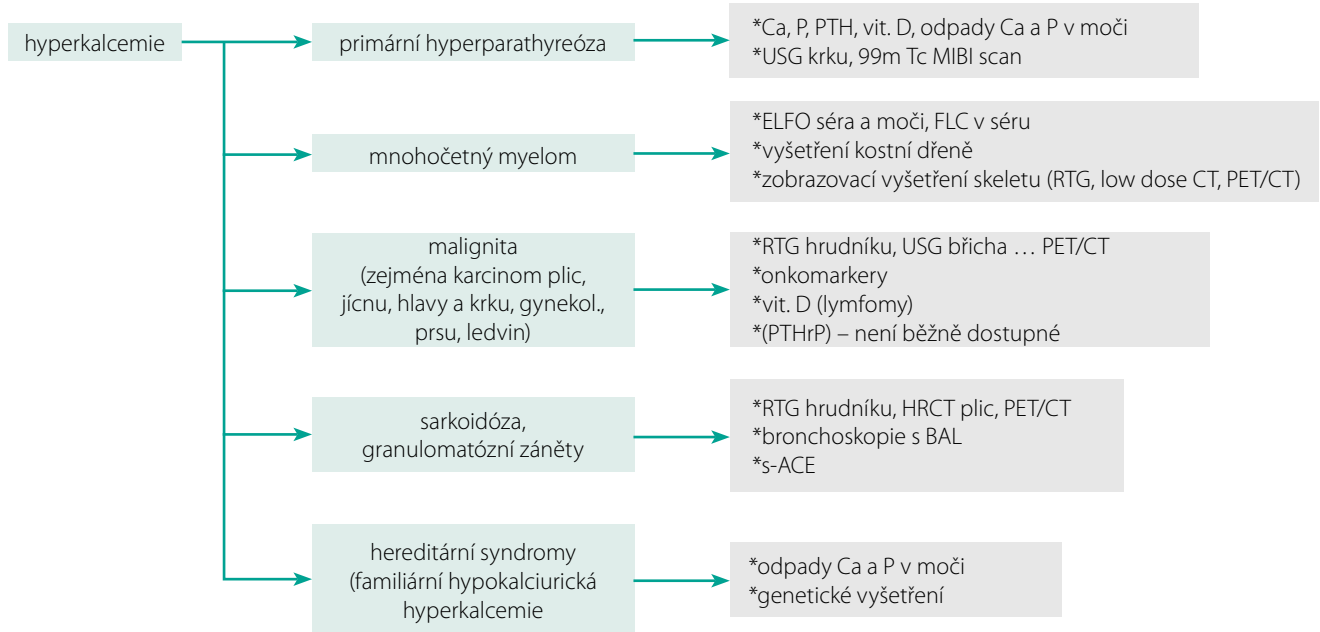
Vzácně se mohou osteolytická ložiska objevit u některých jiných krevních nádorových onemocnění (zejména non-hodgkinské lymfomy – high grade více než low grade) (28–30). Typicky se postižením skeletu může projevit např. systémová mastocytóza, Erdheim-Chesterova nemoc nebo Gaucherova nemoc (31, 32). V ojedinělých neoncologických a nehematologických případech se může jednat o tuberkulózu kostí, sarkoidózu nebo osteomyelitidu (33–36).

Osteolytická ložiska se mohou projevit vznikem patologické fraktury, syndromy komprese míšního kanálu, poruchami metabolismu kalcia a fosforu nebo výraznou bolestivostí kostí při nádorovém postižení (12). V jiných případech bývají zachyceny i jako náhodný nález při zobrazovacích vyšetřeních z úplně jiných příčin a jsou asymptomatická. Diferenciální diagnostika příčiny skeletálního postižení patrně není jednoduchá. Správným směrem nás může navést podrobná anamnéza, z odběrů základní biochemie, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem bílé krevní řady a základní zobrazovací metody, jako je RTG hrudníku a USG břicha. V nejasných případech můžeme postupovat dle schématu 1.

Schéma 1. Diagnostický algoritmus u mnohočetného osteolytického postižení skeletu



RTG – rentgen, CT – počítačová tomografie, MR – magnetická rezonance, PTH – parathormon, ELFO – elektroforéza, FLC – volné lehké řetězce, KD – kostní dřev, PET – pozitronová emisní tomografie, PSA – prostatický specifický antigen, ALP – alkalická fosfatáza, ACP – kyselá fosfatáza

Schéma 2. Diagnostický algoritmus u hyperkalcemie

PTH – parathormon, USG – ultrasonografie, RTG – rentgen, ELFO – elektroforéza, FLC – volné lehké řetězce, CT – počítačová tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie, PTHrP – parathyroid hormone related peptide, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, BAL – bronchoalveolární laváž, s-ACE – sérový angiotenzin konvertující enzym

Diferenciální diagnostika hyperkalcemie

V lidském těle je 99 % kalcia vázáno ve skeletu ve formě hydroxyapatitu, zbylé 1 % se nachází v intracelulární a extracelulární tekutině a je nezbytně nutné pro správnou funkci např. extracelulární a intracelulární signalizace, přenos nervových vzruchů a svalové kontrakce. Homeostázu kalciového metabolismu ovlivňují 3 základní hormony:

- PTH,
- kalcitriol (biologicky aktivní metabolit vitamínu D),
- kalcitonin.

PTH je produkován hlavními buňkami příštítných tělísek při poklesu hladiny Ca^{2+} v extracelulární tekutině, který je zaznamenán receptorem pro kalcium (CaSR – calcium sensing receptor) na jejich povrchu. PTH působí zvýšenou reabsorpcí Ca v distálním tubulu ledvin a stimuluje aktivitu osteoklastů, které odbourávají Ca z kostí. Při delší elevaci PTH dochází k stimulaci produkce kalcitriolu v ledvinách. Kalcitriol zvyšuje absorpci kalcia ve střevě, snižuje sekreci PTH z příštítných tělísek a stimuluje resorpci kosti. Kalcitonin je tvořen parafolikulárními buňkami štítné žlázy, které mají rovněž na povrchu CaSR. Kalcitonin jako jediný kalcemii snižuje, a to inhibicí aktivity osteoklastů (čímž snižuje resorpci kostí) a zvýšením exkrece Ca ledvinami. Všechny výše uvedené mechanismy fungují na bázi negativní zpětné vazby (10, 11, 37–39).

Jako hyperkalcemie je označován vzestup sérové koncentrace vápníku nad horní hranici normálního rozmezí, tedy nad 2,65 mmol/l (pozn. lab. FNO), a bývá obvykle způsobena vzestupem ionizovaného vápníku (nad 1,33 mmol/l – pozn. lab. FNO). Hladina sérového kalcia je neoddělitelně spjata s hladinou albuminu, protože na albumin je vázáno asi 40–45 % sérového kalcia (11, 37, 39, 40). Při poklesu albuminu je tedy nutno zjistit hodnotu korigovaného kalcia, aby nedošlo ke zbytečné substituci, nebo naopak přehlédnutí hyperkalcemie. Doporučený vzorec pro výpočet

korigovaného kalcia je následovný: $\text{Ca}_{\text{korig}} = \text{Ca}_{\text{celk}} + 0,02 \times (41,3 - \text{alb})$ (41). Z toho vyplývá, že při poklesu albuminu o 10 g/l (pod 41,3 g/l) je potřeba přičíst k aktuální hodnotě kalcia 0,2 mmol/l, abychom získali pravou hodnotu kalcemie. Naopak při dehydrataci, kdy dojde k vzestupu hladiny sérového albuminu, dochází i k pseudohyperkalcemii, kterou musíme brát v potaz, a měření proto zopakovat po rehydrataci pacienta (37).

Elevace sérové hladiny vápníku může mít řadu různých příčin – zvýšená absorpce kalcia z potravy střevní sliznicí, zvýšená kostní resorpce, snížené vylučování vápníku močí, případně kombinace těchto faktorů (37). Nejčastějšími diagnózami, které se za daným stavem skrývají, jsou primární hyperparatyreóza a zhoubné nádorové onemocnění (v asi 90 % všech případů) (37, 39, 40). Je to dáno zejména narušením fyziologického kostního metabolismu ve prospěch osteolýzy cestou ovlivnění signální dráhy RANKL/RANK/OPG. Některé maligní buňky mají rovněž schopnost produkovat peptid zvaný parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), který má podobnou stavbu i biologické vlastnosti jako PTH, ale neaktivuje produkci kalcitriolu. Paraneoplastická hyperkalcemie nejčastěji provází dlaždicobuněčné tumory plic, jícnu, nádory hlavy a krku, gynekologické malignity, karcinom prsu a ledvin (10, 11). Vyšetření PTHrP není běžně dostupné, proto je ve schématu 2 v závorce. Z dalších hematologických malignit (kromě mnohočetného myelomu) může být elevace Ca součástí obrazu zejména maligních lymfomů – při postižení skeletu nebo jako důsledek zvýšené přeměny vitamínu D na aktivní formu lymfomovými buňkami (10, 11, 37, 39).

Dále v diferenciální diagnostice musíme myslet na chronická granulomatózní onemocnění, zejména na sarkoidózu, u které se hyperkalcemie vyskytuje v 2–10 % případů, na hyperkalcemii v rámci imobilizačního syndromu, na možnou polékovou etiologii (thiazidová diuretika, lithium, teriparid, intoxikace vitamínem D nebo A), případně na hereditární příčinu při familiární hypokalciurické hyperkalcemii (10, 11, 25, 37, 39, 40).

Zatímco při maligním onemocnění dochází k rozvoji hyperkalcemie v krátkém časovém intervalu, nejčastěji v řádu týdnů a vedoucími příznaky jsou těžká polyurie, polydipsie, dehydratace, zpomalení až zástava pasáže gastrointestinálním traktem, sekundární renální insuficience, změny na elektrokardiogramu (EKG, zkrácení QT intervalu) s rizikem vzniku arytmií, letargie, zmatenost až kóma, pro primární hyperparatyreózu je typičtější dlouhodobý, měsíce až roky trvající asymptomatický či oligosymptomatický průběh s postupným nárůstem hladiny kalcia v séru. U některých pacientů dochází k diagnostice primární hyperparatyreózy při náhodném zjištění hyperkalcemie v rámci rutinních odběrů, jiní pacienti jsou diagnostikováni v rámci došetřování příčiny urolitiázy, kostního postižení, v rámci diferenciální diagnostiky etiologie akutní pankreatitidy, vředové choroby gastroduodena či chondrokalcinózy a hypertenze. Na vyšetření hladiny kalcia by se nemělo zapomínat ani u pacientů s nejasnými poruchami nálady či zhoršováním kognitivních funkcí (11, 37, 39, 42).

Hyperkalcemie je zcela jistě multioborovou záležitostí, proto je při primozáchytu důležité provedení důkladné diferenciální diagnostiky a nasměrování pacienta k odborníkovi, který dokáže vyřešit kauzální příčinu daného stavu, protože samotná hyperkalcemie není diagnózou, nýbrž příznakem. Pro představu je uveden diferenciálně diagnostický postup ve schématu 2.

LITERATURA

- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol* 2016; 43: 676–681.
- Maluskova D, Svobodová I, Kucerova M, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti* 2017; 30: 35–42.
- Jelínek T, Mihályová J, Hájek R. CD38 targeted treatment for multiple myeloma. *Vnitř Lék* 2018; 64: 939–948.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564–569.
- Jelínek T, Hájek R. Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 2016; 30: 101–110.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches. *Blood* 2019; 133: 1534–1539.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582–2590.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet Lond Engl* 2009; 374: 145–158.
- Adam Z, Starý K, Kubinyi J, et al. Hyperkalcemie, příznaky, diferenciální diagnostika a léčba aneb důležitost vyšetřování kalcia. *Vnitř Lék* 2016; 62: 370–383.
- Adam Z, Starý K, Zajíčková K, et al. Zvýšená hladina kalcia může být prvním příznakem mnohočetného myelomu, ale může mít i jiné příčiny. *Transfuzie Hematol Dnes* 2018; 24: 238–252.
- David Roodman G, Silberman R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *BoneKey Rep* 2015; 4: 753.
- Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018; 52: 18.
- Jensen A, Jacobsen JB, Nørgaard, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer* 2011; 11: 29.
- Califano I, Deutsch S, Löwenstein A, et al. Outcomes of patients with bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62: 14–20.
- Silva GT, Silva LM, Bergmann A, et al. Bone metastases and skeletal-related events: incidence and prognosis according to histological subtype of lung cancer. *Future Oncol Lond Engl* 2019; 15: 485–494.
- Chandrasekar T, Klaassen Z, Goldberg H, et al. Metastatic renal cell carcinoma: Patterns and predictors of metastases-A contemporary population-based series. *Urol Oncol* 2017; 35: 661.
- Tsuda Y, Nakagawa T, Shinoda Y, et al. Skeletal-related events and prognosis in urothelial cancer patients with bone metastasis. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 548–553.
- Arvola S, Jambor I, Kuusma A, et al. Comparison of standardized uptake values between ^{99m}Tc-HDP SPECT/CT and ¹⁸F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI Res* 2019; 9: 6.
- Reddington JA, Mendez GA, Ching A, et al. Imaging characteristic analysis of metastatic spine lesions from breast, prostate, lung, and renal cell carcinomas for surgical planning: Osteolytic versus osteoblastic. *Surg Neurol Int* 2016; 7: S361–S365.
- Paulíková S, Petera J, Paulík A. Metastatické postižení kostí. *Postgrad Med* 2011; 13: 753–759.
- Štěpán J, Zima T, Petruželka L. Výpověď biochemických markerů remodelace kosti při nádorovém postižení skeletu. *Čas Lék Čes* 2008; 147: 7–18.
- Brunová J, Bruna J. *Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií*. Praha: Maxdorf 2009.
- Agnihotri M, Kothari K, Naik L. Ω Brown tumor of hyperparathyroidism. *Diagn Cytopathol* 2017; 45: 43–44.
- Zanocco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 87–104.
- Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL, et al. Usefulness of ¹⁸F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol – Head Neck Surg* 2019.
- Noltes ME, Kruijff S, Noordzij W, et al. Optimization of parathyroid ¹¹C-choline PET protocol for localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res* 2019; 9.
- Rossi JF, Bataille R, Chappard D, et al. B cell malignancies presenting with unusual bone involvement and mimicking multiple myeloma. Study of nine cases. *Am J Med* 1987; 83: 10–16.
- Alhaj Moustafa M, Seningen JL, Jouni H. Hypercalcemia, Renal Failure, and Skull Lytic Lesions. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013; 1.
- Mandal SK, Ganguly J, Sil K, et al. Diagnostic dilemma in a case of osteolytic lesions. *BMJ Case Rep* 2014; 2014.
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Teefe E, Kim J, Lopez G, et al. Bilateral femoral osteolytic lesions in a patient with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 5: 107–109.
- Wu M, Su J, Yan F, et al. Skipped multifocal extensive spinal tuberculosis involving the whole spine. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Praluent (alirokumab)

Tomáš Král

Kardiiovaskulární oddělení, FN Ostrava

Inhibitory PCSK9 (proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu 9) jsou slibnou léčebnou strategií, díky níž dochází ke snížení koncentrace aterogenního lipoproteinu o nízké hustotě (low density lipoprotein, LDL) i cholesterolu v něm obsaženého. Alirokumab je jedním ze dvou inhibitorů PCSK9 uvolněných do klinické praxe. Alirokumab je rekombinantní technikou získaná specifická protilátka proti PCSK9. Vazba protilátky s izoenzymem PCSK9 zabrání vytvoření komplexu PCSK9 s receptorem pro LDL a umožní tak další recirkulaci receptoru pro LDL. Zvýšení nabídky receptoru pro LDL na buněčných membránách zvýší internalizaci LDL do buněk a vede k poklesu koncentrace LDL cholesterolu. Doloženo je příznivé působení alirokumabu na aterogenní lipoproteiny (pokles koncentrace LDL cholesterolu o více než 50 %) jak v monoterapii, tak v kombinaci se statiny či s jinými hypolipidemiky. Studie Odyssey Outcomes přinesla zcela zásadní informace, které se již nyní odrazily i ve změně postupů léčby nemocných s AKS. Alirokumab po přidání k intenzivní statinové léčbě u těchto nemocných významně snižoval výskyt KV-příhod a v následných analýzách se prokázalo i snížení celkové mortality. Nejvýrazněji byl pozitivní účinek alirokumabu vyjádřen ve skupině s vyšším vstupním LDL-C. Léčba alirokumabem se navíc ukázala jako bezpečná, s minimem nežádoucích příhod.

Klíčová slova: alirokumab, inhibitory PCSK9, LDL, hypolipidemika, kardiiovaskulární riziko, Odyssey Outcomes.

Praluent (alirokumab)

PCSK9 inhibitors (inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) offer a promising treatment strategy decreasing the concentrations of both atherogenic low density lipoprotein (LDL) and cholesterol contained within LDL. Alirocumab is one of two PCSK9 inhibitors that entered clinical practice so far. Alirocumab is a specific antibody against PCSK9, manufactured using recombinant technique. When the antibody binds to the PCSK9 isoenzyme, no complex encompassing PCSK9 and LDL receptor can be formed, thus enabling further recirculation of the LDL receptor. Increasing the amount of LDL receptors available on the cell membranes leads to higher internalization of LDL within cells and to lowering of LDL cholesterol concentration. It has been shown that alirocumab exerts favorable effect on atherogenic lipoproteins (i.e. decrease of concentrations of LDL cholesterol by more than 50%) both in monotherapy and in combination with statins or other hypolipidemics. Odyssey Outcomes study brought new information into light and changed the guidelines of treating the patients with cardiovascular diseases. Alirokumab added to intensive statin therapy reduced significantly the risk of cardiovascular diseases and the post hoc analysis confirmed also the reduction of total death rate. The positive effect of alirocumab is higher in patients with higher initial LDL-C. The therapy with alirokumab is safe, with minimum adverse events.

Key words: alirocumab, PCSK9 inhibitors, LDL, hypolipidemics, cardiovascular risk, Odyssey Outcomes.

Farmakologická skupina

Alirokumab je inhibitor proproteinové konvertázy subtilisin/kexinového typu 9 na bázi humánní monoklonální protilátky. Vlastní monoklonální protilátka (třídy IgG₁) je plně humánní, získaná rekombinantní DNA technologií. Po farmakologické stránce patří alirokumab do skupiny hypolipidemik, podskupiny inhibitorů PCSK9 (1, 6).

Mechanismus účinku

Proteinové konvertázy jsou rodinou serinových proteáz, které konvertují neaktivní proproteiny na proteiny biologicky aktivní (zejména enzymy, cytokiny, hormony, membránové proteiny či glykoproteiny). Vlastní aktivace proproteinu je dosaženo zpravidla odštěpením části řetězce a odhalením jeho biologicky účinného místa. Druhá část pů-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Král, tomas.kral@fno.cz

Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): 322–326

Článek přijat redakcí: 14. 6. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 7. 7. 2020

vodního názvu – subtilisin/kexin like – označuje strukturální podobnost s enzymy bakteriální stěny (subtilisiny) či s enzymy stěny kvasinek (kexiny). Číslovka 9 znamená, že se jedná o poslední z devíti izoenzymů. Rodina proproteinových konvertáz hraje významnější úlohu, než je jen řízení metabolismu aterogenních lipoproteinů, uplatňují se např. v metabolismu glycidů, v ukládání triglyceridů do tukové tkáně, v kontrole krevního tlaku, ve vývoji a funkci CNS, v onkogenezi či v imunitních procesech (1).

Alirokumab je humánní monoklonální protilátka selektivně vázající a inaktivující izoenzym PCSK9. Hypolipidemický účinek je cílen na snížení koncentrace LDL cholesterolu. Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci vychytávání lipoproteinu o nízké hustotě v cílových tkáních, tj. zejména v játrech a ve steroidogenních orgánech. Transport cholesterolu do buněk, tedy internalizaci LDL, zajišťuje vazba apolipoproteinu B100 na membránový receptor vázající LDL (LDL-R). Hustota osazení membrán receptorem (membránová exprese) reguluje rychlost clearance tohoto lipoproteinu. Po internalizaci LDL dojde v buněčném endosomu k odlučení vlastní lipidové části od LDL R a od apoB100. Cholesterol a ostatní lipidy jsou využity v buňce, naopak obě proteinové části jsou zachovány pro opětovné použití, LDL-R např. recirkuluje 100x až 200x. Vlastní recyklace obou proteinových částí je pod kontrolou specifického proteinu – PCSK9. Volný izoenzym PCSK9 se váže na LDL-R a zabrání jeho recyklaci, tj. komplex PCSK9/LDL-R podléhá lyzozomální degradaci. Snížená nabídka LDL-R na buněčných membránách tak zpomalí vychytávání LDL ve tkáních, koncentrace aterogenního lipoproteinu LDL roste. Naopak blokáda PCSK9 (navázáním na protilátku – alirokumab) významně zvýší recirkulaci LDL-R, hustota receptoru na membráně stoupá a je stimulováno vychytávání LDL ve tkáních. Spolu s poklesem koncentrace lipoproteinu LDL logicky klesá i plazmatická koncentrace cholesterolu v těchto částicích. Tak se snižuje aterogenní potenciál. Tento účinek se zřejmě rozhodující měrou podílí na hypolipidemickém a antiaterogenním působení alirokumabu. Není však účinkem jediným (1, 6).

Nejasným zůstává mechanismus, jakým je snižována koncentrace aterogenního a trombogenního lipoproteinu a, internalizace pomocí LDL-R je ve srovnání s LDL menší a nevysvětluje významný pokles jeho koncentrace po inhibici PCSK9. Pro plné pochopení účinku PCSK9 v metabolismu LDL je nutno osvětlit jeho „autoregulační“ funkci. Izoenzym PCSK9 se váže jak na LDL-R, tak na apolipoprotein B100. V plazmě je izoenzym PCSK9 z velké části vázán na cirkulující LDL, konkrétně na apoB100. Vazba PCSK9 na LDL zabrání jeho vazbě na LDL-R. Při vyšší koncentraci LDL je vázáno více izoenzymu PCSK9 a nabídka jeho volné frakce pro vazbu na LDL-R se snižuje. Receptor LDL tak déle recirkuluje, jeho koncentrace na membránách stoupá a zvyšuje se internalizace LDL. Snížení nabídky LDL v plazmě zvýší podíl volného PCSK9, a umožní tak vazbu tohoto izoenzymu na LDL-R, který je zvýšeně degradován. Změna poměru volného a vázaného izoenzymu PCSK9 jemně reguluje recirkulaci LDL-R a tím i plazmatickou koncentraci LDL. Inhibice PCSK9 na bázi specifické monoklonální protilátky tak umožňuje zvýšit přesun LDL do tkáně a snížit jeho plazmatickou koncentraci. Tato strategie patří z hlediska poklesu hodnot LDL k neúčinnějším. Na rozdíl od ostatních léčebných postupů cílených na snížení koncentrace LDL cholesterolu

(tj. dieta, inhibice absorpce cholesterolu v enterocyty, blokáda syntézy cholesterolu), které vedou ke snížení nabídky cholesterolu a k určité depleci cholesterolu v tkáních, nedochází ke snížení saturace tkání cholesterolem. Oba postupy – snížení nabídky cholesterolu (tj. dieta, ezetimib, statiny) a zvýšení vychytávání cholesterolu v tkáních (inhibitory PCSK9) – tak lze s výhodou kombinovat (1).

Farmakodynamické vlastnosti

Dominantním účinkem alirokumabu stejně jako ostatních inhibitorů PCSK9 je snížení koncentrace cholesterolu v LDL. V rozmezí schválených a užívaných dávek (75–150 mg jedenkrát za 2 týdny) byl doložen pokles koncentrace LDL cholesterolu asi o 50 % při nižším dávkování a asi o 60 % při dávkování vyšším (1). Pokles hladiny LDL cholesterolu je ale závislý na reziduální aktivitě LDL-R, tedy u pacientů s homozygotní FH může být efekt nulový. Koncentrace celkového cholesterolu klesla při léčbě alirokumabem asi o 40–45 %. Snížení koncentrace LDL cholesterolu je dáno nižší koncentrací LDL, nikoliv tím, že by klesla velikost částic tohoto lipoproteinu či se snížil obsah cholesterolu v nich. Vzhledem k tomu, že každá částice LDL má jen jednu molekulu apoB, koncentrace apoB nás informuje o aktuální koncentraci tohoto lipoproteinu. Paralelní pokles koncentrace LDL cholesterolu (o 47 %) i apoB (o 40 %) dokládá, že skutečně dochází ke snížení počtu LDL částic v plazmě, a nikoliv jen ke snížení obsahu cholesterolu v nich (1, 6). Přínosem je též snížení hodnot vysoce aterogenního a trombogenního lipoproteinu a, jeho koncentrace se snížila při léčbě o 20–30 %. Ostatní hypolipidemika tento lipoprotein významně neovlivňují, pokles při léčbě alirokumabem byl významný (1). Jediné hypolipidemikum, které bylo schopno snižovat hladinu Lp(a), byla kyselina nikotinová (v kombinaci s laropipranterem lék Tredaptive), který byl ale stažen z trhu pro neuspokojivé výsledky následných klinických studií. V neposlední řadě byl doložen též mírný účinek na vzestup hodnot HDL cholesterolu, ten se pohyboval v rozmezí 5–10 % (1).

Indikace, kontraindikace a klinické zkušenosti

Na základě předložených dat byl alirokumab schválen k užití v léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a s nefamiliární hypercholesterolemií) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením:

- v kombinaci se statinem nebo se statinem a s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů
- samostatně či v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno (5).

Obecně vzato, je lék vhodný prakticky pro každého pacienta s hypercholesterolemií, pokud má pacient zachována alespoň reziduální aktivitu LDL-R.

Z klinických zkušeností ale vyplývá, že někteří pacienti nereagují na léčbu iPCSK9 očekávaným poklesem LDL, někteří dokonce nereagují na léčbu vůbec. Jedním z mechanismů může být tvorba protilátek proti účinné molekule nebo mutace v genu pro PCSK9. U pacientů

s tvorbou protilátky proti alirokumabu lze vyzkoušet switch na jinou molekulu (evolokumab).

Absolutní kontraindikací je přecitlivělost na účinnou látku, léčba se nedoporučuje v těhotenství, omezená data jsou u pacientů s pokročilou jaterní nebo renální insuficiencí. Zde je dle SPC třeba podávat lék s opatrností, důsledně zvážit indikaci a možný benefit pro pacienta. Data pro používání u této populace pacientů jsou velmi omezená.

Problematikou, která se do budoucna bude objevovat stále častěji, je situace, kdy pacient již nějaké „biologikum“ užívá, a nyní se dostane do situace, že je u něj indikováno další – tentokrát biologická léčba hypercholesterolemie. Zkušenosti s kombinací více biologik najednou jsem velmi omezené, nicméně to nepředstavuje kontraindikaci léčby. Pacienta je nutné důsledně monitorovat a cíleně pátrat po možných nežádoucích účincích léčby, samozřejmě je informovat specialistu, který je zodpovědný za management léčby dalšího biologika, a tedy úzká mezioborová spolupráce.

V našem centru je průměrný pokles LDL cholesterolu ve 24. týdnu léčby na dávce 150 mg alirokumabu s.c. co 2 týdny 56,6% a na dávce 75 mg s.c. co 2 týdny 56,3%. U 83leté pacientky s anamnézou revmatoidní artritidy jsme léčbu ukončovali na žádost pacientky pro udávanou progresi bolestí kloubů po nasazení alirokumabu, u 65letého pacienta s anamnézou polyvalentní lékové alergie a intolerance jsme léčbu ukončovali na žádost pacienta pro udávanou bolest dolních končetin (myalgie) po nasazení alirokumabu. U 77leté pacientky jsme zaznamenali nulový efekt léčby alirokumabem i následně po provedení switch na evolokumab, jako příčinu nulového efektu léčby předpokládáme nejspíše mutaci v genu pro PCSK9.

Lékové interakce

Eliminace alirokumabu je dvojího typu – rychlejší je závislá na vazbě alirokumabu s PCSK9, kdy je komplex eliminován v retikuloendotelovém systému. Vyšší hodnoty izoenzymu PCSK9, s nimiž se setkáváme při léčbě jinými hypolipidemiky (statiny, ezetimibem či fibráty), tak urychlují plazmatickou eliminaci a snižují expozici alirokumabu o 20–40 %. Klinický význam však toto snížení nemá, hypolipidemický účinek se významně nemění. Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátky neovlivňují aktivitu metabolických a transportních systémů, nehrozí riziko lékových interakcí s klasickými léčivy (1).

Dávkování

Alirokumab je aplikován v podkožních injekcích v základní dávce 75 mg vždy po dvou týdnech či v dávce dvojnásobné, tj. 150 mg, opět jedenkrát za dva týdny. Vyšší dávkování je indikováno při nedostatečném účinku základní dávky (určeném po 12 týdnech léčby) či v případě nutnosti dosažení maximálního účinku při velmi vysokých hodnotách LDL cholesterolu a při vysokém kardiovaskulárním riziku. Dávkování je jednotné u různých populací, tj. senioři, nemocní s renálním či s hepatálním selháním nevyžadují snížení dávky.

Alirokumab je dodáván v předplněných injekcích určených k autoaplikaci. Injekční stříkačky skladujeme při teplotě 2–8 °C. Před vlastním podáním je nutné ohřát stříkačku na pokojovou teplotu, poté alirokumab neprodleně podáme. Vhodnými místy pro injekční aplikaci jsou stehna,

břicho, paže. Místa vpichu postupně měníme. Po zacvičení nečiní autoaplikace nemocným potíže, je však nutno pacienty instruovat (6).

Výsledky klinických studií, design studie ODYSSEY OUTCOMES

Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii sponzorovanou společností Sanofi a Regeneron Pharmaceuticals.

Do studie mohli být zařazeni nemocní starší 40 let, kteří byli hospitalizováni pro akutní koronární syndrom 1–12 měsíců před randomizací a měli hodnotu LDL-C alespoň 1,8 mmol/l navzdory nejméně 2týdenní intenzivní nebo maximální tolerované léčbě statinem. Intenzivní statinová léčba byla definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg denně (2).

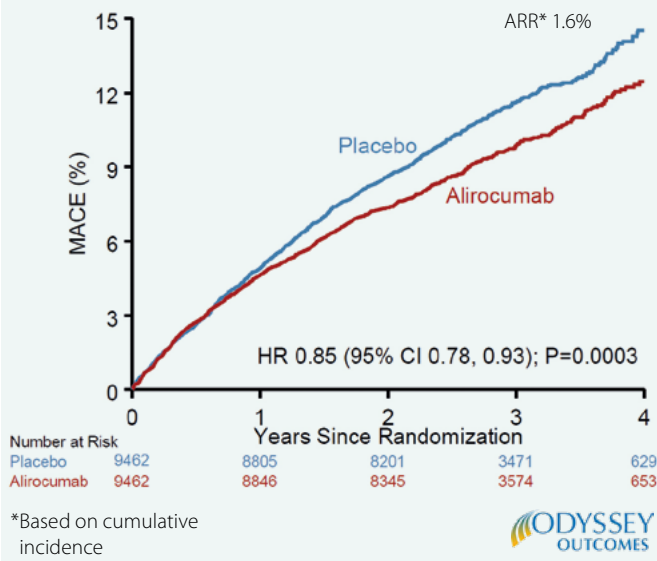
Nemocní byli randomizováni 1 : 1 k léčbě alirokumabem nebo dostávali placebo. Alirokumab byl iniciálně podáván v dávce 75 mg s.c. každé 2 týdny. V rámci studie byl vytvořen speciální protokol úpravy léčby s cílem dosáhnout ve skupině s alirokumabem hladiny LDL-C 0,6–1,3 mmol/l a současně zabránit trvalému snížení hladiny LDL-C pod 0,4 mmol/l. U jedinců, u nichž nebylo dosaženo cílového rozmezí a hladina LDL-C zůstávala vyšší, byla proto dávka alirokumabu zaslepeně zvýšena na 150 mg jednou za 2 týdny. Naproti tomu u nemocných, u nichž hladina LDL-C zůstávala pod 0,4 mmol/l, byla dávka alirokumabu buď zaslepeně snížena (ze 150 na 75 mg s. c. každé 2 týdny), nebo bylo podávání alirokumabu zaslepeně nahrazeno placebem. Hodnota LDL-C 0,4 mmol/l byla nastavena jako bezpečnostní hranice, protože v době plánování ODYSSEY OUTCOMES nebyly k dispozici téměř žádné údaje o snižování LDL-C k těmto extrémně nízkým hodnotám (2).

Hlavním výsledkem studie ODYSSEY OUTCOMES bylo ovlivnění výskytu primárního kompozitního cílového ukazatele hodnocením nezohledňujícím další příhody u jedince, který již prodělal KV-příhodu zahrnutou v primárním ukazateli. Bylo tedy použito hodnocení, které je dnes zlatým standardem pro primární cílový ukazatel ve velkých studiích. Nedávno však byla publikována další analýza této studie, která se zaměřila na ovlivnění všech KV-příhod, tedy i druhých, třetích a dalších následných. Do hodnocení byly zahrnuty IM, cévní mozková příhoda, NAP, koronární revaskularizace z důvodu ischemie a hospitalizace pro srdeční selhání (Obr. 1). Zatímco prvních příhod bylo zaznamenáno 3 064, všech příhod bylo celkem 5 425, tedy o 77 % více. Jestliže alirokumab zabránil 190 prvním příhodám, tak v případě hodnocení všech příhod jich bylo méně dokonce o 385. Pozitivní účinek alirokumabu na výskyt KV-příhod se tedy při hodnocení všech příhod ještě zvýraznil. Z analýzy všech příhod také vyplývá, že stačí léčit 18 pacientů po dobu 4 let, abychom zabránili jedné příhodě (2).

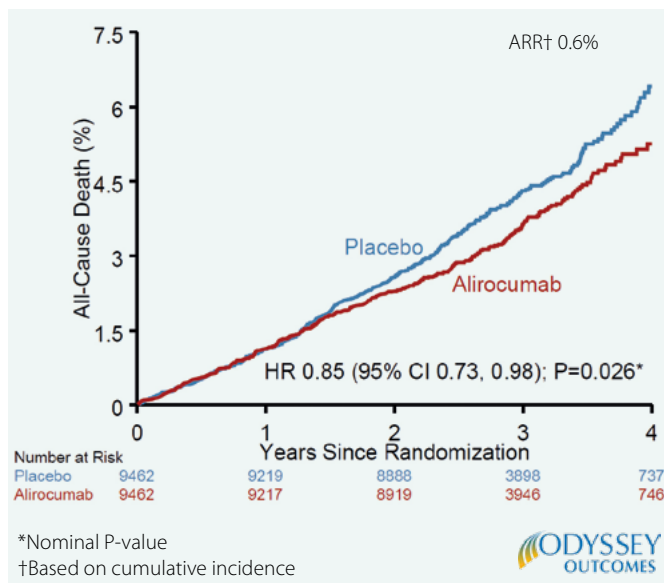
Léčba alirokumabem byla spojena s nižší celkovou mortalitou (3,5 % vs. 4,1 %; HR 0,85; 95% CI 0,93–0,98; P = 0,03). Nicméně vzhledem k předem stanovenému hierarchickému hodnocení cílových ukazatelů je třeba P pro mortalitu považovat za „nominální“, protože nebyly významně ovlivněny ukazatele, které jsou v hierarchii hodnocení nad celkovou mortalitou, tedy KV-mortalita (P = 0,15) a mortalita z koronární příčiny (P = 0,38). Nicméně pokud se podíváme i na další složku celkové mortality, a to mortalitu z jiných než KV-příčin (non-KV), zjistíme, že byl

Obr. 1. Hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody: MACE

MACE: úmrtí z koronární příčiny, nefatální infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci



Obr. 2. Úmrtí ze všech příčin



zaznamenan trend k nižšímu riziku úmrtí ve skupině s alirokumabem ($P = 0,06$). Autoři další analýzy studie ODYSSEY OUTCOMES si proto dali za cíl podívat se na otázky ovlivnění mortality blíže. Především se zabývali otázkou, zda může být vztah mezi nefatálními KV-příhodami, jejichž výskyt byl prokazatelně snížen alirokumabem, a non-KV-mortalitou. Hypoteticky, například nemocný s těžkou nefatální cévní mozkovou příhodou by mohl být ve vyšším riziku non-KV-úmrtí (např. na pneumonii). V této práci byl nalezen významný vztah mezi rizikem nefatální KV-příhody a úmrtím z non-KV-příčiny ($P < 0,0001$). Je tedy možné, že alirokumab mohl příznivě ovlivnit celkovou mortalitu i tím, že měl vliv na non-KV-mortalitu, což ovšem nebylo zohledněno v předem stanovené hierarchické posloupnosti hodnocení výsledků. Tato analýza tedy nadále posiluje pravděpodobnost, že léčba alirokumabem po AKS může snížit i celkovou mortalitu (2) (Obr. 2).

V rámci studie ODYSSEY OUTCOMES bylo předem specifikováno několik subpopulací pacientů, kterým se věnují další analýzy.

Subpopulace podle vstupní hladiny LDL-C:

Analýzy ukázaly, že vstupní hladina LDL-C měla vliv na výsledky. Nejvýraznější pozitivní účinek měl alirokumab v podskupině s nejvyšší vstupní hladinou cholesterolu, tedy $> 2,6$ mmol/l. V této podskupině bylo podání alirokumabu spojeno jak s výraznějším snížením primárního cílového ukazatele (HR 0,76; 95% CI 0,65–0,87) a snížením výskytu všech KV-příhod (HR 0,79; 95% CI 0,70–0,88), tak s větší redukcí celkové mortality (HR 0,71; 95% CI 0,56–0,90) (2–4). V podskupině s LDL-C $> 2,6$ mmol/l je třeba léčit pouhých 16 nemocných po dobu 4 let, aby se zabránilo jedné příhodě z primárního cílového ukazatele (2).

Subpopulace podle doby sledování ve studii:

Výraznější účinek alirokumabu byl nalezen také v podskupině nemocných, kteří byli léčeni déle než 3 roky. V této podskupině byla výrazněji nižší celková mortalita (HR 0,78; 95% CI 0,65–0,94).

Jedna z nejzásadnějších informací, které studie ODYSSEY OUTCOMES přinesla, je, že se léčba alirokumabem ukázala jako bezpečná. Mezi skupinami s alirokumabem a placebem nebyl rozdíl v celkovém výskytu nežádoucích příhod a laboratorních abnormalit.

Jedinou nežádoucí příhodou, která byla častěji pozorována po alirokumabu, byla lokální reakce v místě vpichu (3,8 % vs. 2,1 %; $P < 0,001$); skupiny se však nelišily ani ve výskytu závažných nežádoucích příhod, ani ve vzniku či zhoršení diabetu, srovnatelný byl i výskyt alergických reakcí, neurokognitivních poruch či hemoragických cévních mozkových příhod (2) (Tab. 1).

Některé jiné studie a jejich analýzy vyslovily obavu, že by velmi nízké sérové hladiny LDL cholesterolu mohly zvyšovat riziko vzniku hemoragické CMP. Analýza studie Odyssey Outcomes však prokázala, že u pacientů po nedávném akutním koronárním syndromu navzdory vysoce intenzivní statinové terapii redukovala léčba alirokumabem riziko výskytu ischemické CMP bez zvýšení rizika hemoragické CMP. Efekt léčby byl numericky vyšší u pacientů s vyšší vstupní sérovou hladinou LDL cholesterolu. Léčba alirokumabem v prevenci CMP měla stejný benefit u pacientů s již prodělanou CMP nebo bez ní, absolutní benefit však byl vyšší u pacientů po již prodělané CMP, protože se jednalo o rizikovější populaci (3).

Na letošní konferenci American College of Cardiology 2020 byly prezentovány výsledky studie Odyssey HoFH, která testovala léčbu alirokumabem u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemí. Pacienti byli randomizováni léčbě alirokumabem 150 mg s.c. co 2 týdny anebo k placebu přidané k předchozí hypolipidemické léčbě. Primárním výsledkem měla být změna hladiny LDL cholesterolu v porovnání s placebem vůči bazální hodnotě po 12 týdnech léčby. Pacienti léčení alirokumabem dosáhli v porovnání s jedinci užívající placebo vyšší redukci LDL cholesterolu v průměru o 1,9 mmol/l. Porovnání efektu alirokumabu u jedinců s HeFH a HoFH ukazuje, že u obou skupin došlo k podobné absolutní redukci hladiny LDL cholesterolu přibližně o 2 mmol/l. Relativní snížení hladiny LDL cholesterolu bylo nižší

Tab. 1. Nežádoucí účinky alirocumabu během studie Odyssey Outcomes

různé	alirocumab (N = 9 451)	placebo (N = 9 443)
nežádoucí příhody N (%)		
jakákoliv nežádoucí příhoda	7 165 (75,3)	7 282 (77,1)
závažná nežádoucí příhoda	2 202 (23,3)	2 350 (24,9)
závažná příhoda vedoucí ke smrti	181 (1,9)	222 (2,4)
závažná příhoda vedoucí k vyřazení ze studie	343 (3,6)	324 (3,4)
lokální reakce v místě vpichu	360 (3,8)	203 (2,1)
celková alergická reakce	748 (7,9)	736 (7,8)
zhoršení nebo komplikace diabetu u pacientů s diabetem při vstupu do studie – N/total N (%)	506/2 688 (18,8)	583/2 747 (21,2)
nově vzniklý diabetes u pacientů bez diabetu při vstupu do studie – N/total N (%) ¹	648/6 763 (9,6)	676/6 696 (10,1)
neurokognitivní poruchy	143 (1,5)	167 (1,8)
poruchy funkce jater	500 (5,3)	534 (5,7)
katarakty	120 (1,3)	134 (1,4)
potvrzené krvácivé CMP	9 (< 0,1)	16 (0,2)
laboratorní abnormality kdykoliv během studie – N/total N (%)		
alanin aminotransferáza > 3krát nad horním limitem normálního rozmezí	212/9 369 (2,3)	228/9 341 (2,4)
aspartát aminotransferáza > 3krát nad horním limitem normálního rozmezí	160/9 367 (1,7)	166/9 338 (1,8)
celkový bilirubin > 2krát nad horním limitem normálního rozmezí	61/9 368 (0,7)	78/9 341 (0,8)
kreatininkáza > 10krát nad horním limitem normálního rozmezí	46/9 369 (0,5)	48/9 338 (0,5)
přítomnost protilátek ²	67/9 091 (0,7)	32/9 097 (0,4)
neutralizující protilátky	43/9 091 (0,5)	6/9 097 (< 0,1)

¹ Nově diagnostikovaný diabetes byl definován podle přítomnosti jednoho nebo více z následujících faktorů, s potvrzením diagnózy zaslepeným externím posouzením odborníků v oblasti diabetu: hlášení o nežádoucích účincích, nový předpis na léčbu diabetu, hladina glykovaného hemoglobinu nejméně 6,5 % (a výchozí hladina < 6,5 %) při dvou měřeních, nebo hladina glykemie nalačno nejméně 126 mg/dl (7,0 mmol/l) při dvou měřeních (a výchozí hladina < 126 mg/dl).

² Protilátkové protilátky byly definovány podle přítomnosti pozitivních reakcí, které byly zjištěny po zahájení zkoušeného léčebného režimu v nejméně dvou po sobě odebraných vzorcích séra po stanovení základních hodnot, kdy mezi odebráním vzorků uplynula doba nejméně 16 týdnů.

u pacientů s HoFH. To souvisí s patofyziologií onemocnění, a tedy se závažností genetického defektu. Při HoFH kombinace dvou afunkčních mutací v genu pro LDL-R, apoB, PCSK9 nebo LDL-receptor adaptér protein 1 snižuje odpověď na jakýkoliv typ léčby. U této populace pacientů je nutná personalizace léčby a provedení farmakogenetických studií s vyšším počtem pacientů (4).

Na základě výsledků studií s evolokumabem (Fourier) a alirocumabem (Odyssey Outcomes) doporučila Evropská kardiologická společnost a Evropská společnost pro aterosklerózu cílové hodnoty LDL-C pod 1,4 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku, a dokonce hodnoty pod 1,0 mmol/l pro pacienty, u kterých byly pozorovány rekurentní kardiovaskulární příhody v průběhu dvou let (4).

LITERATURA

- Bultas J. Alirocumab. *Remedia* 2016; 26: 431–435.
- Ošťádal P. Vliv alirocumabu na kardiovaskulární příhody: Co ukázala studie ODYSSEY OUTCOMES? *AtheroRev* 2019; 4(1): 53–60.
- Murín J. Horúce novinky zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES. *AtheroRev* 2020; 5(1): 55–59.
- Tkáč I. Nové poznatky o liečbe alirocumabom zo spoločnej konferencie American College of Cardiology a World Congress of Cardiology 2020. *AtheroRev* 2020; 5(2): 124–126.
- Češka et al. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *AtheroRev* 2018; 3(3): 201–207.
- SPC Praluent 150mg, 75mg inj.
- Vráblík M, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9i) dostávají v guidelines léčby dyslipidemií verze 2019 vyšší úroveň doporučení. Alirocumab a evolokumab mají být zváženy, pokud nelze dosáhnout stanovených cílových hodnot při použití maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem.

U pacientů po akutním koronárním syndromu, pokud není dosaženo cílové hodnoty LDL maximálními tolerovatelnými dávkami statinu v kombinaci s ezetimibem během 4–6 týdnů, je doporučeno zahájit léčbu inhibitory PCSK9. U pacientů, u nichž není dosaženo kontroly LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem a vznikne u nich AKS, má být zvážena časná indikace PCSK9 inhibitoru, je-li to možné, ještě za hospitalizace (7).

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 5

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490.31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297.51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

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

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE, Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



NO vazodilatace (L - nebivolol) a **BETA 1** selektivita v jedné **tabletě**



NOLIBETA®
nebulolol



Betablokátor
3. generace¹

Duální mechanismus účinku²

Pro široké spektrum pacientů

(pro léčbu pacientů s hypertenzí a jinými přidruženými komplikacemi - např. diabetes, metabolický syndrom erektilní dysfunkce ...) **1, 3, 4, 5, 6**



NOLIBETA 5 MG
Základní informace pro předpis léčivých přípravků:
(připraveno podle schválených Souhrnných údajů o přípravcích)

Název přípravku: Nolibeta 5 mg, tablety. **Složení:** Nebivololol 5 mg ve formě nebivololol hydrochloridu 5,45 mg. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých. Léčba stabilizovaného mírného a středně závažného chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se užívat nebivololol 1x denně, nejlépe vždy ve stejnou dobu. Hypertenze: Dávka je 5 mg (1 tableta) denně, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu. Antihypertenzivní účinek je nejvýše po 1–2 týdnech léčby. Nebivololol se optimálně účinně dostává až po 4 týdnech. U pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučena počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. U pacientů starších 65 let je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezenou zkušenost s léčbou pacientů starších 75 let je však třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat. Chronické srdeční selhání (CHSS): Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání musí být zahájena postupným zvyšováním dávkování, dokud není dosaženo optimální účinné dávky pro konkrétního pacienta. Počáteční zvyšovací dávky má být prováděno v následujících krocích, a to v 1–2 týdenních intervalech, podle snášenlivosti přípravku pacientem: dávka 1,25 mg nebivolololu se zvýší na 2,5 mg nebivolololu 1x denně, poté na 5 mg 1x denně následně na 10 mg 1x denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivolololu (2 tablety) 1x denně. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s CHSS a s těžkou poruchou funkce ledvin (včetně v séru > 250 μmol/l) nejsou, a proto se podávání nebivolololu těmto pacientům nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nebivololol nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Porucha funkce jater nebo jaterní nedostatečnost. Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo případy dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii. Sick sinus syndrom, včetně sinoatriální blokády. AV blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru). Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze. Nelečený feochromocytom. Metabolická acidóza. Bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů/min před zahájením léčby). Hypotenze (systolický tlak < 90 mmHg). **Závažné poruchy periferního oběhu.** **Zvláštní upozornění:** Může-li být léčba beta-blokátory v rámci přípravy na operaci přerušena, má se tak stát nejméně 24 hodin před plánovaným zákrokem. Kardiovaskulární poruchy Beta-blokátory nemají být obecně podávány pacientům s nelyžetelnými srdečními selháními, pokud nejsou jejich stav stabilizován. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, v během 1–2 týdnů. Je-li to nutné, lze ve stejném období zahájit léčbu za účelem prevence exacerbace anginy pectoris. Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii. Beta-blokátory mají být používány opatrně u pacientů s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), u pacientů s AV blokem prvního stupně, u pacientů s Prinzmetalova anginou pectoris v období bezpříznakové vazokonstrikce koronárních arterií zprostředkované alfa-receptory. Kombinace nebivolololu s blokátory kalciových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, antiarytmiky I. třídy a centrálně působícími antihypertenzivy se nedoporučuje. Nebivololol může u diabetiků maskovat určité symptomy hypoglykémie (tachykardii, palpitace). Beta-blokátory mohou maskovat symptomy tachykardie při hypertenze. U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním se beta-blokátory mají používat opatrně, jelikož by mohlo dojít ke zesílení konstriktory dýchacích cest. Pacientům s spónózou v anamnéze lze podávat beta-blokátory pouze po pečlivém uvážení. Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergie a závažnosti analytických reakcí. Zahajování léčby chronického srdečního selhání nebivololem vyžaduje pravidelné sledování. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tablete, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Antiarytmika I. třídy, blokátory kalciových kanálů typu verapamilu, diltiazem, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika III. třídy (amiodaron), anestetika – éterová halogenová, inzulín a perorální antidiabetika, baklofen, amlozín, srdeční glykosidy, blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu, antipsychotika, antidepressiva, NSAID, sympatomimetika. **Těhotenství a kojení:** Nebivolol nemá být užíván v těhotenství, pokud to není zjevně nutné. Pokud je léčba nebivololem považována za nutnou, má být sledováno těhotenství a prokrmování a růst plodu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Kojení se při užívání nebivololu nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté nežádoucí účinky (> 1/100 až < 1/10) nebivololu patří: bolest hlavy, závrat, porucha vidění, únava, nauzea, příjem, úzkost, edém. **Balení:** 28 a 90 tablete po 5 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevychází žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravek předepíše, seznáme se, prosím, s úplným zněním Souhrnných údajů o přípravku (SPC).

Datum poslední revize textu SPC: Nolibeta 5mg, 30.10.2019

Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko.

Registrční číslo Nolibeta 5 mg: 77406/18-C

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Nepláznějte veřejnou informační službu: tel./zář./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/leva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sibillová 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel: +420 221 115 115
Fax: +420 221 115 116
www.krka.cz

Literatura: 1. <https://www.e-corevasa.cz/pdfs/cor/2014/06/07.pdf> (9.6.2020); 2. SPC Nolibeta; 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020542/> (3.6.2020); 4. Farmakoterapie C2/2006, Nebivolol, Prof. MUDc. Lenka Špinarová, CSC; 5. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756287216685027> (27.5.2020); 6. <https://kardioblog.cz/erekek/> (2.6.2020)



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Vnitřní lékařství

E-5

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Onemocnění jater související s alkoholem (ALD)

Diabetes mellitus a nelegální drogy

Pulmo-renální syndrom

PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of esophageal diseases: a pilot study

Srovnání různých přístupů k určení prevalence diabetu 2. typu v ČR

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Náhodně zistený feochromocytóm u 33-ročného pacienta s Lynchovým syndrómom

Transplantace jater jako potenciální kurativní metoda těžké hemofilie A: popis případu a literární přehled

Acute limb ischemia due to paradoxical embolism treated with systemic thrombolysis

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Onemocnění jater související s alkoholem (ALD)

Alcohol-related liver disease

Jiří Ehrmann, Květoslava Aiglová, Ondřej Urban, Silvia Cveková, Pavol Dvoran - - - - - E3

Diabetes mellitus a nelegální drogy

Diabetes mellitus and illicit drugs

Jana Malinovská, Jana Urbanová, Michala Lustigová, Kristyna Kucera, Jan Brož- - - - - E16

Pulmo-renální syndrom

Pulmonary-renal syndrome

Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař- - - - - E20

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of esophageal diseases: a pilot study

Konfokální laserová endomikroskopie v diagnostice onemocnění jícnu: pilotní studie

Lumír Kunovský, Zdeněk Kala, Radek Kroupa, Tomáš Grolich, Jiří Dolina, Milan Dastych, Jitka Vaculová, Jakub Vlažný, Petr Moravčík, Lydie Izakovičová Hollá, Petra Bořilová Linhartová, Petr Jabandžiev, Vladimír Procházka - - - - - E26

Srovnání různých přístupů k určení prevalence diabetu 2. typu v ČR

Comparison of different approaches for estimation of prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic

Magdalena Škodová, Petra Kučová, Jana Votápková, Pavel Hroboň- - - - - E38

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Náhodně zistený feochromocytóm u 33-ročného pacienta s Lynchovým syndrómom

An incidental finding of pheochromocytoma in a 33-year-old patient with Lynch syndrome

Emília Mojtoová, Jana Hanajíková, Olívia Hamidová, Gabriel Bognár, Daniel Dyttert, Marianna Grigerová, Štefan Kečkés, Ján Podoba- - - - - E38

Transplantace jater jako potenciální kurativní metoda těžké hemofilie A: popis případu a literární přehled

Liver transplantation as potential curative method in severe hemophilia A: case report and literature review

Pavel Polák, Petr Smejkal, Gabriela Romanová, Jiřina Zavřelová, Radomíra Hrdličková, Šárka Blahutová, Libuše Husová, Marta Zvarová, Miroslav Penka- - - - - E43

Acute limb ischemia due to paradoxical embolism treated with systemic thrombolysis

Akutní ischemie končetin v důsledku paradoxní embolie léčené systémovou trombolýzou

Veronika Pokorna, Svetlana Bodikova, Jozef Kaluzay, Zuzana Liskova, Olga Jurkovicova - - - - - E48

Onemocnění jater související s alkoholem (ALD)

Jiří Ehrmann, Květoslava Aiglová, Ondřej Urban, Silvia Cveková, Pavol Dvoran

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

Jde o článek charakteru narrative review o onemocněních jater spojených s alkoholem. Věcný obsah je opřen o doporučené postupy (guidelines), které vydala European Association for the Study of the Liver v červenci roku 2018. V uvedeném článku je navíc historie a metabolismus alkoholu. Od minulých doporučení se toto poslední liší zejména důrazem na prevenci a časnou diagnostiku abúzu alkoholu a alkoholismu. Nejedná se o doslovný překlad celých guidelines. Doslovně jsou v článku zmíněna závěrečná doporučení.

Klíčová slova: abúzus, alkohol, guidelines EASL, játra, poškození.

Alcohol-related liver diseases (ALD)

The main aim of this educational article (narrative review) is to reflect clinical practice guidelines of the European Association for the Study of the Liver (EASL) published in J Hepatol 2018, contrasting with the 2012 guidelines especially in the new terminology of alcohol-related liver diseases (ALD). The strong emphasis on prevention of alcohol use disorders (AUD) may be exert at all stages of public health care. Another aim of the article are ALD history, epidemiology, metabolism of alcohol and clinical pictures of ALD.

Key words: abus, alcohol, EASL guidelines, liver, disorders.

Úvod

Odborná lékařská, ale i laická veřejnost měla a často stále má při slovech nadměrná nebo nepřiměřeně velká konzumace alkoholu na mysli především poškození jater. „Tvrdnutí jater“ je obávanou chorobou nadměrných pijáků alkoholu. Když však sledujeme odbornou literaturu týkající se problematiky abúzu alkoholu, publikací na téma alkohol/játra ubývá. Již od začátku vědeckého zájmu o účinky alkoholu na zdraví byla pozornost věnována i jiným chorobám než jaterním, nehledě pak na studium psychosociálních důsledků, jak vyplývá z jednotlivých článků supplementu časopisu Journal of Studies on Alcohol and Drugs, které bylo napsané k 75letému výročí vzniku časopisu (1). Proč tomu tak je, když třetina až polovina jaterních chorob vzniká v důsledku abúzu alkoholu? Možná také proto, že téma alkohol/játra nepřináší v posledních letech zásadně nové poznatky. Až teprve v souvislosti s horkým tématem medicíny – NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) se opět zvýšil zájem o ALD (alcoholic liver disease). Ačkoliv je etiopatogeneze obou nemocí odlišná, histologický a klinický obraz jsou podobné, včetně nepříznivých důsledků. Pro všechny lékaře, ale hlavně gastroenterology a hepatology je proto příznivá zpráva, že EASL (European Association for the Study of the Liver) vypracovala a vydala doporučené postupy

managementu alkoholem podmíněných onemocnění jater a publikovala je v časopise Journal of Hepatology (2018; 69: 154–181) s názvem: EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease (2). To je to aktuální v hepatologii a autoři tohoto článku o onemocnění jater souvisejících s alkoholem doporučené postupy EASL zohledňují a zdůrazňují. Předtím EASL vydala a v časopise J Hepatol publikovala podobná guidelines v roce 2012. Nicméně, guidelines jsou o managementu a není např. zmiřována patogeneze, historie a některé další konsekvence. Je rovněž třeba uvést, že předložený článek není překladem originálního anglického textu. Ten je napsán na 28 stranách a opírá se o 360 citací. To by přesáhlo prostor v časopisu Vnitřní lékařství, ale hlavně guidelines musí být dílem České hepatologické společnosti s aplikací na podmínky u nás. Doslovně jsou ale přeložena závěrečná doporučení jednotlivých oblastí managementu a nová terminologie. Ta je v Tab. 1. Jednotlivá doporučení jsou souhrnně uvedena rovněž v příloze článku. Guidelines EASL vznikla na podkladě publikovaných prací do října roku 2017. V GRADE systému je úroveň síly důkazů vyjádřena stupni 1–3 a síla doporučení písmeny A (silné doporučení, musí být, EASL silně doporučuje) nebo B (slabé doporučení, EASL navrhuje, dává podnět). Již v prosinci roku 2016 až březnu roku 2017 byla vypracována 1. verze

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., ehrmannj@fnol.cz

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): e3–e15

Článek přijat redakcí: 9. 11. 2018

Článek přijat po recenzích k publikaci: 17. 4. 2019

Tab. 1. Doporučená terminologie alkoholového jaterního poškození podle Guidelines EASL 2018 (2)

Dřívější termín	Současný termín	Zkratka
Alkoholický	Porucha způsobená užíváním alkoholu	AUD (z angl. alcohol use disorder)
Alkoholické onemocnění jater	Onemocnění jater související s alkoholem	ALD (z angl. alcohol-related liver disease)
Alkoholická cirhóza	Cirhóza způsobená ALD	ALD cirhóza
Alkoholická steatohepatitida (histologicky definovaná léze)	Steatohepatitida způsobená ALD	ASH
Alkoholická fibróza	Fibróza způsobená ALD	ALD fibróza
Alkoholická hepatitida	Alkoholická hepatitida*	AH

*V současnosti je termín alkoholická hepatitida příliš standardizovaný, aby bylo možné ho změnit, ale může k tomu dojít v dalších doporučených postupech.

doporučení, která byla podrobena připomínkovému řízení odborníků a v červenci roku 2018 byla publikována definitivní verze.

Historie

Babyloňané a Asyřané věnovali velkou pozornost inspekci jater a byli přesvědčeni, že bohové jim dají vzhledem orgánů obětovaných zvířat, a tedy i jater, znamení před důležitými rozhodnutími. Haruspikové byli přesvědčeni, že nejdůležitější znamení lze číst z velikosti jater. Játra byla původně považována za sídlo emocí, ale i sexuální potence. Ale až Hippokrates (460–377 před Kristem) a jeho žáci položili vědecké základy pro pochopení onemocnění jater (3).

Asociaci konzumace alkoholu se vznikem jaterní cirhózy popsal Matthew Baillie v roce 1793 a později Thomas Addison, který pozoroval zejména tukovou jaterní degeneraci v důsledku nadměrné konzumace alkoholu. Tvrdá játra s patrnými uzlíky na povrchu byla pozorována již ve starověku, ale až v roce 1819 René Théophile Hyacinthe Laennec (1781–1826) zavedl termín jaterní cirhóza, který odvodil od řeckého cirrhos, tj. žlutohnědý, poněvadž na povrchu jater i na řezu promínovaly uzlíky žluto-červeno-hnědé barvy. Ačkoliv se později ukázalo, že příčinou těchto lézí jsou hlavně fibrotické přeměny, termín cirhóza byl tak zavedený, že se užívá do dnešní doby. Na druhé straně termín cirhóza není užíván pro jaterní fibrózu bez průkazu uzlové přestavby. Dnes se již názvu Laennecova cirhóza nebo také portální cirhóza ne užívá, dříve však byla tak nazývaná jaterní cirhóza alkoholového nebo virového původu. Termín akutní žlutá atrofie jater poprvé užil Carl von Rokitansky (1804–1878) a William Bowman (1816–1892) v roce 1842 stanovil histologická kritéria pro jaterní steatózu, nejčastěji alkoholem podmíněné jaterní poškození (4).

Vědecky podložené poznatky o nepříznivém účinku alkoholu na lidské zdraví vznikly na Ústavu aplikované fyziologie v Yale (USA), jehož prvním ředitelem byl v letech 1920–1926 Yandell Henderson. On spolu s dalším lékařem a laboratorním pracovníkem Howard W. Haggardem se původně zabývali patofyziologií dýchání, nicméně svoji pozornost zaměřili rovněž na toxikologii, zejména na bojové plyny, užitě poprvé ve Velké válce (1. světové válce). Haggard byl kapitánem vojenské chemické jednotky, a tak se do středu jeho zájmu dostaly účinnost plynových masek, průmyslové jedy, výfukové automobilové plyny apod. Vedlejším produktem jejich výzkumu bylo studium účinku alkoholu na lidský organismus a jeho zdraví, zejména v souvislosti s důsledky „grand experiment of National Prohibition“ a následně pak s kolapsem prohibice a legalizací konzumace alkoholu v USA. US Congress později užíval výstupů Hendersonova a Haggardova výzkumu v otázkách souvisejících s konzumací alkoholu (5). Laboratoř byla

postupně přejmenována až na dnešní Rutgers Center of Alcohol Studies. V roce 1940 tato vědecká instituce založila časopis Quarterly Journal of Studies on Alcohol, který dnes nese název Journal of Studies on Alcohol and Drugs. K. M. Jellinek a N. Jolliffe v prvním čísle tohoto časopisu v článku a názvem „Effects of Alcohol on the Individua“ prezentovali na 78 stranách analýzu do té doby publikovaných prací o účinku alkoholu na lidský organismus. Již v tomto prvním čísle byly dále publikovány práce: Alkohol – studium sociální ambivalence, Faktory vzniku alkoholové závislosti, Nepříznivý vliv alkoholu na trávicí trakt, Alkohol a jeho účinek na zdravé a nemocné ledviny, Vliv alkoholu na dostatečnost vitamínu B. Jaterní alkoholové cirhóze byl věnován jen jeden 9stránkový článek Cirrhosis of the Liver napsaný Charlesem L. Connorem (6). V roce 1971 byla v USA založena instituce National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) jako jedna z 27 amerických institucí a center sdružených v National Institutes of Health (NIH). Hlavním programem NIAAA je redukovat důsledky alkoholem podmíněných stavů, ať již jde o přímé poškození zdraví či důsledky psychosociální, kulturní, či ekonomické. Cílem NIAAA je výzkum a jeho praktická aplikace v medicíně a sociálních vědách, ale také celospolečenské vzdělávání a výchova.

I když se přímé poškození jater alkoholem dávno předpokládalo, za důležité kofaktory v etiopatogeneze poškození jsou mimo ostatní považovány příčiny rozvoje závislosti, genetické faktory a stav výživy. Klíčovou studií dokazující kauzální význam alkoholu v patogenezi alkoholové jaterní fibrózy provedli Mak et al. Autoři v ní sledovali v jaterních biopsiích paviánů ultrastrukturu lipocytů (Ito buněk) a jejich změnu v progresi jaterní fibrózy vlivem 10leté diety, v níž polovina energetického obsahu byla tvořena alkoholem, a ve druhé kontrolní skupině alkohol v potravě nebyl. Tato práce byla vyhlášena časopisem J Hepatology (tiskový orgán EASL) za jednu z milníkových publikací 2. poloviny 20. století (7, 8).

Metabolismus a vylučování etylalkoholu

Etanol se po požití rychle absorbuje do krve, zčásti již v dutině ústní, dále v žaludku a v duodenu. Maximum jeho koncentrace v krvi po jednorázovém požití dosahuje za 0,5–1 hod. Rychleji se vstřebávají nápoje teplé a obsahující CO₂, pomaleji sladké a chladné. Absorpce etanolu závisí nejen na množství a druhu nápoje a na délce jeho pití, ale i na složení potravy, se kterou je případně konzumován. Jeho oxidace probíhá již v trávicím traktu a vstřebané množství do systémové cirkulace se tak může snížit až o 20 %. Po resorpci snadno difunduje do všech tělních tekutin a rychle se krví přenáší zejména do CNS. Jeho distribuční prostor představuje u mužů 60 % a u žen 70 % hmotnosti. Vypije-li např. 70ki-

logramový muž 100 ml 38% destilátu, tj. 30 g etanolu, vytvoří se v jeho vnitřním prostředí koncentrace 0,6 g/l, tj. 0,6 ‰ etanolu.

Etanol je z těla odstraňován z 90–98 % oxidačními procesy a ze 2–10 % je vylučován dechem a močí. V lidském těle se metabolizuje hlavně v játrech cestou alkoholdehydrogenázovou, dále cestou mikrozomálního systému oxidace etanolu (MEOS, cytochrom P450IIIE1) a konečně pomocí katalázy z peroxizomů. Schopnost oxidovat etanol je od narození, teprve ale od 5 roků je oxidace účinná. To je jedním z důvodů, proč nepodávat alkohol dětem. U žen je obecně oxidace horší, a také se zhoršuje s věkem. Při jednorázovém požití velkého množství etanolu může jeho eliminace oxidací zahltit více než 3/4 oxidační schopnosti organismu. Kvantitativně nejvýznamnější je alkoholdehydrogenázová cesta, kterou se oxiduje až 90 % přijatého alkoholu. Klíčovými enzymy této cesty jsou cytozolová alkoholdehydrogenáza (ADH) a aldehyddehydrogenáza (ALDH). Kromě jater je jejich aktivita v řadě jiných orgánů, např. v žaludku. U příležitostných pijáků je etanol z těla eliminován rychlostí 0,08–0,15 ‰/hod. Při poruše izoenzymu ALDH 2 vzniká syndrom akutní alkoholové intolerance. Tento genetický defekt existuje u řady etnik v Asii a po požití alkoholu se projevuje vzestupem koncentrace acetaldehydu s rozvojem antabusové reakce. Ta se projevuje nevolností, zvracením, dušností, zarudnutím, bolestí hlavy a hypotenzí v důsledku zvýšené koncentrace acetaldehydu v organismu. Disulfiram inhibuje ALDH a antabusová reakce je principem jeho podávání v léčbě alkoholové závislosti.

U chronických pijáků je alkohol eliminován cestou MEOS, popsanou v roce 1968 Lieberem a DeCarlim. Jde o jeden z izoenzymů cytochromu P450 označovaného P450IIIE1 nebo CYP2E1. Jsou jím metabolizována xenobiotika, zejména etanol, benzen, fenol, ale i vitaminy A a D. Je indukovatelný nejen alkoholem, ale řadou dalších látek, které oxiduje. Indukce CYP2E1 je přítomna také v Kupfferových buňkách, které se podílejí na fibrogenézi jaterní tkáně.

Oxidace etanolu katalázou hraje nejméně významnou roli v metabolismu etanolu (9, 10).

Terminologie (2)

Jak vyplývá z níže napsaného, ukazuje se potřeba upravit terminologii pro onemocnění jater související s alkoholem mimo ostatní také proto, že dosavadní terminologie může být stigmatizující, osoby nadměrně konzumující alkohol nemusí být alkoholici. Inovovaná terminologie je uvedena v Tab. 1.

Veřejné zdraví a konzumace alkoholu

Podle údajů WHO (World Health Organization) z roku 2014 (11) je škodlivá konzumace alkoholu příčinou asi 3,3 miliónů úmrtí ročně, což představuje 5,9 % všech úmrtí. U mužů je procento větší (7,6 % oproti 4,0 % u žen). Podle stejného zdroje je nadměrná konzumace alkoholu celosvětově příčinou 5,1 % všech nemocí a poškození zdraví. V uvedených datech však existují geografické rozdíly patrné již v Evropě. V jižní a západní Evropě se pije více vína, ve středoevropských zemích se pije spíše pivo, v severní a východní Evropě více destiláty. Dle současných údajů se v Evropě na spotřebě alkoholu z 37 % podílí pivo, 34 % připadá na destiláty a 26 % na víno. Podle údajů OECD (Organisation

for Economic Co-Operation and Development) z roku 2017 (12) je celosvětově průměrné množství konzumace alkoholu na jednu osobu a rok 6,13 l čistého alkoholu. V Evropě je to 10,9 l. V letech 1990–2014 byl sice v Evropě zaznamenán určitý pokles konzumace alkoholu, hlavně v bohatších zemích Západu, nicméně v zemích střední Evropy a jihovýchodní Evropy je konzumace stejná nebo dokonce narůstá. Narůst je ale v posledních 20 letech patrný např. i ve Velké Británii nebo Finsku. V České republice se ročně konzumuje 11,1 l čistého alkoholu na osobu za rok a to ji řadí mezi největší konzumenty alkoholu na světě. Podle údajů WHO z roku 2011 se u nás vypije v přepočtu 14,97 l čistého alkoholu na dospělé osobu starší 15 let, čímž se zařazujeme na 1. místo celosvětového žebříčku před Andorou (14,08 l), Estonsko (13,77 l), Irsko (13,39 l) a Francií (13,3 l). Podle údajů z roku 2008 bylo v populaci ČR v posledním roce přibližně 10 % abstinentů, z nichž nejvíce ve věkové kategorii 55–65 let (13 %) a nejméně v kategorii 15–24 let (7 %). Mládež v České republice patří podle studie ESPAD z hlediska množství, frekvence konzumace a opilosti k nejvíce postiženým v Evropě. V ČR je SDR (Standardized Death Rate) pro cirhózu, nádory a úrazy spojené s alkoholem v rozmezí 40–49 úmrtí/100 000. Dle studie z roku 2007 se odhadují přímé zdravotní náklady na péči o nemocné v souvislosti s alkoholem na 2,6 mld. Kč za rok. Škody vzniklé v důsledku pití alkoholu představují v EU asi 125 miliard eur ročně. Alkohol je v EU příčinou každé 4. vraždy (2 000 obětí), každé 6. sebevraždy (10 000 mrtvých) a každé 3. smrtelné dopravní nehody (17 000 obětí) (13, 14).

Jak dokumentují staré texty, škodlivý účinek alkoholu, zejména při jeho nadměrné konzumaci, znali lidé již dávno. Stejně silně však přisuzovali alkoholu, zejména vínu, jeho prospěšnost pro zdraví. Je dobré v této souvislosti připomenout definici Světové zdravotnické organizace o cílech péče o veřejné zdraví, která říká, že „zdraví je stav úplné tělesné, duševní a sociální pohody, nejenom nepřítomnost nemoci nebo vady“. Zdravotní rizika civilizace, mezi která konzumace alkoholu také patří, by měli odborníci a celá veřejnost posuzovat tímto pohledem. Kontroverzní výsledky jsou však při posuzování doporučeného množství. V publikovaných studiích bylo v posledních letech konstatováno, že protektivní účinek na rozvoj a komplikace AS je pouze při nízké dávce alkoholu asi 20 g denně. Konzumace alkoholu nad 50 g/den má vliv zcela opačný, a to nejen na riziko onemocnění jater, ale i na riziko rozvoje kardiomyopatie a poruch srdečního rytmu. Riziko vzniku a průběhu hypertenze stoupá o více než 100 %. Alkohol je uvažován jako rizikový faktor nádorového bujení. Např. acetaldehyd je definován jako karcergen, který již působí v dutině ústní, a také v celém trávicím traktu. Je obtížné přesně definovat dávku a podíl vlivu etanolu na vznik nádorů kvůli jeho relativně časté konzumaci a přítomnosti dalších faktorů, např. stravovacích návyků. Celkem se odhaduje, že alkohol vyvolává 10 % nádorů u mužů a 3 % u žen. Riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu u pacientů s jaterní cirhózou je 4,5–7x vyšší při konzumaci 80 g etanolu denně. Při současné chronické hepatitidě C je toto riziko 50–130x vyšší. Podíl alkoholu je prokázán na vzniku nádorů horního části trávicího traktu, ve 30–70 % takových případů je jedním z vyvolávajících faktorů nepřiměřená konzumace alkoholu, která je signifikantně zvýšená při současném kouření. Při konzumaci 100 g etanolu denně je riziko vzniku nádoru v této oblasti

6x vyšší než u populace, která alkohol nekonzumuje. Abúzus alkoholu nad 40 g etanolu/den je asociován i s rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Pro často zmiňovaný vznik karcinomu prsu u žen v souvislosti s abúzem alkoholu nejsou zatím jednoznačné důkazy, stejně tak pro riziko vzniku karcinomu plic nebo pankreatu (15). Konzumace alkoholu v průběhu těhotenství poškozuje plod a vyvolává fetální alkoholový syndrom, projevující se předčasným porodem, nízkou porodní hmotností, snížením intelektu a orgánovými změnami. Tento syndrom není nijak vzácný, ve Francii se takto rodí 700 postižených dětí ročně (12).

Význam termínů mírné, přiměřené, zdravotně přiměřené nebo zdraví neškodné pití alkoholu je chápán velmi subjektivně. V mnoha studiích bylo zohledňováno pouze množství vypitého alkoholu bez ohledu na jeho druh. Rozdílná koncentrace alkoholu v jednotlivých druzích vedla ke snaze o jejich aproximaci. Již ale v tak základních druzích alkoholických nápojů jakými jsou pivo, víno či destiláty existují rozdíly z hlediska obsahu dalších látek. Nicméně, za konsenzuální úspěch lze považovat, že mírou konzumace alkoholu je celosvětově uznáván jeden „drink“. Přes všechny rozdíly a obtíže při sjednocování názoru na jeden drink (ve Velké Británii se rovná 8 g alkoholu, v Japonsku téměř 20 g) je v nejčastěji publikovaných údajích považován za standardní jeden drink nápoj o obsahu 13 g etanolu, což je 330 ml 5stupňového piva nebo 1,5 dl vína či 40 ml destilátu (16, 17).

Důsledky konzumace alkoholu jako civilizačního zdravotního rizika jsou nejen v oblasti orgánového postižení, ale dnes v první řadě v oblasti psychosociální, týkající se zejména mladé a střední generace. Pracovní a společenské propady, rozvraty rodin, sebevraždy, úrazy či

usmrčení jsou v této sféře hlavními důsledky nadměrné konzumace alkoholu (18–20).

Důležité pro zdravotnickou a laickou veřejnost je zjištění, že neexistuje žádná zdraví prospěšná jeho dávka. Alkohol v malých dávkách může být „neškodný“, ale není zdraví prospěšný (21).

Alkoholismus a abúzus alkoholu

Abúzus neboli škodlivé užívání, znamená užívání látky vedoucí k poruše somatického nebo psychického stavu. Sem patří také nadměrná konzumace alkoholu, tedy abúzus alkoholu. Na druhé straně závislost, v případě alkoholu alkoholismus, je psychická porucha, charakterizovaná psychopatologickými, behaviorálními a kognitivními příznaky, které se vyvíjí po opakovaném užití substance (v případě alkoholismu alkoholu). U alkoholismu, na rozdíl od jiných závislostí, nedochází k zvýšení tolerance, ale naopak v důsledku jaterního poškození k jejímu snížení. Specifická léčba abúzu alkoholu se v praxi nepovažuje za nutnou na rozdíl od alkoholismu. Pro jednoduchou orientaci, zda se u nemocného jedná o prostý abúzus alkoholu nebo již alkoholismus bývá doporučován dotazník CAGE, resp. AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) – Tab. 2 a 3. U více než 2 kladných odpovědí je pravděpodobnost závislosti, tedy alkoholismu vysoká. V Tab. 4 jsou uvedeny typy alkoholové závislosti podle cravingu (důvodů touhy po pití). V případě jaterního poškození se nejčastěji jedná o typ II (13). V doporučeném postupu EASL je významně zohledňovaná prevence nepřiměřené konzumace alkoholu. Ještě s větší naléhavostí by lékaři na všech úrovních měli zavčas odhalit tendenci k abúzu alkoholu. Proto

Tab. 2. Dotazník CAGE k průkazu abúzu alkoholu, resp. alkoholismu (2, 23)

C = cutdown	Měl/a jste někdy pocit, že byste měl/a omezit pití?
A = annoyed	Naštval vás už někdo tím, že vás kritizoval za vaše pití?
G = guilty	Cítil/a jste se už někdy provinile kvůli pití alkoholu?
E = eyeopener	Nepil/a jste někdy po ránu, abyste se uvolnil/a nebo zahnal/a opici?

Tab. 4. Typy závislosti na alkoholu podle druhu cravingu (dle Lesche)

I.	Pití alkoholu z důvodu fyzické závislosti („chut“ na alkohol, zahnání odvykacích příznaků)
II.	Pití ke snížení úzkosti
III.	Pití k zahnání deprese
IV.	Pití ze sociálních důvodů (protože je to v okolí pacienta běžné)

Tab. 3. Dotazník AUDIT k průkazu abúzu alkoholu, resp. alkoholismu (2)

Otázky	0	1	2	3	4
1. Jak často si dáte nápoj obsahující alkohol?	Nikdy	Jednou měsíčně nebo méně často	2–4krát měsíčně	2–3krát týdně	4krát nebo vícekrát týdně
2. Kolik sklenic alkoholického nápoje si dáte v typický den, kdy pijete?	1 nebo 2	3 nebo 4	5 nebo 6	7 až 9	10 nebo více
3. Jak často si dáte 5 nebo více sklenic při jediné příležitosti?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
4. Jak často jste během posledního roku zjistil(a), že nemůžete přestat pít, jakmile jste začal(a)?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
5. Jak často jste během posledního roku kvůli pití neudělal(a) to, co se od vás normálně očekávalo?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
6. Jak často jste během posledního roku potřeboval(a) sklenici hned ráno, abyste se nastartoval(a) po nadměrném pití?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
7. Jak často jste během posledního roku měl(a) pocit viny nebo výčitky svědomí po pití?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
8. Jak často jste si během posledního roku kvůli pití nemohl(a) vzpomenout, co se dělo předešlý večer?	Nikdy	Méně než 1krát měsíčně	1krát měsíčně	1krát týdně	Každý den nebo téměř každý den
9. Utrpěl(a) jste vy nebo někdo jiný zranění kvůli vašemu pití?	Ne		Ano, ale ne v posledním roce		Ano, během posledního roku
10. Byl váš příbuzný, přítel, lékař nebo jiný zdravotník znepokojen vaším pitím nebo vám doporučil jeho omezení?	Ne		Ano, ale ne v posledním roce		Ano, během posledního roku

Tab. 5. Dokument DSM-V (2)

Vzorec užívání alkoholu vedoucí ke klinicky významným postižením nebo potížím, který se projevuje nejméně 2 z následujících kritérií během období 12 měsíců:	
1.	Alkohol je často užíván ve větším množství nebo během delšího období, než bylo zamýšleno.
2.	Existuje trvalá touha nebo neúspěšná snaha omezit užívání alkoholu nebo ho dostat pod kontrolu.
3.	Značné množství času je věnováno činnostem, které jsou nutné pro získání alkoholu, užívání alkoholu nebo zotavení z jeho účinků.
4.	Craving neboli silná touha nebo nutkání užívat alkohol.
5.	Opakované užívání alkoholu, v jehož důsledku nejsou plněny důležité povinnosti v práci, škole či doma.
6.	Pokračující užívání alkoholu i přes trvalé nebo opakované sociální nebo mezilidské problémy způsobené nebo zhoršené účinky alkoholu.
7.	Ukončení nebo omezení důležitých společenských, pracovních nebo volnočasových aktivit kvůli užívání alkoholu.
8.	Opakované užívání alkoholu v situacích, ve kterých je fyzicky nebezpečné.
9.	Užívání alkoholu pokračuje i přes vědomí trvalých nebo opakovaných fyzických nebo psychických problémů, které jsou pravděpodobně způsobeny nebo zhoršeny alkoholem.
10.	Tolerance, definovaná jedním z následujících: a. Potřeba výrazně vyšších dávek alkoholu k dosažení intoxikace nebo požadovaného účinku. b. Značně snížený účinek při pokračujícím užívání stejného množství alkoholu.
11.	Odvykací stav, definovaný jedním z následujících: a. Charakteristický syndrom z vysazení alkoholu b. Alkohol (nebo velmi příbuzná látka jako benzodiazepin) je užíván pro zmírnění nebo prevenci abstinenčních příznaků.

Přítomnost nejméně 2 z těchto kritérií ukazuje na AUD (porucha způsobená užíváním alkoholu).

Závažnost AUD je definována následovně:

Mírná: Přítomnost 2–3 kritérií

Středně závažná: Přítomnost 4–5 kritérií

Závažná: Přítomnost 6 a více kritérií

jsou v doporučeném postupu EASL i další kritéria. DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) definuje AUD konzumací alkoholu, která vede ke klinicky signifikantní poruše zdraví a jejíž tíže závisí na počtu z dotazníkových kritérií zjištěných při návštěvě lékaře v posledním roce (Tab. 5) (2).

Léčba alkoholové závislosti je komplexní, dlouhodobá, náročná pro všechny účastníky, tj. pacienta, zdravotníky, ale i okolí, zejména rodinu. Dnes se zdůrazňuje, že v terapii je efektivnější se počátkem zaměřit na pacientovu motivaci k léčbě než na jeho vůli. **Motivaci musí podporovat všichni, tj. praktický lékař, hepatolog, gastroenterolog, internista a další.** Ti se nesmí cudně vyhybat zmínce o pacientově závislosti s tím, že je to problém někoho jiného, ale při každé kontrole a znovu a znovu o závislosti hovořit a motivaci k odvykání zvyšovat (13). Čtenářům tohoto článku se může zdát, že textu k včasnému odhalení abúzu alkoholu nebo alkoholismu a dalším souvislostem s konzumací alkoholu je věnován příliš velký prostor s ohledem na název článku. Nicméně, z doporučení EASL je patrné, že včasná, důsledná a na všech úrovních zdravotní péče prováděná prevence nepřiměřené konzumace alkoholu je rozhodující k snížení prevalence, incidence a léčbě ALD. Farmakoterapie závislosti je v podávání senzitivujících preparátů, tedy medikamentů zhoršujících snášenlivost alkoholu. Dnes se u nás užívá disulfiram (Antabus). Po požití alkoholu vznikne do 15 min antabusová

reakce. Druhou skupinou jsou anticravingové léky. Jde o léky blokující mozkové receptory k snížení touhy (cravingu) po alkoholu. Jsou to např. akamprosat, baklofen, ondasetron, od roku 2012 u nás nalmefen a další. Některé z nich jsou však kontraindikované u dekompenzovaného jaterního onemocnění (2, 13).

Epidemiologie ALD (onemocnění jater související s alkoholem)

ALD vzniká u konzumentů více než 2 drinků denně. Většina z nich má větší či menší hepatomegalii v důsledku steatózy, stavu relativně benigního a hlavně reverzibilního po 6–8 týdnech abstinence. Avšak pouze u 20–35 % těchto konzumentů se rozvine steatohepatitida a jen u 8–20 % jaterní fibróza nebo cirhóza. Proč tomu tak je, není dosud jasné. Nekropticky je jaterní cirhóza prokazovaná jen asi u 18 % pitvaných s údajem o těžké konzumaci alkoholu během života a v bioptických nálezech jen u 17–31 % (22).

Nicméně, relativní riziko vzniku cirhózy rychle stoupá v závislosti na množství a celkové době konzumace alkoholu. Ve srovnání s 20gramovou denní konzumací po dobu 10–12 roků je 6x vyšší při požívání 40–60 g alkoholu denně a dokonce 14x vyšší při 60–80 g denně. Podle Leiba vznikne jaterní cirhóza u 50 % denních konzumentů 210 g alkoholu za 22 roků a u 80 % těch, kteří konzumují stejné množství 33 let. Obecně se udává, že jistá cirhóza vznikne při denním pití 180–200 g za 25 roků. U žen jsou uváděné hodnoty podle většiny studií menší až o polovinu. Na druhé straně abstinence zlepšuje průběh již existující alkoholové cirhózy (15).

Podle studie GDB (Global Burden of Disease) bylo v roce 2010 registrováno více než milion úmrtí v důsledku jaterní cirhózy, což představuje 2,0 % ze všech úmrtí, a z toho alkoholová jaterní cirhóza představovala téměř 48 %. U 31 milionů osob byla jaterní cirhóza příčinou DALY (Distability Adjusted Life Year), tj. agregovaného parametru vyjadřujícího roky ztraceného zdravého života. Alkoholová jaterní cirhóza z toho představovala opět téměř 47 %. Hepatocelulární karcinom (HCC) v terénu alkoholové jaterní cirhózy byl v roce 2010 příčinou 80 600 úmrtí (0,15 % ze všech úmrtí) a příčinou DALY u 2 142 000 osob (0,09 ze všech DALY) (18, 20).

K faktorům, které je nutno zohlednit v epidemiologických studiích, patří také pravidelnost či nárazovost pití (tzv. binge drinking) a konzumace alkoholu nalačno či v průběhu jídla. Z hlediska poškození jater je nárazové pití alkoholu méně nebezpečné než menší, ale denní konzumace, poněvadž játra mají čas se regenerovat. Člověk by neměl pít alkohol alespoň 2 dny v týdnu. Příznivější je také konzumace alkoholu k jídlu než tak zvaná „out of meals“. Poškození jater nesouvisí s druhem nápoje, ale jen s množstvím alkoholu, který obsahuje (23).

Zatímco informace o prevalenci alkoholové cirhózy jsou ve vyspělých zemích poměrně přesné a úmrtí na cirhózu bývá mírou konzumace alkoholu, nelze totéž říci o steatóze či lehké nebo středně těžké fibróze. Odhaduje se, že celosvětově je alkohol příčinou asi 50 % všech jaterních cirhóz, ovšem se značnými geografickými rozdíly (např. převažujícím náboženstvím). V islámských zemích je to jen 10 %, ve Francii až 90 %. U nás je způsobeno alkoholem asi 30 % všech jaterních cirhóz, s větším podílem na jižní Moravě (22).

Diagnostické metody onemocnění jater související s alkoholem (ALD)

Jaterní biopsie

Jaterní biopsie je důležitá pro definitivní diagnózu ALD, exaktní stážování a k vyloučení případných dalších příčin jaterního onemocnění. Asi u 20 % pacientů s historií nepřiměřené konzumace alkoholu a abnormálními jaterními testy je současně prokázána další příčina jaterního onemocnění. Proto se také provádí jaterní biopsie v II., resp. III. fázi klinických studií, týkajících se ALD (2). Dnes v praxi ve většině případů diagnostikujeme ALD na základě klinického obrazu, laboratorních nálezů a neinvazivních pomocných vyšetřovacích metod. Proto není obecně jaterní biopsie k diagnostice ALD nutná, již také ne proto, že je zatížená 2% rizikem komplikací včetně fatálních (24, 25).

Morfologické spektrum nálezů, které jsou u ALD v precirhotickém stadiu hlavně v centrální zóně lalečku, zahrnuje: makrovezikulární, resp. smíšenou steatózu, hepatocelulární kulatobuněčnou infiltraci, balónovou degeneraci, Malloryho hyalin, fibrózu nebo cirhózu, resp. HCC. Z toho pak vyplývají klinické diagnózy: ASH (steatóza, resp. steatohepatitida způsobená ALD), AH (alkoholická hepatitida), fibróza jater způsobená ALD, cirhóza jater způsobená ALD a HCC (2, 24, 25).

Když v roce 1980 J. Ludwig et al (26) na základě histologicko/klinického nálezu označili NASH (Non-alcoholic Steatohepatitis) jako samostatnou dosud nepopsanou nozologickou jednotku, otevřeli otázku, jak v praxi odlišit NASH od ASH. Histologický obraz obou je velmi podobný, i když zkušený patolog odlišnosti najde. Nicméně, konzultace s klinikem je vždy nutná (2, 27).

Laboratorní testy konzumace alkoholu

Biochemická vyšetření při ALD se v podstatě neliší od laboratorních vyšetření hepatopatií jiné etiologie. Nicméně, v případě i podezření AUD je nutné provést vyšetření laboratorních testů na konzumaci alkoholu. Dělíme je na přímé a nepřímé (2).

Nepřímé metody (2,28)

Stanovení GGT (gamaglutamyltransferáza). Odráží chronický excesivní abúzus alkoholu. Senzitivita pro abúzus je 42–86 %. Specifická 40–84 %. Interpretace výsledků vychází z poznání, že k patologickému zvýšení GGT dochází především u hepatobiliárních onemocnění. Řada xenobiotik z oblasti léků, průmyslových i zemědělských chemikálií a přírodních i syntetických jedů dokáže v hepatocytech indukovat syntézu mikrozomálního izoenzymu GGT de novo. To platí i o etanolu, a proto bývá stanovení GGT používáno jako screeningový test abúzu alkoholu. Existence řady uvedených nespecifických induktorů a možný vliv souběžného hepatocelulárního poškození a/nebo cholestázy však hodnotu tohoto testu silně limitují. Akutní intoxikace alkoholem je spjata až s 10násobným zvýšením GGT a toto zvýšení bývá relativně výraznější než zvýšení aminotransferáz. U chronické alkoholové hepatitidy, kde hodnoty také dosahují až 10násobku normy, se navíc předpokládá solubilizační účinek etanolu na membrány a uvolnění vázaného enzymu. Pro snazší interpretaci výsledku vyšetření GGT se někdy používá poměru (indexu, kvocientu) katalytických koncentrací GGT a AST. Poměr GGT/

AST nad 6 je typický pro chronickou alkoholovou hepatitidu, hodnoty 3–6 se vyskytují u obstrukcí a cirhóz. Kombinace těchto 3 parametrů má senzitivitu 27–52 % a specifitu 85–90 %. GGT klesá v průběhu abstinence a při opětovném abúzu hodnota GGT rychle stoupá.

Stanovení AST (aspartátaminotransferáza). Odráží chronický excesivní abúzus alkoholu. Senzitivita pro abúzus je 43–68 %. Specifická 56–93 %. Hodnoty mohou být ovlivněny (zvýšené) zejména při akutní hepatitidě různé etiologie, svalovým postižením (infarkt myokardu, rabdomyolýza).

Stanovení ALT (alaninaminotransferáza). Odráží chronický excesivní abúzus alkoholu. Senzitivita pro abúzus je 30–50 %. Specifická 51–92 %. Hodnoty mohou být ovlivněny (zvýšeny) jakýmkoliv akutním nebo chronickým onemocněním jater.

U alkoholové jaterní choroby zřídka překročí hladiny aminotransferáz v séru hodnotu 5 μ kat/l. To se částečně vysvětluje úbytkem pyridoxalfosfátu, který je koenzymem aminotransferáz a jehož nedostatek je pro chronické alkoholiky typický. Aktivita AST je více zvýšena než ALT, takže poměr AST ku ALT je obvykle vyšší než 2. Lékové a alkoholové intoxikace mívají mnohem mírnější vzestup aminotransferáz než např. intoxikace chlorovanými uhlovodíky.

Stanovení MCV (mean corpuscular volume). Odráží chronický excesivní abúzus alkoholu. Senzitivita pro abúzus je 24–74 %. Specifická 70–98 %. Hodnoty mohou být ovlivněny (zvýšené) při deficitu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové a při některých hematologických onemocněních.

Stanovení % CDT (karbohydrát-deficientní transferin). Při chronickém abúzu alkoholu se v krvi a v likvoru zvyšuje zastoupení molekulových forem transferinu, které mají méně zbytků kyseliny sialové nebo je postrádají úplně. Jedná se tedy o částečně nebo zcela desialovaný transferin, pro nějž se vžil nevhodné označení přejaté z anglosaské literatury „karbohydrát-deficientní transferin“, neboli CDT. Po určité době abstinence jsou nepoškozená játra schopna znovu syntetizovat převážně tetrasialotransferin. Stanovení sumy všech desialovaných forem transferinu má proto specifický význam při diagnostice alkoholizmu a při sledování efektu protialkoholní léčby. Stanovení CDT patří mezi senzitivní a specifické markery abúzu alkoholu s poločasem 12 dní a cut-off 2,5–3 %. Senzitivita testu je 24–45 %. Specifická 70–98 %.

Z dalších laboratorních vyšetření je vhodné stanovení **koncentrace triacylglycerolů** v krevním séru. Alkohol ovlivňuje spektrum krevních lipidů, zvyšuje HDL, avšak ve vyšších dávkách a při dlouhodobé konzumaci působí sekundární dyslipoproteinemii. Při jednorázovém alkoholovém excesu nebo akutní intoxikaci alkoholem se v krvi několikrát zvýší koncentrace triacylglycerolů a částečně i cholesterolu. Tento obraz je podstatně výraznější u chronických pijáků. V roce 1958 popsal L. Zieve stav, nazývaný po něm Zieveho syndrom, charakterizovaný ikterem, hyperlipidemií a hemolytickou anémií po nadměrné konzumaci alkoholu u nemocných se steatózou nebo již alkoholovou cirhózou. Klinický průběh takového stavu může být i fatální (29).

Nespecifické změny v séru při akutním a chronickém alkoholismu zahrnují zvýšení **hodnot kyseliny mléčné a kyseliny močové**. Kromě toho nadprodukce acetyl-CoA vede k tvorbě acetacetátu a acetonu. Vzniká laktátová acidóza a ketoacidóza. V těchto stavech je tedy aktuální vyšetření pH a krevních plynů (Astrup). Pokles glykemie se popisuje po jednorázovém požití alkoholu a při intoxikacích alkoholem, je však typič-

tější u dětí. Vyšetření glykemie je zcela nezbytné, neboť hypoglykemií je třeba korigovat infuzemi. Aktivita fibrotizačního procesu se posuzuje podle koncentrace propeptidů kolagenu. Zejména u chronických intoxikací klesají hladiny magnezia a fosfátů.

Přímé metody (2)

Stanovení etanolu v dechu. Senzitivita je 97 % specifická 93 %. Detekční okno je 4–12 hod.

EtG (ethylglukuronid) – možné stanovení i v moči. Jedná o molekulu modifikovanou etanolem. Detekční okno do 80 hod. Pokud se stanoví ve vlasech, pak i 6 měsíců. Senzitivita je 89 %, specifická 99 %. K dalším podobným patří etylestery mastných kyselin, fosfatidylethanol, ev. ethylsulfát.

Další metody zjišťování konzumace alkoholu, zejména matematické modely a metody zobrazovací, jsou zmíněny u jednotlivých ALD.

Spektrum jaterních poškození v důsledku abúzu alkoholu

Jsou to prostá jaterní steatóza, steatohepatitida, fibróza, cirhóza a HCC. Intenzivně je studována otázka množství a délky konzumace alkoholu k progresi jedné formy do další pokročilejší až do cirhózy, ev. HCC. V dánské studii T. Duleurana et al (30) byla prokázána progresse biopticky verifikované steatohepatitidy v průběhu 5 let do jaterní cirhózy v 16 %, zatímco u těch, kteří měli jen prostou steatózu, byla progresse do cirhózy pouze v 6,9 %. Typ jaterního poškození je tedy důležitý pro predikci progresse, ale i v případě prosté steatózy je nutná abstinence. Jak vyplývá ze studie C. Lacknera et al (31), mortalita z důvodu ALD je 17 %, pokud byla diagnóza jaterní fibrózy stanovena brzo, na rozdíl od 43 %, pokud byla stanovena pozdě. Co se týká konverze jaterní fibrózy do cirhózy, existují ještě další rizikové faktory mimo alkohol. Je to zejména kouření (31), na rozdíl od kávy, jejíž konzumace má vliv opačný (32). Dalšími rizikovými faktory jsou pohlaví, obezita, diabetes mellitus, infekce HBV, resp. HCV a HIV infekce. Progresi do cirhózy mohou urychlovat některé léky (methotrexát) nebo přetížení organismu železem. Dnes se rovněž intenzivně studují faktory genetické, jako je polymorfismus genu *PNPLA3* (2). Nicméně, praktické výstupy pro zastavení nebo zpomalení progresse jaterní fibrózy do cirhózy jsou v totální abstinenci, zákazu kouření, redukci hmotnosti, kontrolované léčbě cukrovky, uvážlivém užívání léků, vyvarování se polypragmazií a v účinné léčbě infekce HBV, resp. HCV. Venepunkce je indikována u přetížení železem jen v případě prokázané hereditární hemochromatózy. Naopak pití kávy může být faktorem protektivním. Co se týká konzumace alkoholu a vzniku HCC, obecně platí, že excesivní abúzus je karcinogenním faktorem, a to nejen pro HCC, ale i jiných malignit.

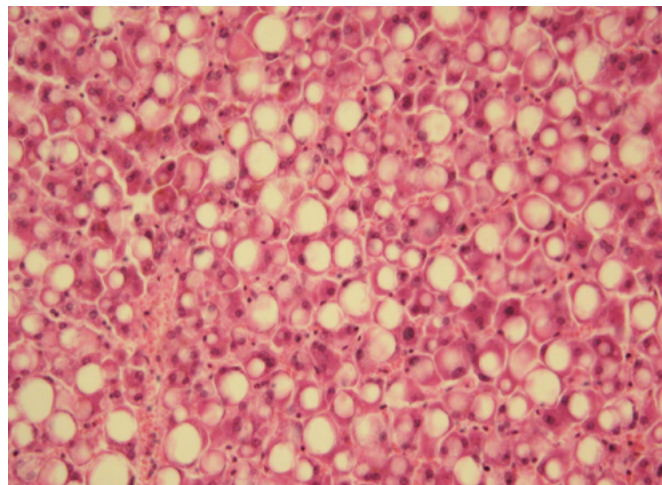
Zatím nejsou studii ověřené léky, které by přímo ovlivňovaly progresi fibrózy do cirhózy, i když kandidátů je řada, zejména ty, které ovlivňují proces fibrogenese/fibrolýzy v jaterní tkáni. Tak zvaná hepatoprotektiva nespĺňují na úrovni zatímních EBM očekávání, nicméně je i dlouhodobě podáváme hlavně z motivačních důvodů.

Steatóza/steatohepatitida způsobená ALD (ASH)

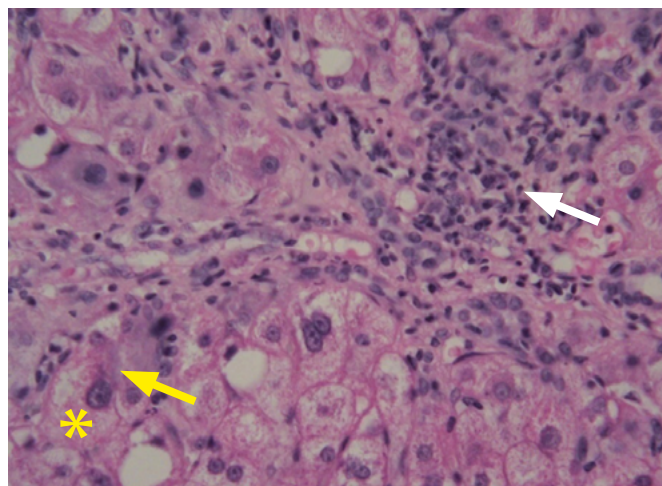
Jaterní steatóza – ztučnění jater („fatty liver“, fatty liver change) je nejčastějším a obvykle prvním typem jaterního poškození u pacientů

s abúzem alkoholu, vyskytující se u nich přibližně v 90 %. Jde o histologickou jednotku, řadí se v patologii mezi dystrofické reverzibilní změny v jaterních buňkách. Charakterizuje ji hromadění triacylglycerolů (TG) v cytoplasmě hepatocytů ve formě kapének – vakuol. O steatóze mluvíme, když v hepatocytech je uloženo více než obvyklých 5 % tuku. Typ steatózy označujeme podle velikosti tukových kapének – makrovezikulární, smíšená a mikrovezikulární. Na Obr. 1 je histologie prosté makrovezikulární steatózy, typické u nemocných s abúzem alkoholu. Stupeň jaterní steatózy hodnotíme podle rozsahu postižení, pokud je postiženo méně než 25 % hepatocytů, mluvíme o lehké steatóze, u těžké steatózy je ztučněním postiženo více než 75 % hepatocytů. Histologické změny jsou reverzibilní. K regresi vede absolutní alkoholová abstinence. Naopak pokračující konzumace alkoholu vede k rozvoji steatohepatitidy a následně k progresi v jaterní fibrózu a cirhózu. Steatohepatitida již není benigním onemocněním. Kromě nadměrného ukládání tuku v hepatocytech je histologicky obraz charakterizován kulatobuněčným zánětlivým infiltrátem (v precirhotickém stadiu v centrální zóně lobulů, později i portálně). Dále přítomností regresivních (balónových) změn hepatocytů a Malloryho-Denkova hyalinu (Obr. 2).

Obr. 1. Makrovezikulární jaterní steatóza vzniká u 90–95 % konzumentů > 40 g alkoholu/den. Na obrázku je středně těžká smíšená steatóza s postižením minimálně 50 % hepatocytů



Obr. 2. Steatohepatitida způsobená ALD. Na obrázku jsou zobrazeny znaky poškození hepatocytů – balónová degenerace (*), Malloryho hyalin (žlutá šipka), kulatobuněčný infiltrát (bílá šipka)



Již v roce 1954 v monografii editované Sherlockovou (33), tedy ještě před rutinním prováděním jaterní biopsie (34), je uvedeno, že hlavní příčiny jaterní steatózy jsou nutriční a metabolické, tedy v praxi nadváha, diabetes mellitus 2. typu a nepřiměřená konzumace alkoholu. Mělo se za to, že úprava životosprávy, léčba cukrovky a dyslipidemie a úplná abstinence povedou během 6–8 týdnů k ústupu steatózy, normalizaci aminotransferáz a výrazné úpravě obrazu „světých“ jater při abdominální US. V mnoha případech je to pravda a prostá steatóza byla a je stále považována za relativně benigní reverzibilní poruchu. Proto také nebyla (a stále není) specifická farmakologická léčba s tím, že úplná abstinence a léčba základních chorob, které se vznikem steatózy souvisí, je dostatečným léčebným opatřením.

Zájem výzkumníků, ale i kliniků o ASH se akceleroval zavedením nové samostatné nozologické jednoty NASH (26). Hovoří-li se o ústupu steatózy při dodržování zmíněných opatření v průběhu 6–8 týdnů, je třeba vědět, že laboratorní a zobrazovací metody odhalí steatózu, až když je v hepatocytech obsah tuku větší než 30 %, a to platí i pro iniciální stadia steatohepatitidy. Osud „nepoznaným“ NASH, resp. ASH, a vývoj nových citlivějších metod neinvazivní detekce ASH i NASH jsou horkým tématem dnešní hepatologie. Steatohepatitida ale není jen rizikem rozvoje jaterní fibrózy, resp. cirhózy či HCC, ale i vzniku mimojaterních projevů (35).

Subjektivní stesky nemocných jsou různorodé. Mnohdy potíže chybí a nemocný je indikován k hepatologickému vyšetření na podkladě patologických jaterních testů zjištěných při vyšetření z jiného důvodu (preventivní vyšetření, předoperační vyšetření). U těžších steatóz se vyskytuje tlak v pravém podžebří, zažívací obtíže, nevolnost, zvracení, průjemy, nadýmání, váhový úbytek. Při fyzikálním vyšetření nacházíme játra zvětšená s hladkým povrchem.

Laboratorní nález je popsán v předchozím textu. V diagnostice je možné užít i matematické modely, např. Steato Test, který je odvozen od FibroTestu navýšením o BMI, cholesterol, TG a glykemii. Zobrazovací metody, jakými jsou sonografie, počítačová tomografie a magnetická rezonance, ukazují změny jaterního parenchymu, které však nejsou specifické podle etiologie. Sonografie jater ukazuje v případě jaterní steatózy obraz „světých jater“.

Nejvíce signifikantním sérovým testem steatohepatitidy je detekce fragmentu cytokeratinu 18 M65, resp. 18 M30.

Léčba prosté jaterní alkoholové steatózy spočívá především v abstinenci. Ta vede k ústupu potíží, zlepšení celkové kondice pacienta, normalizaci laboratorních nálezů a UZ nálezu. Medikace hepatoprotektiv má ve srovnání s abstinencí význam spíše podpůrný, stejně jako vitamíny. Jako hepatoprotektiva doporučujeme silymarin nebo esenciální fosfolipidy. Horkým tématem hepatologie je léčba steatohepatitidy, která může perzistovat nebo progredovat i přes nemocným uváděnou abstinenci. V takových případech je třeba vyloučit a léčit NASH. Často ale je neúspěch v tom, že pacienti abstinenci – totální abstinenci – nedodrží.

Alkoholická hepatitida (AH)

Alkoholická hepatitida je klinický syndrom charakterizovaný nově vzniklým ikterem s nebo bez jiných známek jaterní dekompenzace

(ascites nebo encefalopatie) u pacientů s abúzem alkoholu. Není však neobvyklé, že se symptomy objeví i u pacientů, kteří již ukončili konzumaci alkoholu před několika dny či týdny. Vzniká za několik dní po alkoholovém excesu. Množství požitého alkoholu se individuálně liší. Symptomatologie je různá v závislosti na průběhu. Lehké formy jsou mitigovány alkoholovým abúzem. Projevují se většinou dyspeptickými obtížemi za několik dnů po alkoholovém excesu. Těžké formy akutní alkoholické hepatitidy vedou k jaternímu selhání. Nemocný je ikterický, stav vědomí je ovlivněn jaterní encefalopatií, ale mnohdy i delirantními stavy v důsledku alkoholismu. Mohou být projevy krvácení při trombopenii a koagulopatii, projevy portální hypertenze s ascitem a jícnovými varixy, febrilie a leukocytóza (2).

Těžký průběh akutní alkoholické hepatitidy bývá asociován s vyšším věkem, akutním selháním ledvin, vysokými hodnotami bilirubinu, leukocytózou, konzumací alkoholu > 120 g/den, přítomností infekce, jaterní encefalopatií a krvácením do gastrointestinálního traktu.

Cholestatický průběh akutní alkoholické hepatitidy má velmi špatnou prognózu, horší než formy bez cholestázy (36).

Alkoholická hepatitida může také probíhat jako chronická, kdy během několika let dochází postupně k fibrotizaci v játrech a jaterní cirhóze.

Z diagnostických testů AH jsou to zejména: mnohonásobně zvýšené ALT a AST, hodnoty De Ritisova koeficientu se blíží 2, elevace GMT, v případě cholestázy i ALP, hyperbilirubinemie, snížení hodnot albuminu, haptoglobinu a transferin, zvýšení α_2 -makroglobulinu, ceruloplazminu a všech tříd imunoglobulinů, leukocytóza, trombopenie a makrocytóza.

Zobrazovací metody, jako jsou sonografie nebo počítačová tomografie, popisují sice změny, ale ty nejsou specifické pro alkoholickou hepatitidu (37).

Biopsie jater potvrdí diagnózu a vyloučí jiný původ klinického stavu, event. se může podílet na prognóze. V praxi ji provádíme v případech diagnostické nejistoty. Na druhé straně u pacientů s jaterní cirhózou, u kterých jsme neindikovali biopsii, by měla být zvláště pečlivě zhodnocena klinická a laboratorní kritéria AH (25). Na druhé straně je biopsie indikovaná zejména u nemocných s protražovaným průběhem AH, kdy během 6–8 měsíců abstinence není dosaženo zásadního zlepšení. V histologickém obrazu nacházíme změny popsané již v předešlých kapitolách.

Prognóza alkoholové hepatitidy je u těžkého průběhu vážná. K odhadu krátkodobého přežívání lze užít tzv. Maddreyho skóre: index přežívání = $(4,6 \times \text{zvýšení tromboplastinového času v sekundách}) + \text{bilirubin (mg/100 ml)}$.

Hodnoty vyšší než 32, a také jaterní encefalopatie, signalizují velmi špatnou prognózu (22).

Podobný prognostický význam je přičítán Glasgow alcoholic hepatitis score (GAS). Má 5 parametrů: věk, počet leukocytů, urea, INR a bilirubin. Hodnotě každého parametru přísluší určitý počet bodů, jejich součet potom určuje závažnost průběhu AH (15).

Základem léčby je, stejně jako u jiných onemocnění jater způsobených alkoholem, absolutní abstinence. K jejímu udržení je mnohdy nutná i farmakologická prevence abstinenciálních příznaků.

U všech nemocných je nutná dostatečná hydratace a nutriční podpora, byl zjištěn příznivý vliv enterální výživy. Podáváme rovněž antioxidantně působící látky – vitaminy A, C, E, selen, koenzym Q10, silymarin.

Antibiotika jsou podávána s cílem ovlivnit střevní flóru a jaterní encefalopatii, léčit spontánní bakteriální peritonitidu a infekční komplikace. V léčbě jaterní encefalopatie doporučujeme na prvním místě lactulózu, při nedostatečném efektu podání rifaximinu.

U nemocných se spontánní bakteriální peritonitidou volíme k léčbě nejčastěji cefotaxim, alternativou je amoxicilin s kyselinou klavulanovou.

U závažného průběhu alkoholové hepatitidy je indikováno podání pentoxifylinu a glukokortikoidů. Pentoxifylin inhibuje produkci TNF α , který je u alkoholové hepatitidy zvýšen. Glukokortikoidy příznivě ovlivňují průběh těžké alkoholové hepatitidy. Jejich indikaci podporují výsledky skórovacích systémů: Maddrey skóre ≥ 32 a GAS ≥ 9 . Podáváme prednison v iniciační dávce 40 mg denně až 28 dnů, s postupným snižováním při dosažení zlepšení.

Součástí léčby jsou také inhibitory protonové pumpy k prevenci krvácení do GIT (38). Další dlouhodobé přežití nemocných, kteří překonali alkoholovou hepatitidu, závisí na jejich dlouholeté abstinenci (36).

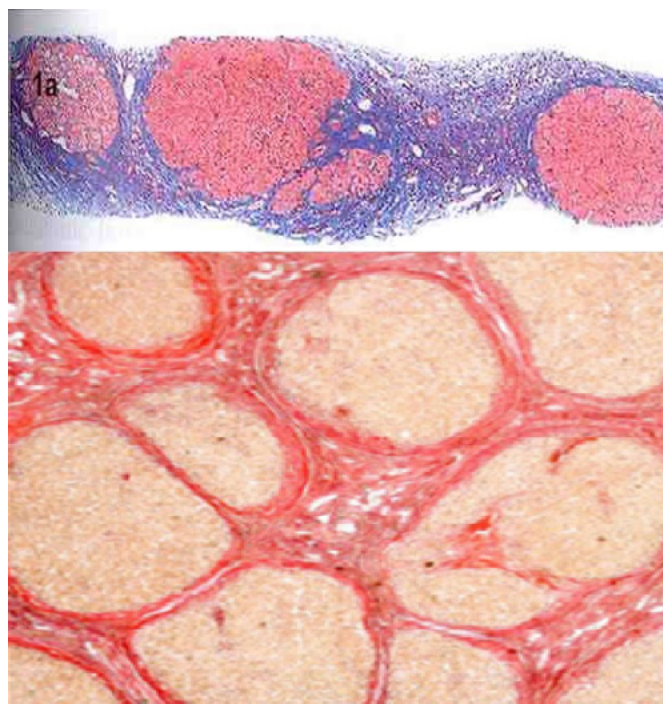
Acute on chronic liver failure (ACLF) a alkoholická hepatitida

ACLF je charakterizovaný akutní dekompenzací chronicky probíhajícího jaterního onemocnění asociovaného se selháním orgánů a vysokou krátkodobou mortalitou. Až 40–50 % ACLF nemá objasněný spouštěč, v ostatních případech je to hlavně aktivní abúzus alkoholu, sepse nebo virová hepatitida. Průběh ACLF je dynamický a mění se v průběhu hospitalizace. Většina pacientů má jasnou prognózu mezi 3. a 7. dnem od přijetí do nemocnice a klinická rozhodnutí nebo diskuze o cílech péče by měla být přizpůsobena klinickému skóre (39). Závažná alkoholická hepatitida představuje přibližně 25 % případů ACLF (2). Její závažnost je podmíněná vznikem orgánového selhání, spojeného se systémovou zánětlivou reakcí organismu. Systémový zánět může být způsoben bakteriální infekcí, která se vyskytuje přibližně u 30 % pacientů přijatých do nemocnice se závažnou alkoholickou hepatitidou (37). Nadměrná konzumace alkoholu je spojena s intestinální dysbiózou a zvýšenou permeabilitou střev, což podporuje translokaci bakterií (40). To může vysvětlovat, proč je spontánní bakteriální peritonitida nejčastější infekcí u pacientů s AH (37). Je však také pozorovaná u pacientů bez klinicky zjištěné bakteriální infekce a nejsou jasné mechanismy vysvětlující její vznik. Některé prozánětlivé molekuly jsou v játrech u pacientů s AH exprimovány nadměrně, což naznačuje, že tyto molekuly mohou rozšířit a dosáhnout systémové cirkulace (37). Terapií akutně probíhajícího jaterního onemocnění nasedajícího na chronicky poškozená játra jsou extrakorporální systémy podpory jater MARS nebo Prometheus. Prospektivní studie ukázaly, že MARS je schopen zlepšit příznaky cholestázy, funkci jater a ledvin a hemodynamiku, vliv na přežití však není přesvědčivý. Transplantace jater představuje definitivní léčbu (41–45). Pokud nejsou žádné kontraindikace, mělo by být u všech pacientů přehodnoceno její provedení. Nicméně transplantace v tomto kontextu je brzděna nedostatkem dárců a také vysokou četností kontraindikací, pro které tito pacienti mohou být „příliš nemocní k transplantaci“ (46).

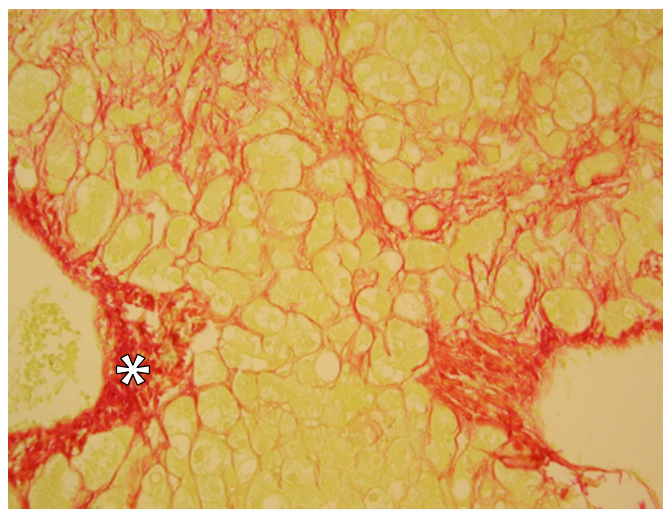
Jaterní fibróza a cirhóza způsobené ALD

Významná dlouholetá konzumace alkoholu směřuje k rozvoji fibrotických změn v játrech a jejich progresi v jaterní cirhózu. Jaterní fibrózu definujeme jako strukturální změnu jaterní tkáně s nadměrným ukládáním vazivové hmoty, kdy došlo k poruše regulace její syntézy a degradace ve prospěch tvorby (47). Histologický obraz jaterní fibrózy je na Obr. 3. Jaterní cirhózu definujeme jako chronické, obvykle progredující onemocnění histologicky charakterizované nekrozami hepatocytů a větší či menší zánětlivou kumatobuněčnou infiltrací (znaky aktivity, tedy persistence etiologického agens), proliferací vaziva a nodulární regenerací (znaky fibrózy a přestavby) a ztrátou a transformací lobulární struktury a poruchou intrahepatální a intraacinózní mikrocirkulace (znaky portální hypertenze). Fibrotizace u alkoholového postižení postupuje pericelulárně a centrolobulárně. Histologický obraz jaterní cirhózy je na Obr. 4.

Obr. 3. Histologický obraz mikronodulární jaterní cirhózy při různých zvětšeních



Obr. 4. Obraz jaterní alkoholové steatofibrózy. Vazivová tkáň je označena *



Podle velikosti uzlů rozlišujeme velkouzlový, malouzlový a smíšený typ cirhózy. V případě alkoholové příčiny je typická malouzlová cirhóza s průměrem uzlů do 0,3 cm. Riziko pokročilého jaterního onemocnění s různým stupněm fibrózy je již při množství konzumovaného alkoholu větší než 30 g denně nebo více než 7 drinků týdně u žen a 14 drinků u mužů (2). Kromě množství konzumovaného alkoholu záleží také, jak bylo již výše uvedeno, na frekvenci pití, protože každodenní konzumace neposkytuje játrům žádný čas na regeneraci, a na návaznosti na jídlo. Progrese jaterní fibrózy do cirhózy není podmíněna jen samotným alkoholem, ale i dalšími faktory, které byly rovněž zmíněny výše. Rychlejší progrese jaterní fibrózy je popsána u žen. Jsou i etnické rozdíly, horší prognózu mají Hispánci.

Parametry ukazující na abúzus alkoholu jsou rovněž zmíněny výše.

Klinický obraz alkoholové cirhózy, tedy cirhózy způsobené ALD, je v podstatě stejný jako při cirhóze z jiných příčin. Často je nemocný dlouho asymptomatický a k lékaři přichází až ve stadiu manifestním s obrazem kompenzované nebo dekompenzované cirhózy, tj. s příznaky portální hypertenze, metabolického selhání, cholestázy nebo HCC. Vyšetření jaterní fibrózy obecně, tedy i v případě alkoholového původu, doznalo v posledním desetiletí zásadních změn. Tzv. zlatým standardem v diagnostice jaterní fibrózy je stále jaterní biopsie. Jde však o invazivní výkon, zatížený rizikem komplikací, a proto velkého rozmachu dosáhly neinvazivní metody diagnostiky jaterní fibrózy i jaterní cirhózy (48, 49). Výhodou těchto metod je opakovatelnost, pro pacienta jsou přijatelnější než jaterní biopsie. K vyšetření jaterní fibrózy vedou v zásadě dvě neinvazivní cesty: elastografické metody a sérové markery a testy jaterní fibrózy.

Elastografické metody jsou založeny na měření tuhosti jaterní tkáně. Výsledek měření v kPa odpovídá určitému stupni fibrózy označovanému F1–F4 (F4 je již cirhóza). Užívány jsou Fibroscan, ShearWave elastografie, Acoustic Radiation Force Impuls Elastography (ARFIE).

Elastografie pomocí Fibroscanu je neinvazivní metoda vyšetření jaterní fibrózy, založená na měření tuhosti jaterní tkáně. Fibroscanem je vyšetřen okřesek jaterní tkáně odpovídající tvarem válci o průměru 1 cm a délce 4 cm. Objem vyšetřené tkáně je asi 100x větší než objem tkáně získané jaterní biopsií. Nicméně, měření elasticity jaterní tkáně pomocí Fibroscanu komplikuje ascites, obezita, městnání krve v játrech a cholestáza, způsobená obstrukcí žlučových cest. Výhodou ARFIE a Shear Wave elastografie ve srovnání s Fibroscanem je možnost anatomického zobrazení, detekce izochogenních lézí a menší limitace ascitem nebo obezitou (48).

Stanovení sérových markerů jaterní fibrózy I. třídy odráží proces fibrogenese a fibrodegradace, nejčastěji jsou užívány kyselina hyaluronová, α_2 -makroglobulin, N-terminální peptid prokolagenu typu III (P III NP), tkáňový inhibitor matrix metaloproteinázy I (TIMP1). Sérové markery II. třídy jsou označovány jako tzv. rutinní, byly odvozeny od standardních laboratorních testů, nesoúvisí bezprostředně s patogenezí fibrózy, ale při fibróze a cirhóze se mění. Byly vybírány tak, aby za použití různých matematických modelů poskytovaly co nejlepší nástroj pro detekci fibrózy a pro staging a grading jaterního onemocnění. Bylo navrženo mnoho různých kombinací parametrů, včetně ukazatelů porušené integrace hepatocytů – AST, ALT, dále koagulačních testů, stanovení

bilirubinu, haptoglobinu, apolipoproteinu A1, GGT, cholesterolu a dalších. Některé testy zohledňují i věk a pohlaví (49).

Z testů k vyšetření jaterní fibrózy získal největší věhlas komerčně nabízený Fibro Test, který je počítán z těchto parametrů: věk, pohlaví, α_2 -makroglobulin, bilirubin, aktivita GGT, apolipoprotein A1 a haptoglobin.

U nemocných s alkoholovým postižením jater, jsou k vyšetření jaterní fibrózy a jejímu sledování vhodnější matematické testy z těchto parametrů: protrombinový čas, GGT, apolipoprotein A1, α_2 -makroglobulin nebo Rosenbergův test: hyaluronová kyselina, P III NP, TIMP 1 nebo FibroMeter: trombocyty, protrombinový čas, AST, α_2 -makroglobulin, kyselina hyaluronová, urea a věk.

Asi nejjednodušším testem k posouzení přítomnosti významné fibrózy, je AP test – viz následující vzorec, který po zadání je komerčně vypočítán.

- věk (roky):
 - < 30 = 0
 - 30–39 = 1
 - 40–49 = 2
 - 50–59 = 3
 - 60–69 = 4
 - $\geq 70 = 5$
- trombocyty ($\times 10^9/l$)
 - $\geq 225 = 0$
 - 200–224 = 1
 - 175–199 = 2
 - 150–174 = 3
 - 125–149 = 4
 - < 125 = 5
- AP je součtem výše uvedených výsledků (možné výsledky 0–10).
- AP index 6 a vyšší je signifikantní pro pokročilou fibrózu.

Jaterní fibróza je dynamický děj, je reverzibilní. Kauzální léčba, tedy abstinence, může zabránit progresi do jaterní cirhózy a rozvoji portální hypertenze. Při pokračujícím abúzu alkoholu dospěje pacient k jaterní cirhóze s možnými dalšími komplikacemi.

Ze subjektivních potíží nemocní často uvádějí únavu, nechutenství, tlak nebo bolesti pod POŽ, meteorismus, průjmy, váhový úbytek, poruchy menstruačního cyklu, erektilní dysfunkci, projevy krvácení s tvorbou hematomů. V latentním stadiu bývají ale bezpříznakoví. V objektivním nálezu dlouho nemusíme shledat žádnou patologii, posléze se objevují pavoučkové névy na horní části trupu, palmární erytém a další příznaky patřící do obrazu manifestní jaterní cirhózy. Dekompence jaterní cirhózy spočívá v progresi portální hypertenze, zhoršení eliminačních a syntetických funkcí jater, vzniku cholestázy, ev. HCC. Komplikace alkoholové jaterní cirhózy se neliší od cirhóz jiné etiologie a stejná i jejich léčba. Mortalitu nemocných s alkoholovou jaterní cirhózou významně zvyšují bakteriální a septické komplikace, které komplikují nebo mnohdy i zapříčiní ACLF (49), tedy o multiorgánové selhání vyžadující komplexní terapii.

Alkoholová jaterní cirhóza představuje riziko vzniku HCC. Jeho vývoji nedokážeme zabránit, abstinence však může riziko zmenšit.

Pravidelnými sonografickými kontrolami můžeme zjistit HCC ve stadiu dovolujícím kurativní léčbu, tj. resekci nebo transplantaci jater.

Transplantace jater

Indikační rozvaha o vhodnosti transplantace jater (LT) řeší 2 základní otázky. Je onemocnění pacienta natolik závažné, že LT i přes svá rizika přináší vyšší pravděpodobnost přežití než jiná léčba? Za druhé, přinese LF nemocnému opravdu očekávaný benefit a je nemocný náročného výkonu schopen a je také schopen celoživotní další spolupráce? (50) Po transplantaci je roční přežití pacienta a štěpu přibližně 80–85 %. Výsledky poukazují na zlepšení přežívání pacientů i štěpů, podobné těm, které byly pozorovány po transplantaci pro jiné etiologie (50–52). Ačkoli pouze menšina pacientů s AUD splňuje přísná kritéria požadovaná pro LT, počet provedených transplantací pro pacienty s ALD se během posledních 2 desetiletí zvýšil. Mezi lety 2004 a 2013 byl počet nových transplantací jater pro ALD v USA zvýšen o 45 % (51). Změna právních předpisů, rozšířená kritéria vhodných dárců, investice do zdravotní péče, infrastruktury a vzdělávání jsou důležitými otázkami pro zvýšení počtu dárců orgánů. Přestože ALD je zařazen mezi 3 nejčastější indikace pro LT v Evropě a USA (51), je nadále nejvíce kontroverzní z hlediska veřejné reakce (53). Široká veřejnost a odborníci v oblasti lékařství nadále zpochybňují stupeň priority, který by měly programy poskytovat pacientům s ALD (51, 52). Transplantace u pacientů s abúzem alkoholu zůstává vzácným příkladem, kdy osobní morální úsudek může ovlivnit etické výkony v medicíně. Průzkumy veřejného mínění, které používají anonymní dotazníky, ukázaly, že široká veřejnost a rodinní lékaři negativně upřednostňují LT u pacientů s AUD a je větší pravděpodobnost, že přidělí orgány pacientům s dědičnými nebo získanými nemocemi, které jsou méně přímo spojeny s chováním. Hlavním problémem je nalézt pacienty, u kterých lze očekávat abstinenci, proto je potřebné psychosociální posouzení stanovení pravděpodobnosti dlouhodobé abstinence. Vzhledem k tomu, že zneužívání alkoholu a závislost může být spojena s osobnostními poruchami, depresí, úzkostí, zneužíváním více látek a jinými psychiatrickými poruchami, je nezbytné psychiatrické hodnocení stavu pacienta (51). Je pak nutný multidisciplinární přístup, který vyhodnocuje nejen lékařskou, ale i psychologickou vhodnost pro transplantaci. Mezi 3 hlavní rizikové faktory alkoholového relapsu patří délka trvání abstinence před transplantací, slabé sociální zázemí a rodinná anamnéza alkoholismu. Většina programů vyžaduje u pacientů 6měsíční období abstinence. Předpokládá se, že 6měsíční období abstinence umožní některým pacientům zotavit se z jejich jaterního onemocnění a odstranit potřebu LT, a zároveň identifikovat podskupiny pacientů, kteří pravděpodobně udržují abstinenci pro LT (50, 52). Mnoho studií skutečně podpořilo platnost 6měsíčního abstinenceho kritéria, avšak také poznamenalo, že jeho použití samo o sobě přinutilo značný počet kandidátů s relativně nízkým rizikem relapsu, aby ostali na čekací listině. Navzdory častému používání 6měsíčního pravidla Mezinárodní transplantologická společnost, United Network for Organ Sharing (UNOS), klinické praktické pokyny EASL pro ALD a transplantaci toto opatření nepotvrdila jako formální doporučení (2, 51, 52, 54).

Závěrečná doporučení managementu chorob jater souvisejících s alkoholem (ALD) podle EASL z roku 2018 s úrovní důkazů 1, resp. 2, a silou doporučení A, resp. B v GRADE systému (2)

(z anglického originálu provedlo překlad Centrum pro výuku cizích jazyků Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci)

Konzumace alkoholu a veřejné zdraví

- Nadměrná konzumace alkoholu by se měla řešit pomocí cenové politiky a regulace dostupnosti **(stupeň A1)**
- Reklama a marketing alkoholu, ať už přímo či nepřímo, by měly být zakázány **(stupeň A2)**
- Zařízení primární péče pro léčbu AUD by měla být široce dostupná **(stupeň A2)**
- Skrínink škodlivé konzumace alkoholu by měli provádět praktičtí lékaři a oddělení urgentního příjmu **(stupeň A2)**
- Skrínink ALD by měl probíhat u populací s vysokým rizikem, např. osob v protialkoholních léčebnách nebo silných konzumentů zjištěných praktickými lékaři **(stupeň A2)**
- Skríninkem odhalené pacienty by měli podstoupit krátkou intervenci a být odesláni k multidisciplinárnímu týmu **(stupeň A1)**

Průkaz abúzu alkoholu a alkoholismu

- Termín porucha způsobená užíváním alkoholu (definovaný kritérii DSM-5) by měl mít přednost před termíny alkoholik, zneužívání alkoholu, alkoholová závislost nebo rizikový konzument **(stupeň A)**
- Pro skrínink AUD a závislosti u pacientů by se měl používat AUDIT nebo AUDIT-C **(stupeň A1)**
- U pacientů s AUD by se měl provádět skrínink souběžně se vyskytujícími psychiatrickými poruchami a dalšími závislostmi **(stupeň A1)**
- K léčbě syndromu z vysazení alkoholu by se měly používat benzodiazepiny, ale neměly by být předepisovány na dobu delší než 10–14 dnů kvůli možnému vzniku závislosti nebo encefalopatie **(stupeň A1)**
- Gastroenterologická/hepatologická pracoviště by měla mít přístup ke službám poskytujícím účinnou psychosociální terapii **(stupeň A)**
- U pacientů s AUD a ALD by měla být zvážena farmakoterapie **(stupeň A1)**

Diagnostika ALD

- Biopsie jater je vyžadována při diagnostických pochybnostech, potřebě přesného stagingu nebo v klinických studiích **(stupeň A1)**
- Skrínink pacientů s AUD by měl zahrnovat testy jaterních funkcí a měření jaterní fibrózy **(stupeň A1)**
- Abstinenci lze přesně monitorovat měřením etylglukuronidu v moči nebo vlasech **(stupeň A2)**

Management AH

- Nedávný nástup žloutenky u pacientů nadměrně konzumujících alkohol by měl u kliniků vyvolat podezření na AH **(stupeň A1)**
- Dostupná prognostická skóre by se měla využívat pro zjištění závažných forem AH s rizikem časně mortality **(stupeň A1)**

- Při nepřítomnosti aktivní infekce by se ke snížení krátkodobé mortality u pacientů se závažnou AH mělo zvážit podání kortikosteroidů (prednisolon 40 mg/den nebo metylprednisolon 32 mg/den) (**stupeň A1**). Kortikosteroidy však neovlivňují střednědobé až dlouhodobé přežití
- N-acetylcystein (intravenózně po dobu 5 dnů) může být kombinován s kortikosteroidy u pacientů se závažnou AH (**stupeň B2**)
- Mělo by být provedeno pečlivé zhodnocení nutričního stavu a pacienti by se měli snažit dosáhnout denního příjmu energie ≥ 35 –40 kcal/kg tělesné hmotnosti a 1,2–1,5 g/kg proteinů, přičemž perorální cesta by měla být intervencí první volby (**stupeň A2**)
- Systematický skrínink infekce by měl být prováděn před zahájením léčby, během terapie kortikosteroidy a během sledovacího období (**stupeň A1**)
- Mělo by být včas zjištěno, že pacient neodpovídá na terapii kortikosteroidy (po 7 dnech), a měla by být použita přísná pravidla pro zastavení léčby (**stupeň A1**)
- U pečlivě vybraných pacientů neodpovídajících na terapii kortikosteroidy by se měla zvážit časná transplantace jater (**stupeň A1**)

Management ALD fibrózy a cirhózy

- Pacientům s cirhózou způsobenou užíváním alkoholu by mělo být doporučeno úplně abstinovat, aby došlo ke snížení rizika jaterních komplikací a mortality (**stupeň A1**)
- Doporučuje se zjistit a léčit související faktory včetně obezity a inzulinové rezistence, podvýživy, kouření, přetížení železem a virové hepatitidy (**stupeň A1**)
- Obecná doporučení pro skrínink a léčbu komplikací cirhózy by se měla použít u alkoholické cirhózy (**stupeň A1**)

Transplantace jater u ALD

- U pacientů s ALD (klasifikovaná jako Child-Pugh C nebo MELD ≥ 15) by se měla zvážit transplantace jater, neboť zlepšuje přežití (**stupeň A1**)
- Výběr pacientů s AUD by neměl být založen pouze na kritériu 6 měsíců (**stupeň A2**)
- Trvání abstinence před zařazením na seznam by mělo záviset na stupni jaterní nedostatečnosti u vybraných pacientů s příznivým hodnocením závislosti a psychologickým profilem, stejně jako s podporou příbuzných (**stupeň A1**)
- U pacientů s AUD na seznamu čekatelů na transplantaci by se mělo kontrolovat užívání alkoholu prostřednictvím pravidelných klinických rozhovorů a použitím laboratorních testů pro potvrzení abstinence (**stupeň A1**)
- Před transplantací jater i po ní je nutný multidisciplinární přístup hodnotící vhodnost pro transplantaci nejen po zdravotní, ale i psychologické stránce (**stupeň A1**)
- Zařazení odborníka na závislosti může snížit riziko recidivy u silně pijících jedinců (**stupeň B2**)
- Časná transplantace jater by měla být navržena menšině pacientů se závažnou AH neodpovídajících na farmakoterapii po pečlivém výběru (**stupeň A1**)
- U pacientů by se měl před transplantací jater i po ní pravidelně provádět skrínink kardiiovaskulárních a neurologických onemocnění, psychiatrických poruch a nádorů (**stupeň A1**)
- Rizikové faktory pro kardiiovaskulární a nádorová onemocnění, zejména kouření, by měly být omezeny (**stupeň A1**)
- Ke snížení rizika de novo karcinomů po transplantaci jater může být zváženo časné omezení léčby inhibitory kalcineurinu (**stupeň B2**)

LITERATURA

1. Pandida RJ. Introduction to alcohol studies: 75 years in review. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* March 2014; Suppl. 17; 5–7.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69; 154–181.
3. Brodanová M, Ehrmann J. Historie. In: Hůlek P, Urbánek P et al (eds.) *Hepatologie*. 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018; 3–16.
4. Franken FH, Falk H. History of liver disease. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J et al (eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford University Press 1991; 1455–1460.
5. Candon PM, Ward JH, Pandina RJ. The Journal of Studies on Alcohol and Drugs and the Rutgers Center of Alcohol Studies. A History of the evolution of alcohol research. *J Stud Alcohol Drugs* 2014; Suppl. 17; 8–17.
6. Connor CL. Cirrhosis of the liver. *Quarterly J Studies Alcohol* 1940; 1; 95–104.
7. Mak KM, Leo MA, Liber CS Alcohol liver injury in baboons: transformation of lipocytes to transitional cells. *Gastroenterology* 1984; 87; 188–200.
8. Bissell DM. Commentary on article. Mak H et al. Alcohol liver injury in baboons: transformation of lipocytes to transitional cells. *enterology. J Hepatol*. 2004; 40; 887–890.
9. Zima T, Fialová L, Mestek O, et al. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related disease. *J Biomed Sci* 2001; 8; 59–70.
10. Schneiderka P. Metabolismus a vylučování etylalkoholu. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.): *Hepatologie* 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 339–342.
11. WHO. Global Status Report on non communicable disease 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014.
12. OECD. Alcohol Consumption among adults. In: *Health at a Glance* 2017; 1217; 72–73.
13. Routhu M, Hosák L. Alkoholismus a abúzus alkoholu. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.): *Hepatologie* 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 364–375.
14. Ehrmann J, et al. Alkoholové jaterní poškození. *Postgrad Gastroent Hepatol* 2015; 1; 206–207.
15. Ehrmann J, et al. Alkoholem podmíněné jaterní poškození. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.): *Hepatologie* 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 336–362.
16. WHO. Food based dietary guidelines 2003.
17. DHHS, DoA. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. In 8th ed. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/2015>.
18. WHO. Global status report on alcohol. Geneva: WHO department of Mental Health and Substance abuse; 2011.
19. Association APOD. American Psychiatric Association Substance use and addiction – related disorders. In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*. American Psychiatric Association 2013; 481–589.
20. Rehm J, et al. Alcohol use disorders in primary health care: what do we know and where do we go? *Alcohol* 2016; 51; 422–427.
21. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet* 2018; 392; 987–988.
22. Ehrmann jr. J. Alkoholická jaterní cirhóza. In: Ehrmann jr. J, Schneiderka P, Ehrmann J (eds.): *Alkohol a játra*. Praha: Grada Publishing 2006, 69–87.
23. Sherlock S, Dooley J. Alkohol a játra. In: *Nemoci jater a žlučových cest*. Český překlad 11. vydání – *Diseases of the Liver and Biliary System*. Hradec Králové, O. Čermáková 2004, 381–398.
24. Filingery V, et al. Restrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies in performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur Rev Med Phat Sci* 2016; 20; 3609–3617.
25. Ehrmann jr. J, Aiglová K. Jaterní biopsie. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.): *Hepatologie* 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 121–139.
26. Ludwig J, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55; 434–438.
27. Sakhuja P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from non alcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20; 1674–1679.
28. Schneiderka M, et al. Laboratorní vyšetření a metody detekce a stanovení etanolu v biologickém materiálu. In: Hůlek P, Urbánek P (eds.): *Hepatologie* 3. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 347–350.

29. Zieve L. Jaundice, hyperlipidemia, and hemolytic anemia: here to for unrecognized syndrome associated with fatty liver and cirrhosis. *Ann Intern Med* 1958; 48: 471.
30. Deleuran T, et al. Cirrhosis and mortality risk of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1336–1342.
31. Lacnecr C et al: Histological parametres and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patiens with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017; 66: 610–618.
32. Kennedy OJ, et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 562–574.
33. Sherlock S. Nutritional disease. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. Illionis USA, Charles C Thomas Publisher 1954, 276–304.
34. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958; 35: 190.
35. Armstrong MJ, et al. Extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174–1197.
36. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, et al. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011; 54: 760–764.
37. Michelena J, Altamirano J, Abralde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015; 62: 762–772.
38. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193–199.
39. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patiens with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426–1437.
40. Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 782–789.
41. Kjaergard LL, Liu J, Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217–222.
42. Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 41–160.
43. Heemann U, Treichel U, Loock J et al. Albumin dialysis in cirrhosis with super imposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–958.
44. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153–1162.
45. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-chronic liver failure: excedent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013; 19: 879–886.
46. Adam R, McMaster P, O'Grady, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *LiverTranspl* 2003; 9: 1231–1243.
47. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: (Suppl. 1); 38–53.
48. Aiglová K. Noninvasive alternatives of liver biopsy. In Takahashi H (ed.) *Liverbiopsy*. Rijeka: Intech open Access 2016; 297–304.
49. Jalan J, Olson JC, et al. Acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 1336–1348.
50. Trunečka P. Transplantace jater. In: Hůlek P, Urbánek P et al (eds.): *Hepatology 3*. vydání. Praha: Grada Publishing 2018, 625–647.
51. Aiglová K. Jaterní fibróza a její diagnostika. *Postgrad med* 2012; 3; 297–304.
52. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010; 10: 138–148.
53. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016; 100: 981–987.
54. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 221–232.

Nenechte si ujít **aktuální informace** o možnostech vzdělávání lékařů, lékárníků a dalších odborníků ve zdravotnictví

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



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



<https://twitter.com/MedicalSolen>
@MedicalSolen



Diabetes mellitus a nelegální drogy

Jana Malinovská¹, Jana Urbanová², Michala Lustigová^{3,4}, Kristýna Kučera⁵, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Adiktologická poradna, specializované pracoviště Area fausta, Praha

²Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Přírodovědecká fakulta UK Praha

⁴Národní ústav duševního zdraví Klecany

⁵Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt, Německo

Celoživotní prevalence užití alespoň jedné nelegální drogy je v ČR velmi vysoká – v roce 2017 se jednalo o 31,2 % populace ve věku 15–64 let. Aktuální prevalence diabetes mellitus (DM) je 8,8 %. Užívání nelegálních drog může být pro diabetiky rizikové z hlediska jejich vlivu na glukózový metabolismus, ale také z hlediska životního stylu, který se k užívání nelegálních drog často váže a který může mít za následek horší kontrolu glykemie a zvýšení morbidity a mortality pacientů. Užívání konopných drog, které jsou nejčastěji užívanou nelegální drogou v ČR, pravděpodobně přímo neovlivňuje glukózový metabolismus, ale zvyšuje apetit a snižuje míru sebekontroly. Opioidy/opiáty narušují sekreci inzulínu, což vede k hyperglykémii. Zároveň však nežádoucím účinkem léčby opioidy u diabetiků může být hypoglykemie. Kokain a další stimulantia jako MDMA zvyšují hladinu glukózy v krvi, a tak zvyšují riziko diabetické ketoacidózy u DM 1. typu. Pacienti s DM užívající v jakékoli míře nelegální drogy by proto měli být dostatečně edukováni o zdravotních rizicích spojených s užíváním nelegálních drog v kombinaci s DM.

Klíčová slova: diabetes mellitus, glukózový metabolismus, kontrola glykemie, užívání nelegálních drog, zneužívání návykových látek.

Diabetes mellitus and illicit drugs

Lifetime prevalence of illicit drug use is high in the Czech Republic (CR) – it reached 31.2 % of the population in the age group 15–64 years in 2017. Diabetes mellitus (DM) applies to 8.8 % of the Czech population. Risks of illicit drug use in diabetic patients are related both to their effect on glucose metabolism and to the lifestyle associated with illicit drug use, which might lead to worsened glycemic control and increased morbidity and mortality of the patients. Cannabis use, being the most common illicit drug use in the CR, presumably does not have a direct effect on glucose metabolism. However, it increases appetite and decreases self-control. Opioids/opiates disrupt insulin secretion, which consequently leads to hyperglycaemia. On the other hand, hypoglycaemia might be an adverse effect of opioid treatment in diabetic patients. Cocaine and other stimulants such as MDMA increase a blood glucose level and increase the risk of diabetic ketoacidosis in Type 1 DM. Patients with DM who use illicit drugs should therefore be sufficiently informed about health risks related to illicit drug use in combination with DM.

Key words: diabetes mellitus, glucose metabolism, glycaemic control, illicit drug use, substance abuse.

Úvod

Míra prevalence užití nelegálních drog alespoň jednou v životě je v obecné populaci v České republice (ČR) i celé Evropské unii (EU) vysoká. Dle posledních dat z roku 2018 má v EU zkušenost s užitím

nelegální drogy 29 % osob ve věku 15–64 let (1). V ČR má dle průzkumu Prevalence užívání drog v populaci ČR (2) z roku 2017 ve stejné věkové skupině zkušenost s užitím nelegální drogy 31,2 %, přičemž nejčastěji užitou nelegální drogou jsou konopné drogy s prevalencí 28,2 % (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr., Bc. Jana Malinovská, jana.malinovska@seznam.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e16–e19

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 11. 12. 2019

Nezanedbatelná je také míra užívání konopných drog v ČR v posledních 12 měsících i v posledních 30 dnech, jejichž prevalence je 8,9 %, resp. 2,0 % (2). Je výrazně vyšší ve skupině mladých dospělých (15–34 let), kde dosahuje 19,3 %, resp. 3,9 % (2).

Nejvyšší zkušenost s užitím i aktuálním užíváním nelegálních drog v ČR je ve skupině mladých dospělých ve věku 15–34 let, ve které dosahuje zkušenost s užitím nelegální drogy alespoň jednou v životě 46,1 % (2). Naopak ve věkové skupině nad 35 let je největší zkušenost s užitím léků s hypnotickým či sedativním účinkem nebo léků s obsahem opioidů proti bolesti mimo léčebný kontext (bez lékařského předpisu nebo užívané v rozporu s ordinací lékaře) (2). Celoživotní prevalence užití těchto léků mimo léčebný kontext je v české populaci 23,9 %, ve skupině mladých dospělých (15–34 let) je tato prevalence nižší, dosahuje 20,7 % (2).

Prevalence diabetes mellitus (DM) v průběhu posledních 40 let dramaticky stoupla, jak globálně (3), tak v ČR (4), a předpokládá se její další nárůst i v následujících letech (3). Prevalence DM v ČR (údaje za rok 2018) je 88 na 1 000 obyvatel, v absolutních číslech se jedná o přibližně 936 000 osob (4). Vzhledem k takto vysoké četnosti tohoto onemocnění a zároveň vysoké celoživotní prevalenci užití nelegální drogy v obecné populaci je téma užívání drog také v populaci diabetických pacientů aktuální otázkou a je třeba mu věnovat patřičnou pozornost.

Užívání nelegálních drog pacienti s DM se věnoval pouze omezený počet studií, které se často liší ve svých výsledcích, a to jak v otázce prevalence (5), tak i možného vlivu drog na glukózový metabolismus (6). Odlišnost výsledků studií může být způsobena rozdíly v metodice, způsobech výběru účastníků studie, velikosti zkoumaného souboru i jeho věkovém rozložení (6). Většina studií také nezkoumá dobu užívání a frekvenci (příp. velikost dávky), které též mohou mít vliv na jejich výsledky. V otázce vlivu na glukózový metabolismus např. v případě opiátů a opioidů nerozlišuje, o kterou z látek konkrétně se jedná (např. opium, v němž je směs alkaloidů, může mít odlišné účinky na glukózový metabolismus než čistý morfin samotný) (6). Komplikovaný životní styl, který se často váže k užívání nelegálních drog, a také typické charakteristické rysy uživatelů nelegálních drog, pro které může být obtížné shromáždit dostatečný počet uživatelů pro studii, udržet je v ní, a získat tak pravdivé informace, jsou nejčastějšími příčinami odlišných designů studií, a tudíž různorodých výsledků (6).

Prevalence užívání drog u pacientů s diabetem

Míra užívání nelegálních drog v populaci diabetických pacientů je celosvětově neznámá. Bylo publikováno několik studií, které s využitím zdravotních záznamů zjišťovaly prevalenci skupiny diagnóz spojených s abúzem nelegálních návykových látek (definované jako užívání nelegálních látek spojené s významnými zdravotními problémy, postižením a/nebo neschopností plnit své povinnosti v práci, škole či doma) u dospělých s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (5). Prevalence těchto diagnóz u pacientů s DM2T se v několika studiích provedených v USA pohybovala od 2,9 % do 4,2 % (5), zároveň v jediné studii se srovnávacím designem vyšla tato prevalence dvojnásobně vyšší u pacientů s DM2T v porovnání se subjekty bez této diagnózy (4,2 % vs. 2,1 %) (5, 7). V této studii byla taktéž u pacientů s DM2T a s diagnózou ze skupiny

abúzu návykových látek nalezena asociace se schizofrenií, úzkostnou poruchou, poruchami nálad, osobnosti a chování (7). Populační studie s dostatečně reprezentativním vzorkem, která by byla přímo zaměřena na prevalenci užívání nelegálních drog v populaci pacientů s DM, však dosud v literatuře dostupná není (5). Pro českou populaci žádná publikovaná data, zabývající se přímo či nepřímo mírou užívání nelegálních drog u pacientů s DM, zatím dostupná nejsou.

V případě diabetes mellitus 1. typu (DM1T) především u adolescentů se nabízí otázka, zda přítomnost tohoto onemocnění zvyšuje s ohledem na užívání drog jejich potřebu riskovat, nemá na ni vliv, nebo naopak tuto potřebu mírní (8). Studie na italských adolescentech ve věku 12–16 let dospěla k závěru, že DM1T nemá na rizikové chování včetně užívání nelegálních drog žádný vliv (9); naopak dřívější studie na amerických adolescentech s DM1T ve věku 10–20 let zjistila, že adolescenti s DM1T mají nižší míru rizikového chování v porovnání s adolescenty bez DM1T, ale nebyla schopna potvrdit vliv na míru užívání nelegálních drog (10). Dle studií týkajících se přímo míry užívání nelegálních drog adolescenty s DM1T se zdá, že je u nich spíše nižší v porovnání s jejich zdravými vrstevníky. U chilských adolescentů ve věku 13–19 let byla prevalence užití nelegální návykové látky někdy v životě 9,6 % u jedinců s diabetem, zatímco u těch bez diabetu dosahovala 22,2 % (11). Tento rozdíl byl výrazný u mladších adolescentů, naopak ve starší věkové kategorii 17–19 let byla prevalence užití návykových látek mezi adolescenty s diabetem a bez diabetu podobná (11). Podobná studie byla provedena na populaci polských adolescentů za pomoci dotazníku z ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs – Evropská školní studie o alkoholu a jiných drogách) (12), kde celoživotní prevalence užití nelegální drogy u adolescentů s DM1T byla nižší v porovnání s obecnou populací (28 % vs. 46 %). Nejčastěji užitou drogou byly ve skupině adolescentů s DM1T i v obecné populaci adolescentů konopné drogy (18,3 % vs. 33,1 %) (12).

Vliv nelegálních drog na diabetes

Vliv užívání nelegálních drog na pacienty s diabetem je patrný ve výskytu jak akutních, tak dlouhodobých komplikací. Pacienti s DM s abúzem nelegálních drog měli nižší adherenci k léčbě, méně se dostavovali na kontroly u lékaře a v menší míře se podrobovali předepsaným laboratorním testům (5). Byla u nich též prokázána zvýšená frekvence hospitalizací a vyšší podíl amputací dolních končetin (5). Předpokládá se, že užívání nelegálních drog může být jedním z faktorů zvyšujících u mladých pacientů s DM1T nejenom frekvenci akutních komplikací, jako jsou ketoacidóza a hypoglykemie, ale i mortalitu (13).

Abúzus nelegálních drog zvyšuje míru poškození buněk a snižuje jejich antioxidační schopnosti (6). Zvyšuje tak riziko rozvoje metabolického syndromu a diabetu (6). Nelegální drogy jako opiáty, kokain či marihuana mají vliv na glukózový metabolismus a jejich pravidelné užívání je spojeno se sníženou citlivostí k inzulínu (14) a dřívějším nástupem DM2T (15). Vliv užívání nelegálních drog na hodnotu HbA_{1c} (6, 13), ani na postprandiální glykemii u dospělých pacientů s diabetem zatím prokázán nebyl (6). Autoři metaanalýzy, která se vztahům k HbA_{1c} a postprandiální glykemii věnovala, ale zároveň upozorňují na potřebu randomizované kontrolované studie na uživatelích nelegálních drog

s diabetem, která by zahrnovala faktory jako stravu, anti-diabetickou medicínu a adherenci k léčbě, které mohou mít vliv na parametry glukózového metabolismu. Ty nebyly ve většině studií zahrnutých do metaanalýzy zohledněny a tím mohly být výsledky ovlivněny (6).

Konopné drogy

Marihuana a obecně konopné drogy jsou v ČR nejrozšířenější nelegální drogou (2). Jejich užívání je častěji spojeno s nezdravým životním stylem, jako je kouření tabáku a nadměrné pití alkoholu (16). Uživatelé konopných drog mají také vyšší kalorický příjem v porovnání s jejich neuživateli (17). Rizika konopných drog pro rozvoj a management DM je však potřeba zvážit také při léčbě konopím a kanabinoidy, která je v posledních letech dostupná i v ČR.

Stran vztahu konopných drog a metabolismu glukózy jsou výsledky dosud provedených studií dosti rozporuplné. Hlavní složka s psychoaktivním účinkem v konopných drogách je Δ^9 -THC, která svým působením na receptory v těle zvyšuje apetit a stimuluje adipogenezi (17). Existují studie, které potvrzují hypotézu, že užívání konopných drog BMI zvyšuje (17) a pojí se s vyšší mírou viscerální obezity (18). Převažují však studie, které našly jejich asociaci s nižším BMI, případně ve vztahu k BMI nezjistily žádný rozdíl (16, 17). V dalších studiích byla prokázána asociace užívání konopných drog a nižšího obvodu pasu, nižší inzulínové rezistence a nižší hladiny inzulínu po 9 hod. hladovění (17, 19). Je však zároveň nutné dodat, že existuje i studie, která spojitost mezi chronickým užíváním konopných drog a hladinou inzulínu po hladovění nenalezla (18). Možným vysvětlením rozporuplných výsledků je, že až na jednu studii (20) se jednalo o studie průřezové, a tedy nebylo možné dostatečně posoudit kauzalitu (17). Dalším z možných vysvětlení je, že kumulativní dávka kanabinoidů nebyla u uživatelů dostatečně vysoká, aby ovlivnila metabolismus tuků a glukózy (17).

V longitudinálních studiích nebyl prokázán žádný vliv užívání konopných drog na prevalenci diabetu (16, 20), ale u mladých dospělých, kteří užívali marihuanu alespoň 100x v životě, bylo ve středním věku prokázáno vyšší riziko rozvoje prediabetu (20). Autoři studie nabízejí vysvětlení, že konopné drogy mají měřitelný vliv na glukózový metabolismus do doby, dokud je nepřeváží „tradiční“ faktory přispívající k vzniku diabetu, jako nezdravý životní styl a věk (16, 20). Dalším důvodem může být skutečnost, že pacienti s diabetem mohou mít tendenci omezit nezdravé návyky, jako je kouření marihuany, na rozdíl od pacientů bez diagnózy diabetu (17).

U diabetiků se nepředpokládá, že by akutní užití konopných drog mělo přímý efekt na hladinu glukózy, spíše je rizikem dopad nepřímý způsobený zvýšeným apetitem a menší mírou sebekontroly (21), ty následně u pacientů s DM1T zvyšují riziko ketoacidózy (22). V polské studii zmíněné výše (12) byl zkoumán vliv užívání konopných drog na hladiny HbA_{1c} u adolescentů s DM1T. Jejich užití jak v posledních 12 měsících, tak užití někdy v životě bylo asociováno s horší kontrolou glykemie, definované hladinou HbA_{1c} \geq 64 mmol/mol (12).

Opiáty/opioidy

Opioidy jsou u diabetických pacientů často předepisovány ke zmírnění neuropatické bolesti (5), která postihuje 10–26 % pacientů s diabeti-

kou neuropatií (23). Dlouhodobé užívání opioidů může následně vést k jejich zneužívání až závislosti (5). Opioidy a opiáty ovlivňují glukózový metabolismus přes aktivaci sympatiku, která vede k narušení sekrece inzulínu a tím hyperglykemii (14). Existuje zatím nepotvrzená hypotéza, že u závislých na heroinu a metadonu může docházet k funkčnímu selhání β -buněk pankreatu z důvodu poškození užíváním těchto drog nebo k změně odpovědi cílových tkání na inzulín, ať už vlivem přímého působení heroinu a metadonu či jejich mediátorů (24, 25). Dochází tak k zhoršení odpovědi na příjem glukózy, kdy je odpověď v podobě sekrece inzulínu snižena, a výsledkem je zvýšení hladiny glukózy v plazmě (24, 25). Oproti tomu, u závislých na heroinu byla také pozorována hyperinzulinemie a narušený glukózový metabolismus, podobně jako je tomu u pacientů s DM2T (14, 24).

U pacientů, kteří jsou nebo v minulosti byli na substituční léčbě (z důvodu závislosti na opioidech/opiátech), byla zjištěna zvýšená prevalence DM2T (5). Toto může být způsobeno jak efektem opioidů/opiátů na glukózový metabolismus, tak i horšími stravovacími návyky i celkově nezdravým životním stylem (5). U parciálních opioidních agonistů, jako je např. buprenorfin, používaný v substituční léčbě, byl pozorován menší vliv na glukózový metabolismus (5); míra DM2T mezi pacienty na substituci buprenorfinem byla nižší v porovnání s pacienty na substituci metadonem (5). Existují však také studie, které nenašly žádnou významnou asociaci mezi užíváním opiátů a diabetem, nebo dokonce našly nižší míru diabetu mezi uživateli než mezi neuživateli (24).

Vedlejším efektem užívání opioidů může být i hypoglykemie, jak naznačila nedávná studie založená na analýze dat francouzské databáze nežádoucích účinků léčiv. Studie zjistila asociaci mezi hypoglykemií a 9 různými opioidy (kodein, fentanyl, hydromorfon, metadon, morfin, oxycodon, tramadol, buprenorfin a nalbufin) (26). Toto riziko bylo vyšší u pacientů s diabetem a u žen (26). Studie poukazuje na to, že hypoglykemie po užití opioidů často nastává u stabilizovaných diabetiků, u nichž se uvažuje spíše o nežádoucím účinku anti-diabetické léčby jako příčině hypoglykemie, zatímco na vině může být započatá léčba opioidy (26). K definitivnímu potvrzení závěrů studie však bude třeba randomizovaných prospektivních kontrolovaných studií.

V souvislosti se vztahem mezi opioidy a diabetem je třeba zmínit, že opioidní antagonist naloxon se prokázal jako účinný u hypoglykemií indukovaného autonomního selhání u diabetiků, kdy svým působením na endogenní opioidní receptory zlepšuje odpověď adrenalinu na nízkou hladinu glukózy a zvyšuje endogenní syntézu glukózy (27).

Stimulancia

Kokain

Spotřeba kokainu v ČR dle odhadů dlouhodobě roste a kokain se stává stále dostupnější drogou, která se rozšiřuje i do „mainstreamového“ „hospodského“ prostředí (2). Užití kokainu vede k uvolnění katecholaminů a k zvýšení kortizolu a kortikotropního hormonu, které inhibují sekreci inzulínu z pankreatu, spouští glykogenolýzu a glukoneogenezi a tím zvyšují hladinu glukózy v krvi (14). U pacientů s DM1T hrozí po užití

kokainu v důsledku jeho zásahu do glukózového metabolismu ketoacidóza (13, 14). Spojitost mezi užíváním kokainu a diabetickou ketoacidózou byla zdokumentována v několika studiích, kde užití kokainu bylo asociováno s hospitalizací pro ketoacidózu až ve 1/4 případů (13, 22).

Extáze (3,4-methylendioxy-N-methylamfetamin – MDMA)

Diabetická ketoacidóza je taktéž rizikem u diabetiků 1. typu užívajících extázi (14). Extáze působí přes serotoninergní 5-HT₂ receptory a přes tyto receptory také spouští uvolnění katecholaminů (14, 28). Užívání extáze je nejčastěji spojeno s vytrvalým tancováním na tanečních akcích, během něhož hrozí významná dehydratace (28), zároveň dochází k velké spotřebě glukózy až rozvoji hypoglykemie (29, 30). Extáze nejen u diabetiků může také vyvolat syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, který dohromady s extází vyvolanou polydipsií, zvýšenou dostupností tekutin na tanečních akcích a doporučeními doplňovat při těchto akcích tekutiny způsobuje hyponatremii (13, 28).

LITERATURA

1. Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost. Evropská zpráva o drogách 2019: Trendy a vývoj. 2019 (Online) Úřad pro publikace Evropské unie: Lucemburk 2019.
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2017 (Annual Report on Drug Situation 2017 – Czech Republic) Praha 2018.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017 (Online) 8th ed. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium 2017.
4. NZIS. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. 2018 (Online) ÚZIS ČR 2018.
5. Walter KN, Wagner JA, Cengiz E, et al. Substance Use Disorders among Patients with Type 2 Diabetes: a Dangerous but Understudied Combination. *Curr Diab Rep* 2017; 17: 2.
6. Ojo O, Wang XH, Ojo O, et al. The Effects of Substance Abuse on Blood Glucose Parameters in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 2691.
7. Wu LT, Ghitza UE, Batch BC, et al. Substance use and mental diagnoses among adults with and without type 2 diabetes: Results from electronic health records data. *Drug Alcohol Depend* 2015; 156: 162–169.
8. Wasserman R, Anderson BJ, Schwartz DD. Illness-Specific Risk-Taking in Adolescence: A Missing Piece of the Nonadherence Puzzle for Youth With Type 1 Diabetes? *Diabetes Spectr* American Diabetes Association 2017; 30: 3–10.
9. Scaramuzza A, Palma A De, Mameli C, et al. Adolescents with type 1 diabetes and risky behaviour. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1237–1241.
10. Frey MA, Guthrie B, Loveland-Cherry C, et al. Risky behavior and risk in adolescents with IDDM. *J Adolesc Health Elsevier* 1997; 20: 38–45.
11. Martínez-Aguayo A, Aranedá JC, Fernández D, et al. Tobacco, alcohol, and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 265–271.
12. Hogendorf AM, Fendler W, Sieroslawski J, et al. Breaking the Taboo: Illicit Drug Use among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4153278.
13. Pastor A, Conn J, Teng J, et al. Alcohol and recreational drug use in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 186–195.
14. Sheldon B, Quin J. Diabetes and illicit drug use. *Pract Diabetes Int* John Wiley & Sons, Ltd 2005; 22: 222–224.
15. Johnson KH, Bazargan M, Cherpitel CJ. Alcohol, tobacco, and drug use and the onset of type 2 diabetes among inner-city minority patients. *J Am Board Fam Pract* 2005; 14: 430–436.

Amfetamin a metamfetamin

Zvýšení katecholaminů způsobují i další stimulanty, jako je amfetamin a metamfetamin (pervitin) (13). Stimulací produkce glukózy a snížením jejího odbourávání mohou stimulanty v případě chybějícího inzulínu vést k hyperglykemii, avšak ve studiích toto dosud nebylo zdokumentováno (13).

Závěr

Vzhledem k rozšíření nelegálních drog v české populaci je třeba předpokládat, že i část diabetických pacientů nelegální drogy užívá. Nelegální drogy svým působením na receptory a tkáně v lidském těle ovlivňují glukózový metabolismus a jejich užívání tak může představovat zvýšené riziko pro pacienty s diabetem. Především pacienti s DM1T, ale i ti s DM2T léčení inzulínem, kteří užívají nelegální drogy rekreačně či pravidelně, by měli být proto dostatečně informováni o zdravotních rizicích, jako je např. hyperglykemie, ketoacidóza či hypoglykemie, které jim při užívání hrozí.

16. Danielsson AK, Lundin A, Yaregal A, et al. Cannabis Use as Risk or Protection for Type 2 Diabetes: A Longitudinal Study of 18 000 Swedish Men and Women. *J Diabetes Res Hindawi Limited* 2016; 2016: 6278709.
17. Sidney S. Marijuana Use and Type 2 Diabetes Mellitus: a Review. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 117.
18. Muniyappa R, Sable S, Ouwerkerk R, et al. Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes Care American Diabetes Association* 2013; 36: 2415–2422.
19. Penner EA, Buettner H, Mittleman MA. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *Am J Med* 2013; 126: 583–589.
20. Bancks MP, Pletcher MJ, Kertesz SG, et al. Marijuana use and risk of prediabetes and diabetes by middle adulthood: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetologia* 2015; 58: 2736–2744.
21. Campbell RK. Marijuana and Diabetes. *Diabetes Educ* 1985; 11: 54–54.
22. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, et al. Active Use of Cocaine: An Independent Risk Factor for Recurrent Diabetic Ketoacidosis in a City Hospital. *Endocr Pract* 2007; 13: 22–29.
23. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, et al. Diabetic neuropathic pain: Pathophysiology and treatment. *World J Diabetes Baishideng Publishing Group Inc* 2015; 6: 432–444.
24. Najafipour H, Beik A. The Impact of Opium Consumption on Blood Glucose, Serum Lipids and Blood Pressure, and Related Mechanisms. *Front Physiol* 2016; 7: 436.
25. Ceriello A, Giugliano D, Passariello N, et al. Impaired Glucose Metabolism in Heroin and Methadone Users. *Horm Metab Res* 1987; 19: 430–433.
26. Chrétien B, Dolladille C, Hamel-Sénécal L, et al. Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect? *Expert Opin Drug Saf* 2019; 15: 1–6.
27. Vele S, Millman S, Shamooh H, et al. Opioid Receptor Blockade Improves Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3424–3431.
28. Campbell GA, Rosner MH. The Agony of Ecstasy: MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1852–1860.
29. Carrera P, Iyer VN. Profound Hypoglycemia with Ecstasy Intoxication. *Case Rep Emerg Med Hindawi* 2015; 2015: 1–2.
30. Montgomery H, Myerson S. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or ecstasy) and associated hypoglycemia. *Am J Emerg Med Elsevier* 1997; 15: 218.

Pulmo-renální syndrom

Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Pulmo-renální syndrom je definován jako současný výskyt plicního (krvácení do plic) a renálního postižení (s typickým nálezem sprkovité nekrotizující rychle progredující glomerulonefritidy). Jeho příčinou jsou autoimunitní onemocnění, nejčastěji ANCA-asociované vaskulitidy a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroba. Pro příznivou prognózu pacientů je zásadní včasné stanovení správné diagnózy a neprodlené zahájení terapie. Terapií volby jsou dodnes zejména vysokodávkované kortikosteroidy a cyklofosfamid, obvykle spolu se současným provedením plazmaferéz. Mezi novější léčebné alternativy patří především rituximab, i když zkušenosti s jeho využitím u nejtěžších případů pulmo-renálního syndromu jsou relativně omezené.

Klíčová slova: ANCA, difúzní alveolární hemoragie, protilátky proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM), rituximab, rychle progredující glomerulonefritida, vaskulitida.

Pulmonary-renal syndrome

Pulmonary syndrome is defined by occurrence of lung involvement (alveolar haemorrhage) in association with renal failure (with a typical crescentic necrotizing rapidly progressive glomerulonephritis). It is caused by an autoimmune disease, most frequently ANCA-associated vasculitides and anti-GBM (glomerular basement membrane) disease. Early establishment of the right diagnosis and immediate treatment are crucial for favourable prognosis of the patients. First choice therapy includes high-dose corticosteroids and cyclophosphamide, usually with plasma exchange added. Newer therapeutic possibilities include especially rituximab even though there is limited experience with its use in the settings of the most severe cases of pulmonary syndrome.

Key words: ANCA, anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibodies, diffuse alveolar haemorrhage, rapidly progressive glomerulonephritis, rituximab, vasculitis.

Úvod – definice

Pulmo-renální syndrom (PRS) je charakterizován současným výskytem renálního a respiračního selhání, resp. rychle progredující glomerulonefritidy a difúzního alveolárního krvácení, vzniklých na podkladě autoimunitního onemocnění (1, 2). Nejčastější příčinou PRS jsou ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) – asociované vaskulitidy (AAV) zodpovědné za přibližně 55–75 % všech případů PRS a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroba (dříve Goodpastureova, asi 10–15 %). Méně častou příčinou vzniku PRS jsou pak další autoimunitní onemocnění (Tab. 1), která ke krvácení do plic a/nebo selhání ledvin vedou poměrně vzácně, i když jejich celkový výskyt vzácný být nemusí (1–4).

Patologickým podkladem PRS je zánět (vaskulitida) malých cév (arteriol, kapilár, venul) spojený s nekrózou a narušením cévní stěny. V plicích pak dochází k přímé extravazaci erytrocytů do alveolů (difúzní alveolární hemo-

ragii – DAH). V ledvinách je PRS doprovázen průnikem buněk imunitního systému a fibrinu porušenou glomerulární bariérou do močového prostoru, s následnou tvorbou charakteristických srpků a vznikem nekrotizující rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN), která může vést k rychlému selhání ledvin (řádově během několika dní až týdnů) (1, 3, 5, 6). RPGN jsou obvykle děleny do 3 skupin podle přítomnosti a distribuce imunodepozit v imunofluorescenčním obraze v renální biopsii:

- typ 1 (10 %) – s lineárními depozity IgG podél glomerulární bazální membrány (GBM), vyskytující se u anti-GBM choroby,
- typ 2 (10–15 %) – s granulárními depozity imunoglobulinů a komplementu, který může být projevem různých imunokomplexových onemocnění (např. systémového lupus erythematoses),
- typ 3 (75–80 %) – s tzv. pauciimunitním obrazem v imunofluorescenci s malým množstvím nebo zcela chybějícími imunodepozity, který je charakteristický pro ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) (3–5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., Vladimír.Tesar@vfn.cz
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 120 21 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): e20–e25
Článek přijat redakcí: 12. 2. 2019
Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 11. 2019

Výskyt onemocnění

Výskyt pulmo-renálního syndromu je obecně vzácný, ANCA-asociované vaskulitidy mají v Evropě odhadovanou incidenci kolem 10–20/milion obyvatel/rok a anti-GBM choroba jen 1–1,5/milion obyvatel/rok, navíc ne všechny případy těchto onemocnění se projevují právě pulmo-renálním syndromem (u AAV se DAH vyskytuje u 10–35 % pacientů a postižení ledvin u více než 70–80 %, u anti-GBM choroby je výskyt DAH popisován u 60–80 % pacientů a postižení ledvin u přibližně 90 %) (1).

AAV se nejčastěji vyskytují u pacientů v 5.–7. dekádě života, s téměř stejným zastoupením žen a mužů, anti-GBM má vrchol výskytu u mladých mužů ve 2.–3. dekádě a druhý (menší) pak v 6.–7. dekádě. Imunokomplexové vaskulitidy (zejména IgA vaskulitida a lupusová vaskulitida) jsou častější u mladších pacientů.

Jak u AAV, tak u anti-GBM choroby byla popsána genetická predispozice, která ke vzniku onemocnění přispívá spolu s environmentálními faktory. Onemocnění může být spuštěno proběhlou infekcí, vznik krvácení do plic u anti-GBM choroby je častější u kuřáků, u AAV je výskyt častější u pacientů s vyšší expozicí křemíku, nebo také u farmářů (1, 2, 7).

Přestože jsou onemocnění vzácná, jedná se o onemocnění potenciálně život ohrožující, na která je vhodné pomýšlet ve všech nejasných případech současného (závažného) akutního postižení ledvin a plic. Mnoho studií prokázalo, že prognóza pacienta je jednoznačně závislá na včasném stanovení diagnózy a neodkladném zahájení příslušné terapie.

Diagnostický postup při podezření na pulmo-renální syndrom

Klinický obraz i časový průběh PRS je značně variabilní, od velmi mírných či jen plíživě nastupujících projevů téměř bez subjektivních potíží, po velmi závažný stav progredující během několika hodin k nutnosti umělé plicní ventilace a/nebo dialýzy. Příznaky a projevy jak DAH (dušnost, hemoptýza, anémie, hypoxie), tak RPGN (oligurie, periferní nebo plicní edém, hypertenze) nejsou ani specifické, ani příliš senzitivní. Někdy bývají přítomny systémové („chřipkovité“) příznaky (např. artralgie, teploty, únava, úbytek váhy) a patrný mohou být projevy systémové vaskulitidy v jiných postižených orgánech (typicky zejména v ORL oblasti) (1, 2, 8).

V případě již jen důvodného klinického podezření na PRS je indikováno imunologické vyšetření – stanovení ANCA protilátek (protilátek proti cytoplazmě neutrofilů) a protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM). Pozitivní výsledek je pro stanovení diagnózy ve správném klinickém kontextu považován za dostatečný, diagnózu lze ještě potvrdit provedením (nejčastěji renální) biopsie, ale ta nemusí být v akutní fázi snadná a neměla by v žádném případě zpozdit příslušnou terapii. Pokud jsou ANCA a anti-GBM protilátky negativní, stává se renální biopsie naléhavější, vhodné je vyšetřit hladiny komplementu (C3, C4), hladinu IgA, anti-nukleární protilátky, protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA), revmatoidní faktor, ASLO a případně kryoglobuliny (1, 4, 9).

Ze zobrazovacích metod je základní diagnostickou metodou pro plicní postižení prostý RTG snímek hrudníku, pokud je ale dostupné, mělo by být u pacientů s podezřením na pulmo-renální syndrom preferováno HRCT vyšetření. Zejména v případech diagnostických pochyb či obav z infekce je na místě bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. Plicní biopsie může definitivně potvrdit diagnózu

Tab. 1. Příčiny pulmo-renálního syndromu (upraveno podle (1, 2))

Příčiny pulmo-renálního syndromu	
ANCA-asociované vaskulitidy:	Granulomatóza s polyangiitidou (GPA, dříve Wegenerova) Mikroskopická polyangiitida (MPA) Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA, dříve syndrom Churga a Straussové)
Anti-GBM choroba (Goodpastureova)	
Jiné primární vaskulitidy:	IgA vaskulitida (Henoch-Schoenleinova purpura) Kryoglobulinemická vaskulitida Behcetova choroba
Antifosfolipidový syndrom	
Systémová onemocnění pojiva	Systémový lupus erythematoses Revmatoidní artritida (vaskulitida) Systémová sklerodermie Polymyositida/ dermatomyositida Smíšené onemocnění pojiva
Polékové vaskulitidy	Hydralazin Propyl-thiouracil Penicilamin
Idiopatický PRS	

Tab. 2. Redukce dávek pulzního cyklofosfamidu s ohledem na věk a renální funkci (podle studie CYCLOPS (15))

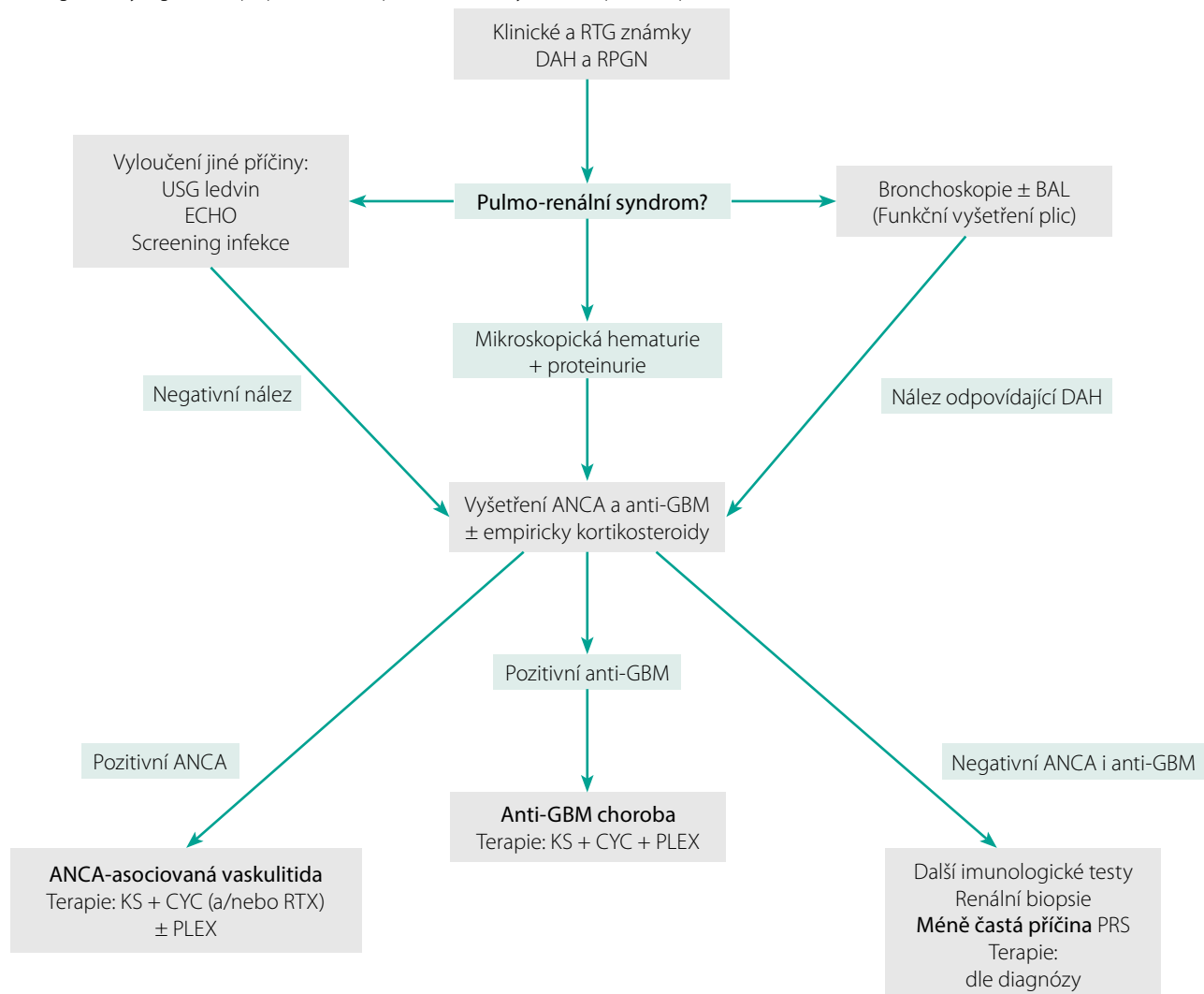
Věk (v letech)	Kreatinin (μmol/l)	
	< 300	≥ 300
< 60	15 mg/kg/pulz	12,5 mg/kg/pulz
60–70	12,5 mg/kg/pulz	10 mg/kg/pulz
> 70	10 mg/kg/pulz	7,5 mg/kg/pulz

vaskulitidy, ale výtěžnost transbronchiální biopsie nebývá vždy vysoká a ostatní způsoby odběru plicní biopsie jsou již poměrně dost zatěžující. V zahraniční literatuře bývá také zmiňováno funkční vyšetření plic s typickým nálezem zvýšené difúzní kapacity pro CO (DLCO) při pokračujícím krvácení (10), ale i jeho praktický diagnostický význam je v akutních stavech sporný.

Co se týče postižení ledvin, kromě zvýšeného (stoupajícího) kreatininu je pro diagnózu zásadní vyšetření moče, kde u pacienta s aktivní proliferativní glomerulonefritidou nacházíme smíšený močový nález: mikroskopickou hematurii (glomerulární, tedy s dysmorfními erytrocyty a/nebo akantocyty) a malou až střední proteinurií. Renální biopsie je pak u RPGN diagnostickou metodou volby a doporučuje se ji provést nejen pro vlastní potvrzení diagnózy, ale i pro posouzení míry aktivního/chronického postižení a reverzibility změn, jak již ale bylo zmíněno, není pro zahájení terapie zcela nezbytná (4).

Diferenciálně-diagnosticky je při podezření na PRS třeba vyloučit jiná onemocnění, která mohou současně postižovat plíce a ledviny a napodobovat jej, jako je např. kardiální insuficience s plicním edémem a hypoperfuzí ledvin, maligní hypertenze, infekční onemocnění (např. legionella, leptospiróza, malárie) či bronchopneumonie se sepsí-indukovaným renálním selháním. V zásadě každá příčina akutního renálního selhání může vést k oligurii s následným plicním edémem, který je také nutné odlišit od DAH. Situace může být navíc

Obr. 1. Diagnostický algoritmus při podezření na pulmo-renální syndrom (upraveno podle (1))



někdy komplikována současným výskytem DAH a infekce, či DAH v terénu plicního edému (1, 2). Možný diagnostický algoritmus při PRS je znázorněn na Obr. 1.

Terapie

Jak již bylo zmíněno, pulmo-renální syndrom může být akutně život ohrožujícím stavem a jakékoli prodlení v léčbě je spojeno se zhoršením prognózy. Obecně mají nejvyšší mortalitu a riziko ireverzibilního renálního selhání pacienti s nejpokročilejší renální insuficiencí, zejména ti s nutností dialýzy již v době diagnózy, dále starší pacienti a také pacienti s DAH vyžadujícím mechanickou ventilační podporu (3, 8, 10). Terapie pulmo-renálního syndromu by měla být přizpůsobena základní diagnóze, tíži postižení, stavu pacienta a jeho komorbiditám, pravdou však je, že tradiční terapeutický přístup je společný a zahrnuje vysokodávkované (pulzní) kortikosteroidy, cyklofosamid a často také plazmaferézy. Kortikosteroidy potlačují zánětlivou reakci, cyklofosamid zastavuje produkci autoprotilátek a cílem plazmaferézy je obecně rychlé odstranění patogenních cirkulujících autoprotilátek (či jiných patogenních substancí).

V poslední době byly u pacientů s vaskulidou testovány i novější léčebné možnosti, nejvíc zkušeností je doposud k dispozici s rituxima-

bem, ale je nutno podotknout, že pacienti s těžkým průběhem byli z randomizovaných studií mnohdy vyloučováni.

V následující části budou uvedeny jednotlivé příčiny PRS spolu s přehledem základních terapeutických možností.

ANCA-asociované vaskulitidy (AAV)

AAV jsou nekrotizující vaskulitidy malých (až středních) cév bez (nebo jen s malým množstvím) imunodepozit, obvykle (i když ne vždy) spojené s výskytem ANCA protilátek. ANCA mohou být u AAV namířeny proti proteináze 3 (PR3-ANCA), pak v imunofluorescenci obvykle vykazují cytoplazmatický typ fluorescence (c-ANCA), nebo je cílovým antigenem myeloperoxidáza (MPO-ANCA) a typ imunofluorescence je perinukleární (p-ANCA).

Mezi AAV řadíme 3 klinicko-patologické jednotky, a to **granulomatózu s polyangiitidou** (GPA, dříve známou pod názvem Wegenerova granulomatóza) – častěji PR3-ANCA pozitivní; **mikroskopickou polyangiitidu** (MPA) – častěji MPO-ANCA pozitivní; a **eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou** (EGPA, dříve syndrom Churga a Straussové) – častěji MPO-ANCA pozitivní, ale také ANCA negativní (11).

Jak již bylo zmíněno, AAV (zejména GPA a MPA, jen vzácně EGPA) jsou nejčastější příčinou PRS. Prognóza neléčené systémové AAV bývala

velmi špatná (roční mortalita činila až 90 %), ale po zavedení kombinované imunopresivní terapie do praxe se výrazně zlepšila (s dosažením remise až u 80–90 % pacientů), i když je mortalita stále zvýšena proti stejné staré běžné populaci a problémem zůstává také vysoké procento konečného stadia renálního selhání (end-stage renal disease – ESRD) s nutností náhrady funkce ledvin. U pacientů se závažným DAH je proti ostatním pacientům s AAV navíc stále vysoké i riziko celkové (časné i pozdní) mortality, v jedné nedávné retrospektivní studii u pacientů se závažným krvácením do plic bylo po 3 měsících naživu 83 % pacientů a po přibližně 4 letech 59 % (8).

Současná terapie PRS u AAV

Terapii AAV lze obecně rozdělit na **léčbu indukční**, jejímž cílem je navodit remisi onemocnění, a **léčbu udržovací**, jejímž cílem je předejít vzniku relapsů onemocnění.

Zlatým standardem v léčbě systémové vaskulitidy byl od 70. let 20. století terapeutický režim s dlouhodobě (minimálně 1 rok) podávaným perorálním cyklofosfamidem a postupně detrahouvanou dávkou kortikosteroidů (vstupně 1 mg prednisonu/kg/den). Za posledních 25–30 let pak byla pak zejména díky aktivitám Evropské vaskulické společnosti (EUVAS) provedena řada studií, které vedly k dnes obecně akceptovanému schématu léčby AAV zmíněnému i v doporučeních pro léčbu AAV (9, 12–14).

Ve stručnosti je v indukční léčbě AAV (PRS) indikováno podání vysoké dávky kortikosteroidů (vstupně prednison 1 mg/kg/den), terapie může být v úvodu zahájena podáním 3 pulzů metylprednisolonu à 250 mg až 1 g po 3 po sobě jdoucích dny. U pacientů s PRS je pak stále nejčastější a nejosvědčenější léčbou cyklofosfamid, který může být podán perorálně (2 mg/kg/den), nebo (dnes častěji) v intravenózních pulzech (15 mg/pulz) à 2–3 týdny, dávku cyklofosfamidu je nutno redukovat s ohledem na věk a renální funkci (Tab. 2), doporučuje se sledovat i hladinu leukocytů a dávku při jejich poklesu také upravit. Intravenózní podání cyklofosfamidu (CYC) je v navození remise stejně účinné jako podání perorální a je spojeno s jeho nižší kumulativní dávkou a nižším výskytem leukopenie (15), a přestože bezpečnost a účinnost intravenózního podání nebyla v původní studii testována u pacientů s renálním selháním, byl tento postup ověřen v menších studiích a může být u pacientů s těžší formou PRS výhodnější (16). Možný častější výskyt relapsů při intravenózním podání byl sice popsán, ale nebyl spjat s vyšším rizikem mortality či morbidity (17) a v akutní fázi léčby PRS není ani rozhodující.

Oproti dávnějšímu postupu je dnes po 3–6 měsících (po dosažení stabilní remise) terapie CYC zpravidla ukončena a pacienti jsou převedeni na udržovací terapii, nejčastěji azathioprinem (AZA) v dávce 2 mg/kg/den. Bylo prokázáno, že časně zahájení udržovací terapie nezvyšuje počet relapsů ani nezhoršuje celkové přežití (18). Alternativou azathioprinu v udržovací léčbě (nejčastěji u pacientů se současnou nutností léčby hyperurikemie allopurinolem, který interferuje s metabolismem azathioprinu) je methotrexát, který by ale neměl být používán u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, nebo mykofenolát-mofetil, jenž byl ale v randomizované studii v porovnání s azathioprinem inferiorní (19).

Plazmaferézy v léčbě PRS u AAV

Léčebná výměnná plazmaferéza (PLEX), v nejčastěji používaném režimu 7 výkonů během 14 dnů, aspoň první 2–3 výkony denně, je dle KDIGO guidelines doporučena v léčbě pacientů s AAV s nutností dialýzy nebo rychle rostoucím sérovým kreatininem a navrhuje se u pacientů s krvácením do plic, tedy v praxi téměř u všech pacientů s PRS (12). Přestože je v této indikaci plazmaferéza hojně využívána, důkazy ze studií tak zcela jednoznačné nejsou a pro pacienty s DAH donedávna data z randomizovaných studií v zásadě neexistovala.

Na základě několika provedených studií s PLEX u AAV, jejichž výsledky byly shrnuty v metaanalýze (20), vedou plazmaferézy u AAV ke snížení rizika závislosti na dialýze v čase 12 měsíců (relativní riziko (RR): 0,64; 95% konfidenční interval (CI): 0,47–0,88), ale nevedou ke snížení celkové mortality (RR: 1,01; 95% CI: 0,71–1,43). V dlouhodobém sledování pacientů léčených plazmaferézou navíc původní příznivý vliv na obnovu renální funkce mizí (21).

Pro získání lepších důkazů v této oblasti byla provedena dosud největší studie u pacientů s AAV nazvaná PEXIVAS (22), která probíhala po celém světě ve více než 100 centrech. Cílem studie bylo porovnat u pacientů s renální insuficiencí s GFR pod 50 ml/min a/nebo s plicním krvácením účinnost přidání plazmaferéz ke standardní terapii s terapií bez plazmaferézy (studie zároveň mechanismem dvojité randomizace porovnávala vysokou – standardní – a nízkou dávku kortikosteroidů). Studii se podařilo dokončit, zařazeno do ní bylo přes 700 pacientů, ale výsledky zatím byly publikovány jen formou abstrakt/ústních sdělení (Walsh M et al, ERA-EDTA kongres, Kodaň, 2018 a Merkel P et al, ACR Annual Meeting, Chicago, 2018). Dle předběžného sdělení z kongresů nebyl mezi pacienty léčenými plazmaferézou a pacienty bez plazmaferézy zjištěn žádný významný rozdíl, a to ani u pacientů s krvácením do plic, ale pro větší závěry a revizi stávajících doporučení se domníváme, že je třeba vyčkat definitivních výsledků této studie.

Rituximab v léčbě PRS u AAV

Rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti antigenu CD20, se na základě výsledků 2 randomizovaných studií RAVE (23) a RITUXVAS (24), které shodně prokázaly jeho srovnatelnou účinnost v indukční léčbě AAV v porovnání s cyklofosfamidem (jak perorálním – RAVE, tak pulzním intravenózním – RITUXVAS), stal dnes již běžně využívanou alternativou v indukční léčbě AAV a v řadě center je dnes indikován i jako terapie první volby. Nepochybně je pak možné využít zejména jeho potenciálně vyšší účinnost u (opakovaně) relabujících pacientů, kde by měl být RTX jistě lékem volby.

Kromě indukční léčby je dnes RTX indikován i v léčbě udržovací, kde byla ve francouzské randomizované studii MAINRITSAN (a to i dlouhodobém sledování) prokázána několikanásobně vyšší účinnost opakovaného podávání RTX v udržení remise oproti standardní terapii azathioprinem (25, 26).

U pacientů s PRS je ale situace přece jen trochu komplikovanější, neboť pacienti s opravdu těžkým postižením při AAV byli vyloučeni ze všech provedených studií. Ve studii RITUXVAS, ve které byli rituximabem léčeni i pacienti s těžším renálním postižením (medián GFR ve větvi s rituximabem byl 20 ml/min, 24 % vyžadovalo dialýzu), byla léčba

rituximabem doplněna v úvodu o 2 pulzy cyklofosfamidu – z obavy, že nástup účinku RTX může být pomalejší. Ve studii RAVE byl RTX podáván bez CYC, ale pacienti se sérovým kreatininem nad 354 $\mu\text{mol/l}$ nebyli do studie vůbec zařazováni. Účinnost a bezpečnost léčby rituximabem (bez současného podání cyklofosfamidu) u pacientů s těžkou renální vaskulitidou a těžkým postižením obecně tak zatím zůstává diskutabilní, i když v klinické praxi a malých studiích lze pozorovat tendenci využívat RTX samostatně a nezdá se, že by tímto postupem byli pacienti ohroženi (27). Dle našeho názoru je možné v této indikaci RTX jako první volbu bez CYC využít zejména tam, kde jsou obavy z možných nežádoucích účinků cyklofosfamidu (velmi mladí, nebo naopak staří – fragilní – pacienti, pacienti s rizikem infekčních komplikací apod.).

Kortikosteroidy v léčbě AAV

Kortikosteroidy (KS) byly donedávna považovány za naprosto nedílnou součást léčby AAV a (přinejmenším) v Evropě byly obvykle podávány v nízkých dávkách dlouhodobě, přičemž rychlost detrakce v úvodu byla relativně pozvolná. Vysoká přetrvávající mortalita s podstatným výskytem infekčních komplikací u pacientů s AAV v prvním roce léčby a srovnatelný výskyt nežádoucích účinků ve větvi s RTX i s CYC ve studiích RAVE a RITUXVAS ale vedl k obrácení pozornosti na terapii KS, které se zdály být spoluvíníkem těchto pozorování a zároveň oblastí, kde lze léčbu snadno modifikovat.

Jedním ze způsobů, jak lze dávku KS snížit, a to i u pacientů s těžším postižením, je podat v úvodu RTX spolu s nižší dávkou CYC a KS pak rychle detrahotovat či úplně vysadit. Tento způsob byl úspěšně využit v několika menších studiích (28, 29). Ve výše zmíněné studii PEXIVAS byla kromě účinnosti PLEX studována i účinnost a bezpečnost léčby nižší dávkou KS (úvodní dávka KS byla stejná, ale detrakce byla v jedné větvi studie výrazně rychlejší, s dosažením přibližně 50 % kumulativní dávky prednisonu). Jak bylo řečeno, definitivní výsledky zatím nebyly publikovány, ale předběžná data naznačují, že rychlejší snížení dávky KS bylo stejně účinné, a přitom spojené s nižším výskytem nežádoucích účinků, a proto bude zřejmě do budoucna preferováno.

V dnešní době je u AAV testována i léčba s úplným vynecháním KS, např. ve studii s avacopanem (NCT02994927), inhibitorem C5a receptoru, který by mohl KS v léčebném algoritmu zcela nahradit, ale data jsou jen předběžná, a navíc opět ani zde nebyli zařazováni pacienti s PRS s těžším postižením.

Anti-GBM choroba

Anti-GBM choroba je podle revidované klasifikace vaskulitid řazena mezi imunokomplexové vaskulitidy malých cév, postihující glomerulární a/nebo plicní kapiláry, s lineární depozicí anti-GBM protilátek podél bazální membrány (11). Plicní postižení způsobuje krvácení do plic a renální postižení nekrotizující srpkovitou GN. Přestože se nejedná o klasické imunokomplexové onemocnění, při chorobě dochází k tvorbě imunokomplexů in situ, skládajících se z protilátek navázaných na bazální membránu glomerulárních nebo plicních kapilár. Anti-GBM protilátky jsou namířeny proti nekolagenní doméně 1 $\alpha 3$ řetězce kolagenu IV. Dnes je pro onemocnění, které se může projevit i izolovaně jen v ledvinách, nebo méně často izolovaně v plicích, preferován název anti-GBM choroba. Goodpastureův syndrom je dřívější označení pro pulmo-renální

syndrom (i jiné etiologie – např. při AAV), Goodpastureova choroba je pak název používaný pro pulmo-renální syndrom s pozitivitou anti-GBM (3, 4), ale název již není preferován (11).

U anti-GBM choroby je snad ještě více než u AAV nutno zdůraznit potřebu rychlého stanovení diagnózy a okamžitého zahájení terapie. Prognóza onemocnění výrazně závisí na vstupní úrovni renální funkce, pokud je onemocnění diagnostikováno při kreatininu pod přibližně 500 $\mu\text{mol/l}$, je šance na renální přežití dobrá, pokud je však již pacient dialyzován, prognóza se výrazně zhoršuje.

Podle KDIGO doporučení je u všech pacientů s anti-GBM indikována terapie kortikosteroidy, cyklofosfamidem a plazmaferézou, mimo pacienty bez extrarenálního postižení, závislé na dialýze, se 100 % srpků v renální biopsii (12), kde je již naděje na obnovu renální funkce mizivá. Rozhodnutí neléčit pacienta ale musí být pečlivě zváženo, neboť i pacienti vyžadující dialýzu někdy renální funkci obnoví a existuje riziko pozdního vzniku plicního krvácení (30).

Standardní terapie zahrnuje kortikosteroidy, cyklofosfamid a plazmaferézu (denně po dobu 14 dnů nebo do dosažení negativity anti-GBM protilátek). Terapie kortikosteroidy bývá obvykle zahájena podáním intravenózních pulzů metylprednisolonu po 3 dny. Cyklofosfamid byl dříve podáván zejména perorálně v dávce 2 mg/kg/den, novější studie ale popisují i možnost intravenózních pulzů cyklofosfamidu, které byly převzaty z léčebných schémat u AAV. Na rozdíl od AAV je u anti-GBM choroby riziko relapsu nízké a udržovací imunosupresivní terapie není indikována. Délka terapie cyklofosfamidem by měla být 2–3 měsíce, kortikosteroidy by měly být vysazeny do 6 měsíců. Pokud jsou však patrné trávající klinické známky aktivity onemocnění nebo trvá pozitivita anti-GBM protilátek, může být terapie prodloužena na 6–9 měsíců a ke snížení kumulativní dávky CYC je možné u pacientů vyžadujících delší dobu imunosuprese později použít i azathioprin (4).

Až kolem 40 % pacientů s anti-GBM má zároveň pozitivní ANCA protilátky (častěji MPO-ANCA). Pacienti s dvojitou pozitivitou ANCA a anti-GBM sdružují „nevýhody“ obou diagnóz: renální přežití pacientů s dvojitou pozitivitou ANCA a anti-GBM je podobné jako u izolované positivity anti-GBM, tedy horší než u AAV, na druhou stranu pacienti na rozdíl od izolované positivity anti-GBM podobně jako AAV relabují (31). Indukční terapie by měla být volena podle zásad léčby anti-GBM choroby a udržovací podle zásad léčby AAV.

U anti-GBM choroby existují zkušenosti s léčbou rituximabem, ale jsou jen ve formě kazuistik a nezdá se, že by RTX vedl k vyššímu renálnímu přežití. Zajímavým novým přístupem může být léčba pomocí imunoglobulin-G degradujícího enzymu původem ze *Streptococcus pyogenes* (IdeS), který by mohl nahradit terapii plazmaferézou a je u anti-GBM choroby testován ve studii fáze II (NCT03157037).

Jiné etiologie PRS

Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění (Tab. 1), u nichž je manifestace s klinickým obrazem pulmo-renálního syndromu vzácná. Terapie by opět měla být přizpůsobena základnímu onemocnění a závažnosti jeho průběhu. Pokud je stav závažnější, bývá i v těchto indikacích využívána kombinovaná imunosuprese kortikosteroidy a cyklofosfamidem, někdy i s přidáním plazmaferéz.

Závěr – výhled do budoucna

Prognóza PRS se v posledních desetiletích výrazně zlepšila, ale stále se jedná o stav závažný a potenciálně život ohrožující. Klíčem ke zlepšení prognózy onemocnění je jednoznačně časná diagnostika a časné zahájení příslušné terapie, je tedy třeba na onemocnění pomýšlet. S rozvojem biologické léčby lze očekávat narůstající využití RTX i v léčbě pacientů s AAV se závažnějším postižením, asi se ale v této indikaci nedočkáme randomizované studie. V současném dávkování,

se zohledněním renální funkce, věku a krevního obrazu, se i podání cyklofosfamidů zdá bezpečné a pro pacienty s PRS velmi osvědčené. Stejně tak není chybou podat zejména v úvodu (co nejdříve, i jen při podezření na PRS) vysokou dávku kortikosteroidů, ale ta by měla být po zlepšení stavu rychle snižována. Indikace k provedení plazmaferéz byla diskutována výše a nelze vyloučit, že bude spíše ustupovat. Čas ukáže, zda se do denní léčebné praxe zařadí některé z dalších novějších léků testovaných (zejména) u AAV.

LITERATURA

- West SC, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition. *Postgrad Med J* 2013; 89: 274–283.
- McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, et al. Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians. *Respir Med* 2011; 105: 1413–1421.
- Tesař V, Honsová E, Ryšavá R, et al. Glomerulopatie. In: Tesař V, Víklík O (eds.) *Klinická nefrologie*. Praha: Grada 2015; 91–164.
- Hrušková Z, Tesař V. Rychle progredující glomerulonefritidy – novinky v léčbě. *Postgraduální medicína* 2015; 5: 27–32.
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 723–729.
- Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015; 8: 143–150.
- Xiao H, Hu P, Falk RJ, et al. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 1: 205–215.
- Hrušková Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 211–214.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583–1594.
- Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 335–345.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheum* 2013; 65: 1–11.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274.
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 2306–2309.
- Tesar V, Hrušková Z. Conventional induction and maintenance treatment of Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis - still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1683–1702.
- De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670–680.
- Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 219–224.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 955–960.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381–2388.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566–574.
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84: 397–402.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 73.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771–1780.
- Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1150–1156.
- Geetha D, Hrušková Z, Segelmark M, et al. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol* 2015; 41: 296–301.
- Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 260–268.
- McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 63–73.
- Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48–49: 108–112.
- McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017; 92: 693–702.

Confocal laser endomicroscopy in the diagnostics of esophageal diseases: a pilot study

Lumír Kunovský^{1,2}, Zdeněk Kala², Radek Kroupa¹, Tomáš Grolich², Jiří Dolina¹, Milan Dastych¹, Jitka Vaculová¹, Jakub Vlažný³, Petr Moravčík², Lydie Izakovičová Hollá^{4,5}, Petra Bořilová Linhartová^{4,5}, Petr Jabandžiev⁶, Vladimír Procházka²

¹Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Department of Pathology, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵Clinic of Stomatology, St. Anne's Faculty Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁶Department of Pediatrics, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Background: Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) is a novel diagnostic technique for endoscopy which enables a microscopic view at a cellular resolution in real-time. Endoscopic detection of early neoplasia in the distal esophagus is difficult and often these lesions can be missed. The aim of the pilot study was to obtain characteristic pCLE figures in esophageal diseases for following studies, and to evaluate the possible future role of pCLE in the diagnostics of dysplastic Barrett's esophagus (BE) or early esophageal adenocarcinoma (EAC). **Methods:** A review of the current literature was performed and previously published pCLE images and classifications of esophageal diseases were searched and studied first. In phase two of the pilot study patients with esophageal diseases such as reflux esophagitis, BE and EAC were enrolled and scheduled for upper endoscopy with pCLE. A healthy cohort was also included. **Results:** From January 2019 to July 2019, a total of 14 patients were enrolled in this prospective pilot study: 3 patients with reflux esophagitis, 4 with BE, 3 with EAC and 4 persons were included in the healthy cohort. The endoscopy with pCLE was performed and characteristic pCLE figures were obtained. The correct diagnoses based on real-time pCLE were evaluated by an endoscopist in 11 of the 14 cases (78.6 %). **Conclusion:** It was possible to obtain typical pCLE images of esophageal diseases during a standard cap-assisted endoscopic procedure. pCLE seems to be a feasible new technique in BE surveillance and early neoplastic lesion detection. However, more studies and data on larger number of patients are needed.

Key words: Barrett's esophagus, confocal laser endomicroscopy, esophageal cancer, esophagitis.

Konfokální laserová endomikroskopie v diagnostice onemocnění jícnu: pilotní studie

Úvod: Konfokální laserová endomikroskopie využívající sondy (probe-based confocal laser endomicroscopy – pCLE) je nová diagnostická metoda určená pro endoskopii, která umožňuje mikroskopické vyšetření na buněčné úrovni v reálném čase. Endoskopická diagnostika časných neoplastických lézí distálního jícnu není snadná a často tyto léze mohou být přehlédnuty. Cílem pilotní studie bylo získat charakteristické pCLE obrazy u onemocnění jícnu pro další studie a vyhodnotit možnou roli pCLE v diagnostice dysplastického Barrettova jícnu (Barrett's esophagus – BE) a časného adenokarcinomu jícnu (esophageal adenocarcinoma – EAC). **Metody:** Nejprve byl vyhledán přehled současné literatury s následným nastudováním předchozích publikací obsahující pCLE obrazy a jejich klasifikací u onemocnění jícnu. V druhé fázi byli do této pilotní studie zařazeni pacienti

CORRESPONDING AUTHOR: Lumír Kunovský, M.D., Ph.D., lumir.kunovsky@gmail.com

Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Citation: Vnitř Lék 2020; 66(2): e26–e32

Received: 6. 5. 2019

Accepted: 29. 10. 2019

s onemocněním jícnu, kteří podstoupili horní endoskopické vyšetření s pCLE. Zařazena byla i zdravá kohorta osob. **Výsledky:** Od ledna roku 2019 do července roku 2019 bylo vyšetřeno celkem 14 pacientů v rámci této prospektivní pilotní studie: 3 pacienti s refluxní ezofagitidou, 4 s BE, 3 s EAC a 4 zdravé osoby. Byla provedena endoskopie s pCLE a získány charakteristické pCLE obrazy. Správná diagnóza byla endoskopistou stanovena pomocí pCLE (real-time) celkem u 11 ze 14 vyšetřených pacientů (78,6 %). **Závěr:** Bylo možné získat typické pCLE obrazy u onemocnění jícnu během standardní endoskopie s využitím capu. pCLE se zdá být novou slibnou metodou k surveillance BE a detekci časných neoplastických lézí. Na druhou stranu je zapotřebí více dalších studií a dat na větším souboru pacientů.

Klíčová slova: Barrettův jícen, ezofagitida, konfokální laserová endomikroskopie, nádory jícnu.

Introduction

Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) is a new diagnostic technique for endoscopic use. pCLE provides a microscopic view at a cellular resolution in real-time. Barrett's esophagus (BE) is considered as a premalignant condition for esophageal adenocarcinoma (EAC). Although the risk of cancer progression from nondysplastic BE is quite low (0.12–0.5 % per year) (1, 2), patients with BE are managed with endoscopic surveillance. According to the European society for gastrointestinal endoscopy (ESGE) guidelines, the patient should undergo high-definition white-light endoscopy (HD-WLE) with targeted biopsies from every visible lesion and random four-quadrant biopsies every 2 cm (3).

Unfortunately, endoscopic detection of early neoplasia is difficult and these lesions can often be missed (4). Moreover, EAC risk is significantly higher in dysplastic BE and the risk increases from 6 % up to 13 % annually (4–6).

pCLE as a novel endoscopic technique enables real-time microscopic imaging of the mucosal tissue, and may play an important role in future diagnostics of dysplastic BE or early EAC.

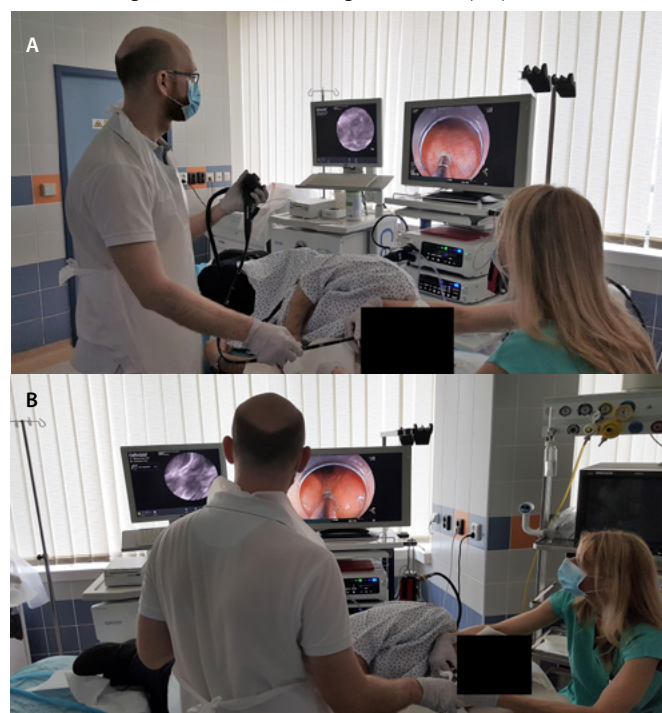
Methods

A review of the current literature about pCLE in esophageal diseases was carried out first. Then the pCLE images from previously published articles, classifications and criteria for pCLE were studied (Miami classification for BE published by Wallace, with the addition of the description for low-grade dysplasia (LGD) by di Pietro and for high-grade dysplasia (HGD) by Gaddam (7–9).

From January 2019 to July 2019, a total of 14 patients were enrolled into this prospective pilot study. The study protocol was approved by the ethical committee of University Hospital Brno and all patients signed the informed consent. The healthy cohort consisted of volunteers from the medical students. Midazolam was used for sedation. A half dose of

Fluorescite® (2.5 ml) with 8 ml of saline solution as a contrast agent was used. The cap was placed at the end of the endoscope before the examination. During the endoscopic procedure we used the GastroFlex™ UHD confocal probes connected to a Cellvizio® system (fig. 1a, 1 b). The patients underwent a standard upper endoscopy, the esophagus and gastroesophageal junction were also carefully examined using high definition Fujifilm® endoscopes with white light endoscopy, blue light imaging (BLI), linked color imaging (LCI) and then by pCLE (fig. 2a, 2 b). Biopsies were taken from every area investigated by pCLE, and pCLE videos were later

Fig. 1a, 1b. Position of the endoscopic tower Fujifilm® and the Cellvizio endoscopy system® including the laser scanning unit and display (Mauna Kea Technologies, Paris, France) during the endoscopic procedure



Tab. 1. Baseline characteristics of patients (n = 14)

Variable	Total (n = 14)	Healthy cohort (n = 4)	Reflux esophagitis (n = 3)	Barrett's esophagus (n = 4)	Esophageal adenocarcinoma (n = 3)
Male/female	M: 10/F: 4	M: 3/F: 1	M: 2/F: 1	M: 2/F: 2	M: 2/F: 1
Age (average)	45.8	25.3	39.0	54.3	70.5
BMI (average)	26.2	24.8	27.9	25.9	26.8
Smoking	Y: 3/E: 3/N: 8	Y: 0/E: 0/N: 4	Y: 2/E: 0/N: 1	Y: 1/E: 1/N: 2	Y: 0/E: 2/N: 1
PPI users	Y: 7/N: 7	Y: 0/N: 4	Y: 2/N: 1	Y: 4/N: 0	Y: 1/N: 2
Hiatal hernia	Y: 4/N: 10	Y: 0/N: 4	Y: 2/N: 1	Y: 1/N: 3	Y: 1/N: 2

Y – yes, N – no, M – male, F – female, BMI – body mass index, PPI – proton pump inhibitor, E – ex-smoker

correlated with the histopathologic findings (by a histopathologist and an endoscopist independently, and in phase two by a histopathologist and an endoscopist together). The aim of the pilot study was to obtain basic microscopic images of a healthy esophagus, esophagitis, BE and EAC.

Results

A total of 14 patients were enrolled in the study and underwent an upper endoscopy with pCLE, of which 10 patients were male and 4 were female. The average age was 45.8 years and the mean BMI was 26.2. The following diagnoses were endoscopically identified and later confirmed by histopathology results: 3 patients with reflux esophagitis, 4 with BE (3 patients with intestinal metaplasia (IM), 1 patient with LGD), 3 patients with EAC and 4 persons were included in the healthy cohort. Half of the patients were current users of proton pump inhibitors, 3 patients were smokers, 3 patients were ex-smokers, and in 4 patients hiatal hernia was present among the endoscopic findings. The baseline characteristics of the patients can be seen in table 1.

The upper endoscopy examination was followed by pCLE. No adverse effects were observed after the application of the contrast agent. Videos were recorded during all of the pCLE procedures. Every video record was evaluated during the endoscopy, and then re-evaluated with a final histopathology result according to each diagnosis of reflux esophagitis, BE (IM, LGD), EAC, and also in the healthy cohort.

In a healthy esophagus we observed these pCLE images: normal squamous epithelium which appears as typical scale-like cells (fig. 3a), without the presence of inflammatory cells, sporadically intrapapillary capillary loops were also observed (fig. 3 b).

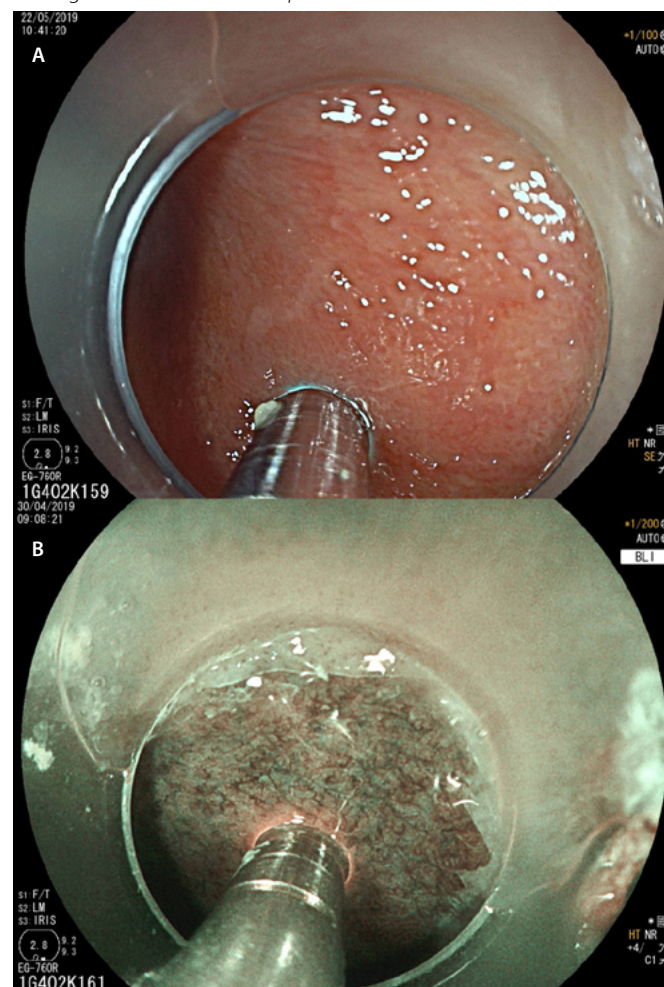
In patients with reflux esophagitis we saw columnar cells, hyperemia and inflammatory cells in the area of the gastroesophageal junction (fig. 4a), and in the squamous epithelium, stromal papillae with hyperemia in the distal esophagus (fig. 4 b).

The characteristic pCLE figures which we saw (and recorded) during the procedure in nondysplastic BE were: columnar cells and uniform villiform architecture and with dark goblet cells (fig. 5a, 5 b). In the patient with both BE and LGD we observed: dark non-round glands, lack of goblet cells, a sharp cutoff of darkness and variable cell size (fig. 6a, 6 b). No patient with HGD participated in our pilot study. In patients with EAC the following signs were seen: disorganization or a loss of structure, dark columnar cells with severe nuclear atypia and dilated irregular vessels (fig. 7a, 7 b).

The comparison of the pCLE images and the final histopathology figures from the biopsies taken can be seen in Fig. 3c–7c.

The correlations between the pCLE images captured by endoscopists and the definitive histopathology results are summarized in table 2. The correct diagnoses based on real-time pCLE were evaluated by an endoscopist in 11 of the 14 cases (78.6 %). The average time of pCLE examination needed to obtain a diagnosis based on pCLE images was 8 minutes.

Fig. 2. Endoscopic view in high-definition white-light endoscopy (HD-WLE) (a) and blue light imaging (BLI) (b) of nondysplastic Barrett's esophagus investigated with the confocal probe Cellvizio®



Tab. 2. Correlation between pCLE images and definitive histopathology samples

Variable	Total	Healthy cohort (n = 4)	Reflux esophagitis (n = 3)	Barrett's esophagus (n = 4)	Esophageal adenocarcinoma (n = 3)
Histology	14	Esophageal squamous epithelium: 4	Reflux esophagitis (grade 1): 2, (grade 2): 1	IM:3, LGD:1	Esophageal adenocarcinoma: 3
Correct pCLE established diagnoses/definitive histopathology diagnoses	11/14	4/4	2/3	3/4	2/3
Average time of pCLE procedure needed to establish diagnoses based on pCLE images (minutes)	8.0	6.0	7.5	9.6	9.0

pCLE – probe-based confocal laser endomicroscopy, IM – intestinal metaplasia, LGD – low grade dysplasia

Discussion

pCLE is a novel diagnostic method used in gastrointestinal endoscopy (BE, gastric diseases, pancreatic cysts, bile duct structures and inflammatory bowel disease or colorectal lesions in the colon), as well as in the pulmonary and urinary systems, and even during surgical procedures (10, 11).

Promising data and results were gained especially for BE. One of the first prospective multicenter studies was published by Wallace et al in 2010 (7). 40 sites of BE tissue were investigated by pCLE (followed by matching biopsies) and evaluated by 11 experts in BE, with results which suggest that pCLE has a very high accuracy for the diagnoses of neoplasia in BE.

One year later Sharma et al (12) in 2011 published another prospective multicenter study on a larger cohort of patients and with a different study design. The pCLE were examined in 101 patients with BE and the combination of HD-WLE with pCLE significantly improved the ability to detect neoplasia in BE in comparison to just HD-WLE alone.

In 2011 Gaddam et al (8) set the pCLE criteria for dysplastic BE (HGD/cancer). The study resulted in the formulation of a total of six pCLE criteria which predicted dysplasia with a good degree of accuracy. These criteria were as follows: saw-toothed epithelial surface, not easily identifiable goblet cells, non-equidistant glands, unequal size and shape of glands, enlarged cells, and irregular and non-equidistant cells. However, this work did not evaluate the ability of these criteria to diagnose LGD.

Diagnostic criteria from di Pietro et al (9) in 2019 have recently been published. The best cutoff for LGD diagnosis was the positivity of any 3 of the 6 following criteria: dark non-round glands, irregular gland shape, lack of goblet cells, sharp cutoff of darkness, variable cell size, and cellular stratification.

The characteristic pCLE figures we obtained were in accordance with previously published articles and classifications (in diagnosis with BE, EAC and healthy esophagus). We found just one study from Canto et al (13) in which patients with esophagitis were also investigated using pCLE. However, the aim of that study was focused on neoplastic lesion detection and there is a lack of information about pCLE images of esophagitis. In our pCLE figures we recorded columnar cells with hyperemia and inflammatory cells (in the area of the gastroesophageal junction) and squamous epithelium in the distal esophagus with stromal papillae and their hyperemia.

Early detection of dysplastic BE lesions and their treatment is a goal for the prevention of EAC progression. However, the identification and detection of these lesions can be challenging for endoscopists. In 2017, Schölvinck et al (4) published a comparative study where the detection rates of neoplastic visible lesions (HGD or early EAC) were 60 % in community centers and 87 % in expert centers. This supports the value of expert centers for visible lesion detection. The detection and more accurate specification of the lesion can be even higher in combination with pCLE.

Fig. 3. pCLE view of a normal distal esophagus: a, b – normal squamous epithelium of the esophagus (typical scale-like cells), no edema or inflammatory cells; c – histopathology examination: normal squamous epithelium, haematoxylin-eosin staining 40x

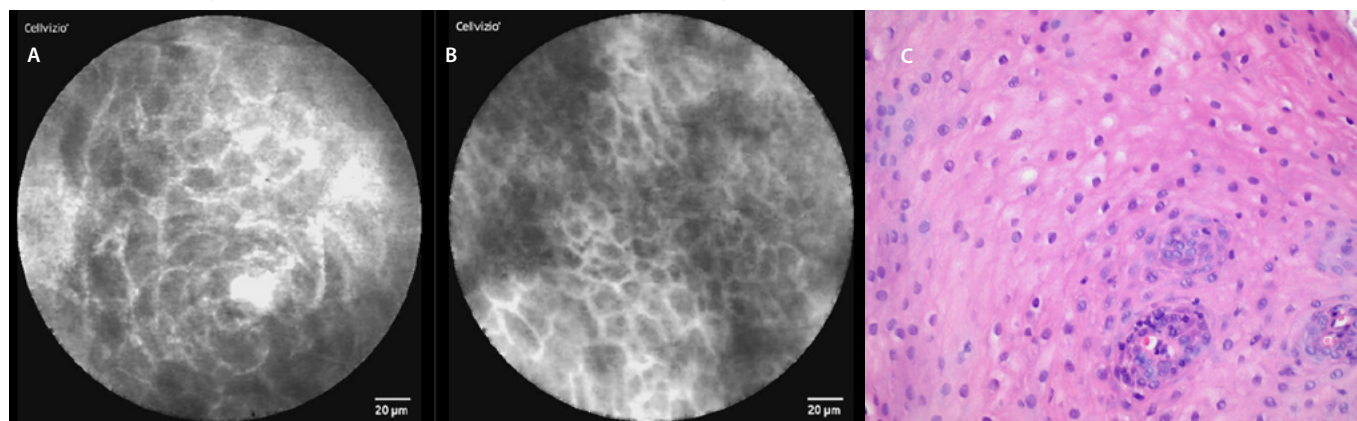


Fig. 4. pCLE view of esophagitis: a – columnar cells, hyperemia and inflammatory cells (area of gastroesophageal junction), b – squamous epithelium, stromal papillae with hyperemia; c – histopathology examination: mixed acute and chronic inflammatory cells in the epithelium, basal cell hyperplasia, elongation and hyperemia of the lamina propria papillae, haematoxylin-eosin staining 40x

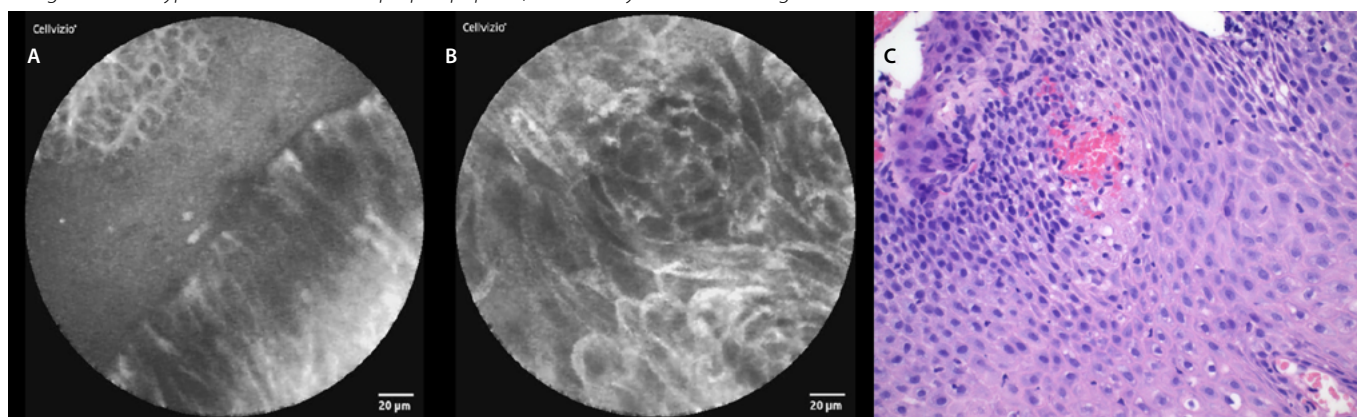


Fig. 5. pCLE view of BE with intestinal metaplasia (nondysplastic): a – columnar cells with dark “goblet” cells, no nuclear atypia, b – columnar cells without nuclear atypia; c – histopathology examination: columnar epithelium of intestinal type with goblet cells, haematoxylin-eosin staining 40x

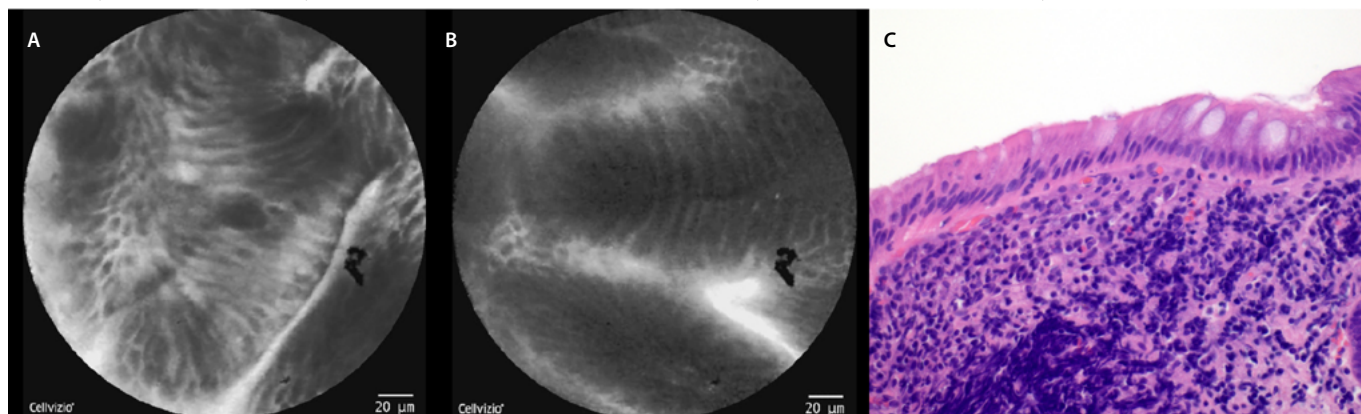
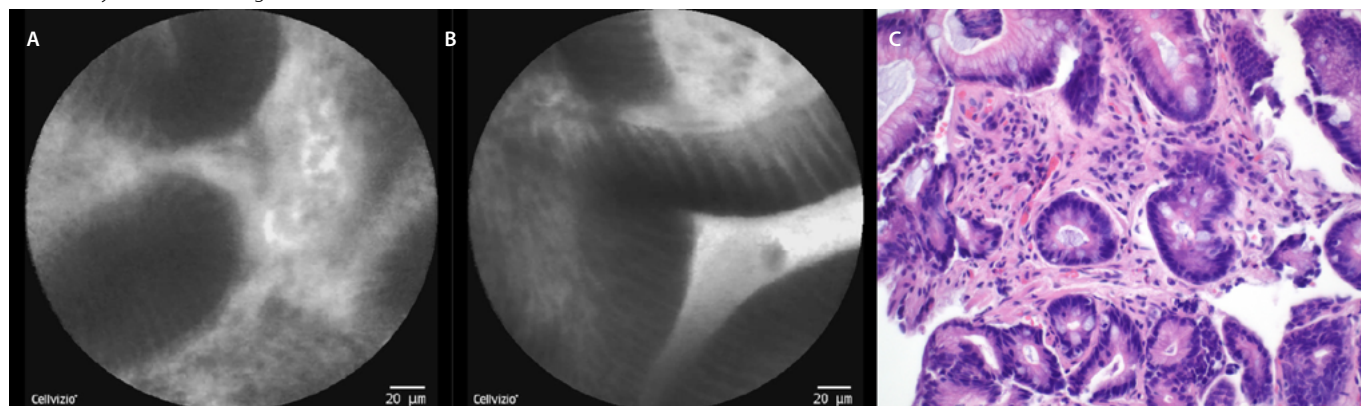


Fig. 6. pCLE view of BE with low grade dysplasia: a - non-round shaped glands with dark columnar cells, b - variable degree of darkness with sharp cutoff of the columnar epithelium; c – histopathology examination: glands with columnar epithelium with lack of goblet cells and nuclear enlargement, haematoxylin-eosin staining 40x



Alongside the possible higher rate of detection of dysplastic BE by pCLE, there are other advantages discussed. The strategy of the Seattle protocol may miss 10-50 % of esophageal neoplasms and the increased risk of bleeding from multiple biopsies is also under debate (14, 15). The use of pCLE during endoscopy may increase the detection and targeting of neoplastic lesions and could decrease the number of biopsies (resulting in a lower risk of bleeding) (12, 13, 16).

The incidence of EAC is increasing and due to late carcinoma detection the 5-year survival rate is low (less than 20 %) (17, 18). As well as BE as a complication of gastroesophageal reflux disease, there are other well known risk factors for EAC such as male gender, smoking and obesity (19–21).

Most of the data also considers the location in the distal esophagus on the right side of the wall as risk factor for EAC development. According to this data neoplastic lesions are mainly located between the 12 and 3 o'clock position (22) or by other authors between the 2 and 5 o'clock (23). This part of the distal esophagus should be possibly investigated more carefully if pCLE were to be used.

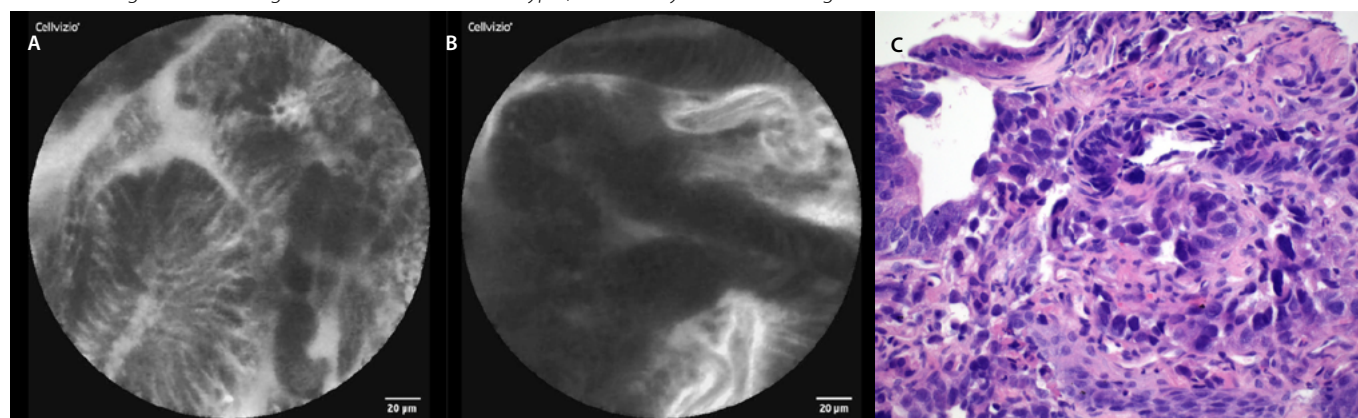
The length of BE segment is also assessed as a risk factor for EAC progression. The risk of progression increased from 19 % to 28 % for every 1 cm increase in the length of the BE (19, 24, 25). Richardson et al (26) in 2018 in his work showed that multiple real-time pCLE can evaluate the entire segment of the BE.

Radiofrequency ablation is an endoscopic ablation technique, and based on the results of several recent studies it is widely used in the eradication of dysplastic BE (without any visible lesion). If visible lesions are apparent, a combination of endoscopic resection and ablation techniques should be performed (3, 6, 27–30). A future benefit of pCLE could be the accurate distinguishing between nondysplastic and dysplastic BE and therefore, better therapy management (16).

The risk of lymph node metastases in cases of intramucosal adenocarcinoma (T1a) is low, around 1–2 % (20, 31). Therefore endoscopic methods of resection such as endoscopic mucosal resection (the preferred method in case of early EAC) or endoscopic submucosal dissection (in selected cases only) are considered as sufficiently definitive treatment (32). An esophagectomy is mostly seen as a second option due a similar success rate but higher morbidity in treatment. If EAC invades the submucosa (T1b) the risk of lymph node metastases increases to 22 % (some data even shows 46 %) and for that reason endoscopic resection is not feasible (31, 33, 34). In cases of EAC (T1b sm1) with favorable grading (well differentiated) and without lymphatic or blood vessel tumor invasion, an endoscopic resection can be considered in patients of a borderline fitness for surgery (3, 30).

One possible role of pCLE can be in the accurate definition of the lesions of BE (LGD, HGD or EAC), leading to the best choice of treatment. Dolak et al (2) in 2015 published a study where patients with BE referred

Fig. 7. pCLE view of esophageal adenocarcinoma: a – disorganized structure, dark columnar cells with severe nuclear atypia (anisokaryosis), b – disorganized structure of the gland with dark columnar cell and dilated irregular vessels; c – histopathology examination: neoplastic glands show highly irregular architectural glandular arrangement and severe nuclear atypia, haematoxylin-eosin staining 40x



for endoscopic resection were examined by pCLE before the resection. The study revealed additional neoplastic tissue when compared with the prior HD-WLE and narrow band imaging (NBI).

Promising data is also available from two meta-analyses published in 2016 and 2018, both published by Xiong from China. In 2016 his meta-analysis confirmed that pCLE can be applied to BE surveillance and can lead to the early diagnosis of EAC (35). His recently published analysis from 2018 highlighted significantly increased esophageal neoplasia detection when compared to NBI alone (36).

Performing pCLE in the distal esophagus can sometimes be difficult. However, using a cap at the end of the endoscope can help and improve the stabilization of the probe and the final pCLE image (14). Adverse effects or allergic reactions to the contrast agent Fluorescite® have been studied in 2272 patients (from 16 international centers in total) who underwent pCLE in the gastrointestinal tract. No serious adverse events were reported. Mild adverse events occurred in just 1.4% of individuals, including nausea/vomiting, transient hypotension without shock, injection site erythema, diffuse rash, and mild epigastric pain (37). In our group we did not record any side effects after the application of the contrast agent. Another relative disadvantage can be the higher purchase price and operational costs. On the other hand, using pCLE during an endoscopy can lead to a decrease in endoscopic procedures and the amount of biopsies taken, potentially reducing the costs (13, 26).

As well as pCLE there are other experimental methods currently in development. De Groof et al (38) published a method of computer-aided detection of early BE neoplasia in 2018. This method also enables real-time detection and locates BE neoplasia on endoscopic images with high accuracy. However, more experience, data and further development of the algorithm for the video evaluation performed in this new technique are needed.

REFERENCES

- Desai TK, Krishnan K, Samala N et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012; 61: 970–976.
- Dolak W, Mesteri I, Asari R et al. A pilot study of the endomicroscopic assessment of tumor extension in Barrett's esophagus-associated neoplasia before endoscopic resection. *Endosc Int Open* 2015; 3: E19–E28.
- Weusten B, Bisschops R, Coron E et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191–198.
- Schölvinck DW, van der Meulen K, Bergman JJGHM et al. Detection of lesions in dysplastic Barrett's esophagus by community and expert endoscopists. *Endoscopy* 2017; 49: 113–120.

A possible limitation of our study is the low number of patients investigated. However, the aim of this pilot study has been to gain experience with pCLE in esophageal diseases and obtain characteristic pCLE figures for future studies.

Conclusion

Endoscopic detection of neoplasia in BE (especially in long segments) is challenging and advisable in managing surveillance in expert centers for BE.

We studied and established basic pCLE figures for esophageal diseases during a standard cap-assisted endoscopic procedure. It seems to be a possible new technique in BE surveillance and early neoplastic lesion detection. However, more studies and data on larger numbers of patients are needed.

Ethical standard statement

All procedures which followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Informed consent

Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Grants or financial support

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705, Sup 16/19) and by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NU20-03-00126.

5. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 394–398.
6. Naini BV, Souza RF, Odze RD Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: e45–e66.
7. Wallace M, Lauwers GY, Chen Y et al. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2011; 43: 882–891.
8. Gaddam S, Mathur SC, Singh M et al. Novel probe-based confocal laser endomicroscopy criteria and interobserver agreement for the detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1961–1969.
9. di Pietro M, Bertani H, O'Donovan M et al. Development and Validation of Confocal Endomicroscopy Diagnostic Criteria for Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00014.
10. Moravčík P, Hlavsa J, Kunovský L et al. Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnostics of Malignancy of the Gastrointestinal Tract. *Klin Onkol* 2017; 30: 258–263.
11. Fuks D, Pierangelo A, Validire P et al. Intraoperative confocal laser endomicroscopy for real-time in vivo tissue characterization during surgical procedures. *Surg Endosc* 2019; 33: 1544–1552.
12. Sharma P, Meining AR, Coron E et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 465–472.
13. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 211–221.
14. Shah T, Lippman R, Kohli D et al. Accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) compared to random biopsies during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Endosc Int Open* 2018; 6: E414–E420.
15. Kariv R, Plesec TP, Goldblum JR et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 653–658.
16. Caillol F, Godat S, Poizat F et al. Probe confocal laser endomicroscopy in the therapeutic endoscopic management of Barrett's dysplasia. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 295–301.
17. Siegel R, Naishadham D, Jemal A Cancer statistics, 2012 *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
18. Hur C, Miller M, Kong CY et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013; 119: 1149–1158.
19. Falk GW Barrett's Esophagus: Frequency and Prediction of Dysplasia and Cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 125–138.
20. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7933–7943.
21. Svoboda P, Dítě P, Klvaňa P et al. Risk factors and progression predictors of Barrett's esophagus to adenocarcinoma. *Vnitř Lék* 2014; 60: 467–473.
22. Pech O, Gossner L, Manner H et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy* 2007; 39: 588–593.
23. Kariyawasam VC, Bourke MJ, Hourigan LF et al. Circumferential location predicts the risk of high-grade dysplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 938–944.
24. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 200–207.
25. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V et al. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1430–1436.
26. Richardson C, Colavita P, Dunst C et al. Real-time diagnosis of Barrett's esophagus: a prospective, multicenter study comparing confocal laser endomicroscopy with conventional histology for the identification of intestinal metaplasia in new users. *Surg Endosc* 2019; 33: 1585–1591.
27. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7–42.
28. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277–2288.
29. Kroupa R, Konečný Š, Dolina J Current trends in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vnitř Lék* 2018; 64: 588–594.
30. Martínek J, Falt P, Gregar J et al. Guidelines of the Czech gastroenterological society -endoscopic treatment of Barrett's esophagus and early esophageal neoplasia. *Gastroent Hepatol* 2013; 67: 479–487.
31. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011; 253: 271–278.
32. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854.
33. Lin JL T1 esophageal cancer, request an endoscopic mucosal resection (EMR) for in-depth review. *J Thorac Dis* 2013; 5: 353–356.
34. Barbour AP, Jones M, Brown I et al. Risk stratification for early esophageal adenocarcinoma: analysis of lymphatic spread and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2494–2502.
35. Xiong YQ, Ma SJ, Zhou JH et al. A meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1102–1110.
36. Xiong YQ, Ma SJ, Hu HY et al. Comparison of narrow-band imaging and confocal laser endomicroscopy for the detection of neoplasia in Barrett's esophagus: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42: 31–39.
37. Wallace MB, Meining A, Canto MI et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 548–552.
38. Groof J de, van der Sommen F, van der Putten J et al. The Argos project: The development of a computer-aided detection system to improve detection of Barrett's neoplasia on white light endoscopy. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7: 538–547.

Srovnání různých přístupů k určení prevalence diabetu 2. typu v ČR

MUDr. Pavel Hroboň, M.S.¹, Magdalena Škodová², Petra Kučová², Jana Votápková²

¹Kabinet veřejného zdravotnictví 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

²Institut ekonomických studií, Fakulta sociálních věd, Univerzita Karlova v Praze

Prevalenci diabetu je v ČR možno sledovat z dat ÚZIS sestavených na základě hlášení poskytovatelů zdravotních služeb nebo z dat vykazovaných zdravotním pojišťovnám. Tato data obsahují jak diagnózu, tak léky vyzvednuté v lékárně. Zařazení pacienta k určité chronické nemoci na základě spotřeby léčiv umožňuje klasifikace PCG (Pharmacy-based Cost Groups), používaná v ČR od začátku roku 2018 ke zpřesnění přerozdělení vybraného pojistného mezi zdravotními pojišťovnami.

Článek porovnává výsledky určení prevalence diabetu na základě dat reportovaných ÚZIS a zdravotním pojišťovnám (diagnóza a spotřeba léčiv) a diskutuje současné a budoucí výhody i nevýhody jednotlivých přístupů. Vykazování diagnóz v ambulantní oblasti je považováno za nepřesné, na druhou stranu perorální antidiabetika nejsou v ČR zatím užívána všemi pravděpodobně indikovanými pacienty s diabetem 2. typu nebo alespoň ne v dostatečném množství.

Vhodný přístup k určení prevalence diabetu z dat reportovaných zdravotním pojišťovnám nabývá na významu v souvislosti se zřízením Národního diabetologického registru založeného právě na těchto datech a souvisejícím zastavením hlášení počtu ošetřených diabetiků pro ÚZIS.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, diagnóza, farmakoterapie, PCG klasifikace, prevalence.

Comparison of different approaches for estimation of prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic

Prevalence of type 2 diabetes in the Czech Republic can be estimated from data reported by health care providers either to the statistical office or to health insurers. The latter include both diagnosis and prescribed drugs. Patient classification to a certain chronic condition based on consumption of drugs (Pharmacy-based Cost Groups classification) has been used in the Czech Republic for the purpose of redistribution of collected funds among health insurers since the beginning of 2018. This article compares prevalence of diabetes estimated from statistical data and from data reported to health insurers, and discusses current and future advantages and disadvantages of all methodologies. Diagnoses reporting in outpatient care are considered to be inaccurate, on the other hand peroral antidiabetics do not seem to be prescribed to all indicated patients. The appropriate approach to prevalence estimation from data reported to health insurers is becoming even more important after the creation of National Diabetes Register based on insurance data and the related abatement of direct reporting to the statistical office.

Key words: diagnosis, PCG classification, pharmacotherapy, prevalence, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Diabetes mellitus představuje významnou zdravotní, sociální i ekonomickou zátěž pro současnou společnost (1). Nejvyšší zastoupení v populaci má diabetes mellitus 2. typu – dle International Diabetes Federation (dále IDF) pod něj spadá až 90 % případů (1). V posledních letech lze celosvětově zaznamenat růst výskytu diabetu 2. typu a do

budoucná se předpokládá jeho další nárůst. Tento jev lze vysvětlit růstem populace, jejím stárnutím a také změnami v životním stylu. Léčba onemocnění s sebou nese vysoké náklady (2), obzvláště vzhledem k jeho četným a závažným zdravotním komplikacím. Pro optimalizaci poskytované zdravotní péče, odhad potřeby kapacit i nákladů v ČR je nezbytné se zabývat otázkou prevalence diabetu 2. typu v ČR.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hroboň, M.S., hrobon@advanceinstitute.cz

Kabinet veřejného zdravotnictví 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e33–e37

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 30. 6. 2020

Zdrojů, ze kterých lze určit výskyt diabetu 2. typu na našem území, je v současnosti několik, jejich spolehlivost je však mnohdy diskutabilní. Sběrem dat o pacientech se zabývá Ústav zdravotnických informací a statistiky (dále ÚZIS) a činí tak formou dotazníků, které jsou každoročně zasílány všem poskytovatelům zdravotní péče. Návržnost dotazníků však není stoprocentní – v letech 2015–2017 činila 77–85 % (3). Data jsou tedy nekompletní a následné rozšíření na celou populaci může způsobit nepřesnosti ve výsledných hodnotách. Metodika sběru dat může být navíc zatížena dalšími nedostatky, např. dvojitým zařazením pacienta v případech vyšetření u dvou poskytovatelů.

Druhým zdrojem údajů o prevalenci jsou data zdravotních pojišťoven, na kterých je také založen Národní diabetologický registr (NDR), který byl zřízen v roce 2016 novelizací zákona č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování. Registr se v současnosti nachází ve výstavbě, v dalších fázích by mělo dojít k rozšíření údajů o výstupy laboratorních vyšetření, případně další klinická data (4).

Z dat zdravotních pojišťoven je možno identifikovat diabetika 2. typu pomocí vykázaných diagnóz nebo vykázané spotřeby antidiabetik (2). Použití jedné či druhé metodiky, popřípadě jejich kombinace, se však může zásadně lišit výsledným počtem určených pacientů, jak dále popisuje tento článek.

První přístup, jímž je určení pacienta na základě vykázané diagnózy (konkrétně pod kódem E11), ve své práci využila například Kocová (5) či Horák (6), který ve své studii popsal zejména nedostatky této metodiky. Systém vykazování diagnóz se liší v závislosti na typu poskytovatele, jímž může být praktický lékař, poskytovatel specializované ambulantní péče či lůžkové péče. V případě ambulantních specialistů a praktických lékařů je diagnóza vykazována spolu s provedeným výkonem, úhrada však závisí na výkonu, nikoliv na diagnóze. Správné vykazování diagnóz tak není dostatečně motivováno ani kontrolováno. Navíc, pokud dojde ke stanovení diagnózy diabetu v rámci vyšetření u jiného specialisty (např. kardiologa), může být pro pojišťovnu uvedena pouze hlavní diagnóza příslušná jeho specializaci. Na druhou stranu, v oblasti lůžkové péče dochází k úhradě právě na základě hlavní a vedlejší diagnózy. Uvedení diagnózy diabetu tak může pozitivně ovlivňovat výši úhrady. Jak bude ukázáno dále, ve vykazování diagnóz se může vyskytovat celá řada dalších nedostatků.

Druhý přístup k určení diabetiků je založen na množství spotřebovaných léčiv, které je rovněž možno určit z dat zdravotních pojišťoven. Tato metodika¹ byla využita v předešlých studiích (2, 9), které se zabývaly převážně nákladovostí tohoto onemocnění v ČR. Logika této metody je následovná: pacienti trpící diabetem 2. typu by dle současných doporučení měli až na výjimky užívat léčiva z anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupiny A10B – „Antidiabetika, kromě insulinů“ (7). Pokud tedy pacient užil v daném roce určité množství těchto léčiv, bude určen jako diabetik 2. typu. Spotřeba léčiv se mimo jiné od 1. 1. 2018 využívá pro zařazení pacientů do tzv. farmaceuticko-nákladových skupin (anglicky Pharmacy-based Cost Groups neboli PCG) a posléze k přerozdělování financí mezi zdravotní pojišťovny. Je nutno zdůraznit, že spotřeba léčiv

Tab. 1. Přehled výskytu diabetu mellitu 2. typu v ČR v roce 2015 podle jednotlivých metod identifikace (standardizováno)

Metoda	ÚZIS	Diagnóza E11	A10B s OD-TD ≥ 181	A10B s OD-TD > 0
Prevalence	7,46 %	8,23 %	3,54 %	5,73 %
Počet identifikovaných pacientů	786 586	868 523	374 934	606 086

Škodová (2018) (8), data Ministerstva zdravotnictví (2015), data VZP (2015), ÚZIS ČR (2018) (3)

se v datech zdravotní pojišťovny neobjeví na základě předepsání receptu, ale až při vyzvednutí léčiva v lékárně.

Obě metody, které lze využít pro identifikaci diabetiků z dat zdravotních pojišťoven, byly podrobně rozebrány a porovnány v diplomové práci Škodové (8), na jejíž závěry navazuje tento článek.

Data a metodika

Pro analýzu byla využita anonymizovaná data sesbíraná Ministerstvem zdravotnictví za období 2009–2015, která obsahují identifikátor pojištěnce, věk, pohlaví a dále množství spotřebovaných léčiv z ATC skupiny A10B. Data zahrnují údaje o pacientech všech zdravotních pojišťoven v ČR, vzorek tvoří celkem více než 10,5 milionu pojištěnců. Údaje o vykázaných diagnózách byly získány pouze za pojištěnce Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) za rok 2015. Ke vztažení výsledků z dat VZP na celou populaci ČR byla využita standardizace dle věkových kategorií. Pacienti určení na základě diagnózy byli identifikováni pod kódem E11, který odpovídá diabetu 2. typu, nehledě na další vykázané diagnózy.

Druhá metoda využívá léčiva typická pro diabetes 2. typu, jimiž jsou perorální antidiabetika (ATC skupina A10B). Při nedosažení cílových hodnot glykemie lze farmakoterapii kombinovat s inzulinem, antidiabetika jsou však nadále součástí léčby s výjimkou pacientů s pokročilou renální insuficiencí (7). Určení diabetika je založeno na předpokladu, že pacient za rok spotřebuje určité množství těchto léčiv. Hranici pro zařazení pacienta lze stanovit dle potřeby, obvykle je ve studiích využita hranice 181 obvyklých denních terapeutických dávek (ODTD) (9), to jest polovina doporučeného ročního množství. Tato hranice se též využívá v současném systému pro přerozdělování pojistného. Pro účely této publikace jsme definovali pacienta jako diabetika i dle menšího množství spotřebovaných léčiv ze skupiny A10B.

Výsledky

Vykázaná diagnóza

V první části analýzy byli identifikováni pacienti, u kterých byl vykázan kód diagnózy E11 v roce 2015. Výsledný počet pacientů žijících k 31. 12. 2015 s touto diagnózou byl celkem 556 170 z řad VZP pojištěnců. Po věkově standardizovaném přepočtu na celou populaci ČR jde o 868 523 pacientů, což odpovídá prevalenci 8,2 %. Co se týče věkové struktury, u žen se diabetes objevuje ve vyšší míře o něco později než u mužů, u obou pohlaví se však nejvyšší absolutní počet diabetiků vyskytuje kolem 70. roku života. V pozdějších letech

1. Metodika určení počtu diabetiků na základě spotřeby léčiv byl sestavena v rámci projektu TAČR OMEGA TD03000209 s názvem Diabetes Mellitus 2. typu v České republice – analýza nákladů spojených s onemocněním a modelace jejich budoucího vývoje. Tato metodika byla certifikována Ministerstvem zdravotnictví ČR dne 3. srpna 2018 Osvědčením č. 2/2018/VLP MZČR o uznání uplatněné metodiky jako výsledku výzkumu, experimentálního vývoje a inovací.

je jednoznačně více diabetiček, což však lze vysvětlit obecně vyšším počtem žen, které se dožívají vyššího věku.

Graf 1 ilustruje prevalenci pacientů s diabetem v jednotlivých skupinách dle věku a pohlaví. Z grafu je patrné, že podíl diabetiků je u mužů vyšší ve všech věkových kategoriích až do 80 let, následně se výskyt u obou pohlaví vyrovnává. U starších věkových skupin (tzn. 70 let a výše) dosahuje podíl diabetiků až 30 %.

Vykázaná spotřeba léčiv

Pro určení diabetika dle množství spotřebovaných léčiv lze použít různé množstevní hranice této spotřeby. V původní práci (8) autorka došla k závěru, že věková struktura pacientů zůstává přibližně neměnná za použití různých množstevních hranic, mění se především výsledný počet identifikovaných diabetiků. Dále bude podrobněji rozebrán pouze přístup, při němž byl zařazen každý pacient, u kterého bylo nalezeno jakékoliv nenulové množství léčiv, tedy každý, kdo si v roce 2015 v lékárně vyzvedl či nechal vyzvednout alespoň jedno balení antidiabetik ze skupiny A10B na recept hrazený z veřejného zdravotního pojištění.

Takových pojištěnců bylo celkem nalezeno 606 086, což vzhledem k populaci ČR odpovídá prevalenci 5,7 %. Věková struktura pacientů je velmi podobná jako v případě pacientů identifikovaných pomocí vykázané diagnózy.

Další zajímavé výsledky vycházejí z podrobnější analýzy diabetiků v souvislosti s jejich spotřebou léčiv. Roční užívání obvyklého doporučeného množství odpovídá 365 ODTD. Na grafu 2 jsou zobrazeny počty pacientů spadající do jednotlivých skupin dle množství spotřebovaných perorálních antidiabetik v roce 2015. Nejvíce pacientů spadá do skupiny se spotřebou nižší než 182 ODTD (9). Do této skupiny se mohou řadit pacienti s nízkými dávkami z důvodu omezené tolerance léčiv, pacienti začínající s farmakoterapií v roce 2015, ale též případy s neadekvátním množstvím předepsaných nebo vyzvednutých léčiv. Z grafu lze pozorovat též případy nestandardně vysoké spotřeby léčiv.

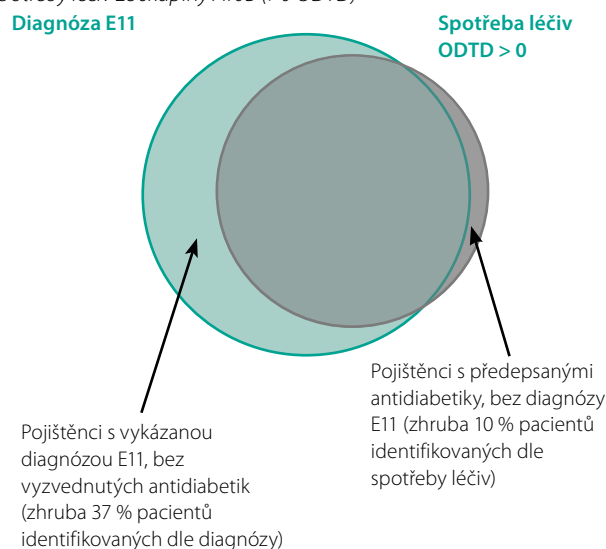
Porovnání metod určení

V poslední fázi analýzy byly propojeny oba přístupy. Lze tak ukázat skupinu pojištěnců, u kterých došlo v roce 2015 jak k vykázaní diagnózy E11, tak ke spotřebě léčiv z ATC skupiny A10B. Na druhou stranu se dají tímto způsobem oddělit skupiny pacientů, identifikovaných pouze na základě jedné z metod.

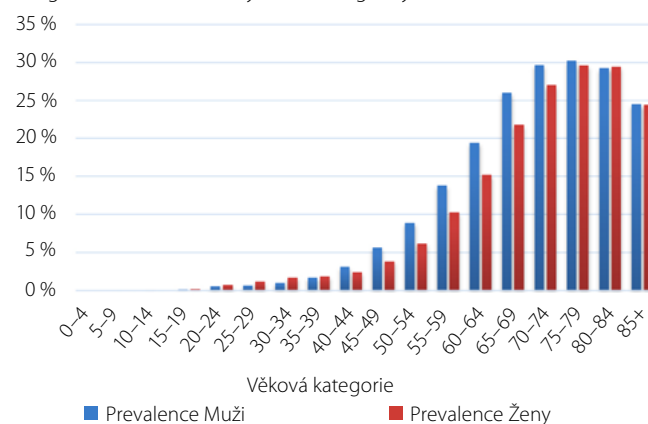
Výsledky lze jednoduše ukázat na diagramu (schéma 1). Analýza ukazuje, že až u 37 % pacientů s diagnózou E11 nebyla v roce 2015 v lékárnách vyzvednuta žádná perorální antidiabetika. Malá část takových pacientů může zahrnovat jedince s kontraindikací těchto léčiv (zejména v případě selhání ledvin). Významnější je skupina diabetiků 2. typu léčených bez farmakoterapie, tedy pouze dietou. Podíl pacientů léčených pouze dietou byl v roce 2017 dle dat ÚZIS přibližně 15 % (3), v průběhu času tento podíl v souladu s postupy doporučenými Českou diabetologickou společností klesá (7). U ostatních pacientů je pravděpodobným vysvětlením nevyzvednutí předepsaných léčiv nebo chybné vykázaní diagnózy, například u pacientů, u kterých bylo vysloveno podezření na diabetes 2. typu, následně ale diagnóza nebyla potvrzena.

Na druhou stranu se vyskytuje i početná skupina pacientů, u nichž nedošlo k vykázaní diagnózy E11, ačkoliv si vyzvedli antidiabetika v lékárně (zhruba 10 % pacientů určených dle léčiv). U těchto pacientů může jít o prediabetes s předpisem antidiabetik, či o chybně vykázanou diagnózu, například opomenutí výkazu lékařem, který uvede jinou hlavní diagnózu.

Schéma 1. Srovnání počtu identifikovaných pacientů dle diagnózy E11 a spotřeby léčiv ze skupiny A10B (>0 ODTD)

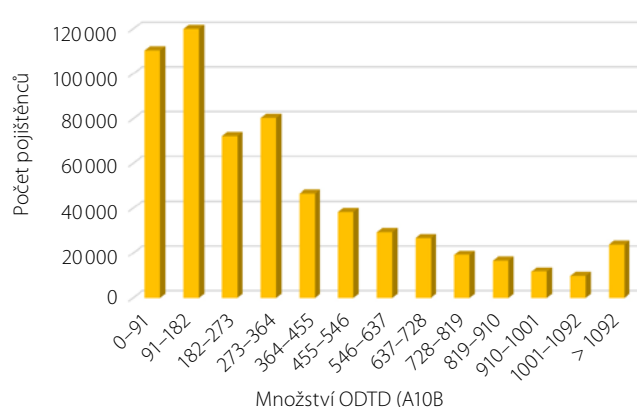


Graf 1. Prevalence pacientů s diabetem mellitem 2. typu dle věkových kategorií, identifikace dle vykázané diagnózy



Zdroj: Škodová (2018) (8), data VZP (2015)

Graf 2. Počet pojištěnců podle množství předepsaných ODTD v roce 2015



Zdroj: data Ministerstva zdravotnictví ČR (2015)

Diskuze

Prezentované výsledky ukazují, že neexistuje postup, dle kterého lze ze současně dostupných dat jednoznačně určit skutečný počet diabetiků 2. typu v ČR. Ačkoliv věková struktura diabetiků je při použití různých metod přibližně stejná, výsledný počet určených diabetiků se liší. Tabulka 1 ukazuje souhrnné výsledky jednotlivých metod vztažené k celé populaci ČR.

Nejblíže jsou si výsledky dle vykázané diagnózy E11 a ÚZIS, pravděpodobně z důvodu sběru dat poskytovateli pro ÚZIS rovněž na základě této diagnózy. U metody vykázaných léčiv je i v případě nejméně restriktivního přístupu počet pacientů významně nižší v porovnání s výstupem ostatních metod.

Liší se též vývoj počtu diabetiků – srovnání metody vykázaných léčiv a dat ÚZIS v letech 2009–2015 je ilustrováno v grafu (Graf 3). Zatímco spotřeba léčiv ukazuje na dlouhodobý růst populace diabetiků, dle ÚZIS lze od roku 2013 pozorovat spíše konstantní vývoj či dokonce nepatrný pokles (2). Rostoucí výskyt diabetu dle spotřeby léčiv lze však přisuzovat nejen růstu počtu diabetiků, ale i postupnému přizpůsobování se novým doporučením České diabetologické společnosti, která od roku 2009 radí zahájit farmakologickou léčbu perorálními antidiabetiky ihned po stanovení diagnózy diabetu 2. typu (7), oproti předešlým doporučením, kdy počáteční léčbu tvořila zejména dieta a úprava životního stylu pacienta (10).

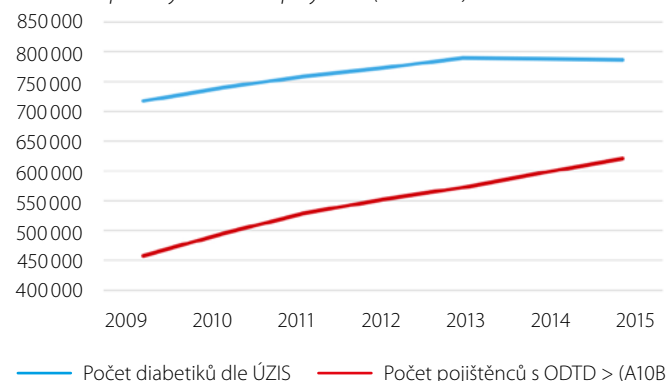
Naše výsledky také ukazují, že i přes tato doporučení existuje stále značné množství pacientů s vykázanou diagnózou E11, u kterých nedošlo k vyzvednutí žádných antidiabetik nebo jen malého množství, které neodpovídá obvyklým terapeutickým dávkám. Nízké dávky léčiv mohou mít důsledky nejen zdravotní, ale pro zdravotní pojišťovny též ekonomické. Od 1. 1. 2018 funguje v ČR nový systém pro přerozdělování vybraného pojistného mezi zdravotními pojišťovnami, který zohledňuje nákladná chronická onemocnění a snaží se tyto náklady pojišťovněm přiměřeně kompenzovat. Výše přerozdělených financí se odvíjí od počtu identifikovaných pacientů dané nemoci. Kritériem pro zařazení pacienta s diabetem 2. typu do příslušné PCG skupiny je právě spotřeba perorálních antidiabetik, konkrétně ve výši alespoň 181 ODTD. Při nízké spotřebě tedy nedojde k zařazení pacienta a náklady nejsou pojišťovně nijak vynahrazeny (9).

U vykázané diagnózy také dochází k odchýlkám, z nichž některé byly zmíněny již v úvodu. Navíc může být chyba též způsobena záměnou diabetu 2. typu (kód E11) s diabetem 1. typu (kód E10). Sledováním kombinace kódů E10 a E11 bylo nalezeno více než 120 tisíc pojištěnců VZP, u kterých byly vykázaný v průběhu jednoho roku obě diagnózy, ačkoliv se v zásadě vylučují. Stejně tak bylo nalezeno 36 tisíc pacientů s diagnózou E10 bez jakýchkoliv vykázaných léčiv ze skupiny A10, ačkoliv do této skupiny patří i inzulin, který je pro léčbu diabetu 1. typu nezbytný. Z toho lze předpokládat, že u některých pacientů šlo ve skutečnosti o diabetes 2. typu, u kterého není inzulin nutnou součástí

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th Edition. International Diabetes Federation 2017. (cit. 2019-05-13). Dostupné z WWW: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Votápková J, Hroboň P, Kučová P. Pacienti s diabetem mellitem 2. typu v ČR – prevalence stanovená na základě spotřeby léčiv a náklady na tyto pacienty. *Ekonomie ve zdravotnictví* 2017; 3. ročník: 7–13. ISSN 2464-6164.
3. ÚZIS ČR. ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2017. Národní zdravotnický informační systém (NZIS)

Graf 3. Srovnání vývoje absolutního počtu diabetiků v letech 2009–2015 dle ÚZIS a spotřeby léčiv ze skupiny A10B (>0 ODTD)



Zdroj: data ÚZIS ČR 2018 (3), data Ministerstva zdravotnictví 2009–2015

léčby. Záměnu diagnóz lze částečně vysvětlit i změnou klasifikace typů diabetu, kdy do roku 2014 byl pod kódy E10 a E11 označován diabetes závislý a nezávislý na insulinu, v tomto pořadí. Poté došlo ke změně názvů diagnóz na diabetes 1. a 2. typu, ve stejném pořadí (11). Nadále tak může docházet k chybnému zařazení pacienta s 2. typem diabetu, který užívá inzulin, do skupiny E10.

Každá z použitých metod tedy naráží na určitá úskalí a ve výsledku nelze v současnosti přesně určit, kolik pacientů s diabetem 2. typu se v ČR skutečně nachází. Do budoucna se však předpokládá zpřesnění metody dle spotřebovaných léčiv, neboť podíl pacientů léčených antidiabetiky v posledních letech stoupá (3).

Závěr

Předkládaná studie ukazuje, že ačkoliv sociální i ekonomický význam diabetu v dnešní době stále roste, prozatím neexistuje jednoznačně spolehlivá metoda, která by přesně vyčíslila prevalence tohoto onemocnění v ČR. Můžeme tak pouze odhadovat předpokládaný počet diabetiků na základě několika dostupných metod. Mimo data dostupná z šetření ÚZIS existují dvě další užitečné metody, jimiž lze určit počet i věkovou strukturu diabetiků v ČR za použití dat zdravotních pojišťoven. Každá z uvedených metodik má však svá omezení, která též ukazují na problémy v současném vykazování diagnóz, v předepisování léčiv či ve spolupráci pacientů. Tato omezení jsou relevantní i pro interpretaci dat Národního diabetologického registru, minimálně do doby, než se podaří data v registru pocházející od zdravotních pojišťoven propojit s výsledky laboratorních vyšetření u pacientů s vykázanou příslušnou diagnózou nebo spotřebou příslušných léčiv.

*Tento článek byl vypracován v rámci grantového projektu
Technologické agentury ČR č. TD03000209*

5. Kocová M. The Population of Diabetics in the Czech Republic from Demographic Point of View. In: Actual demographic research of young demographers (not only) in Europe (p. 7472). Praha 2015, Česká republika
6. Horák P. Farmakoekonomika léčby diabetu - Trendy u nás. Vnitr Lek 2009; 55(4), 331–340.
7. Škrha J, Pelikánová T, Kvapil M. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. DMEV 2017; 20(3), 142–150.
8. Škodová M. Analýza nákladů veřejného zdravotního pojištění na pacienty s diabetem mellitem 2. typu v ČR. Praha, 2018. 56 s. Bakalářská práce (Bc.) Univerzita Karlova, Fakulta sociálních věd, Institut ekonomických studií. Vedoucí diplomové práce MUDr. Pavel Hroboň, M.S.

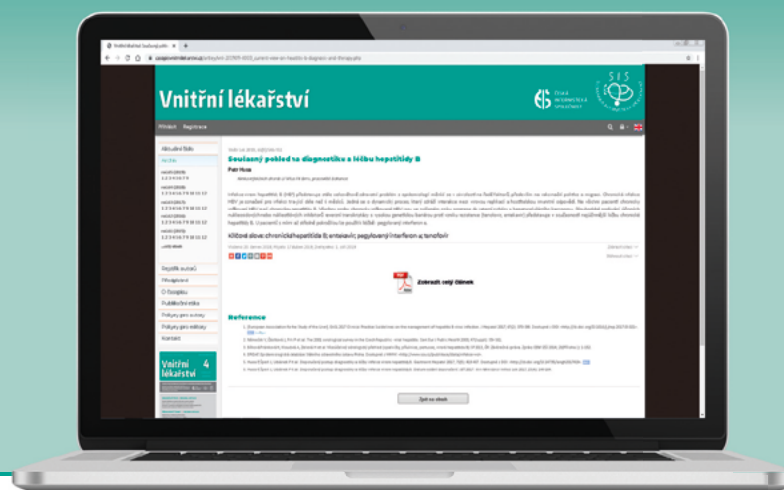
9. Kučová P, Votápková J. Type 2 Diabetes Mellitus in the Czech Republic: Prevalence and Association with Individual Costs. IES Occasional Paper 01/2017, IES FSV. Karlova Univerzita.
10. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. DMEV 2007; 10(4), 191–98.
11. ÚZIS ČR. MKN-10 Seznam zrušených kódů, nově zavedených kódů a upravených názvů diagnóz k 1. 4. 2014. ÚZIS ČR 2014. (cit. 2018-04-20). Dostupné z WWW: <http://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/mkn>

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › kompletní **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



Náhodne zistený feochromocytóm u 33-ročného pacienta s Lynchovým syndrómom

Emília Mojtová¹, Jana Hanajíková², Olívia Hamidová³, Gabriel Bognár⁴, Daniel Dyttert⁵,
Marianna Grigerová¹, Štefan Kečkéš⁶, Ján Podoba¹

¹Klinika endokrinológie LF SZU a OUSA, Bratislava

²II. rádiologická klinika LF UK a OUSA, Bratislava

³Klinika lekárskej genetiky, OUSA Bratislava

⁴Ústav patológie LF SZU a OUSA, Bratislava

⁵Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OUSA, Bratislava

⁶Oddelenie imunodiagnostiky OUSA a Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

Fechochromocytóm je katecholamíny produkujúci neuroendokrinný nádor vychádzajúci z chromafinných buniek drene nadobličky. Záchyt týchto nádorov je mimoriadne dôležitý, pretože sú spojené s vysokou kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou. Vďaka pokrokom v molekulárnej genetike sa vie, že až 35 % feochromocytómov je podmienených geneticky. Lynchov syndróm (hereditárny nepolypózny karcinóm kolorekta – HNPCC) patrí medzi autozomálne dominantné dedičné ochorenia, pričom nositelia patogénnych variantov majú predispozíciu na vznik kolorektálneho karcinómu alebo ďalších extrakolonických nádorov (adenokarcinómy endometria, žalúdka, karcinómy vaječníkov, močového traktu, tenkého čreva, nádory mozgu a kože). V zahraničných periodikách pribúdajú kazuistiky súbežného výskytu pacientov s HNPCC a neuroendokrinnými nádormi včítane feochromocytómu, predostierajúce otázku, či by tento typ nádoru mohol predstavovať ďalší extrakolonický prejav Lynchovho syndrómu.

Kľúčové slová: feochromocytóm, Lynchov syndróm, extrakolonický prejav.

An incidental finding of pheochromocytoma in a 33-year-old patient with Lynch syndrome

Pheochromocytoma is a catecholamine-producing neuroendocrine tumor arising from chromaffin cells of the adrenal medulla. The detection of these tumors is extremely important because they are associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Progress in molecular genetics has revealed that up to 35% of pheochromocytomas are inherited. Lynch syndrome (hereditary nonpolypous colorectal cancer – HNPCC) is an autosomal dominant genetic condition that is associated with a high risk of colorectal cancer or other extracolonic tumors (adenocarcinoma of endometrium, stomach, ovarian carcinoma, carcinoma of urinary tract, small intestine, brain tumors and skin cancer). Foreign medical journals are reporting an increasing number of cases on coexistence of HNPCC and neuroendocrine tumors, including pheochromocytoma. It increases the likelihood that this type of tumor could represent an additional extracolonic manifestation of Lynch syndrome.

Key words: pheochromocytoma, Lynch syndrome, extracolonic manifestation.

Úvod

Fechochromocytóm (FEO) je nádor vychádzajúci z chromafinných buniek drene nadobličky. Pokiaľ má tumor pôvod v chromafinnom tkanive sympatikových ganglií, nazýva sa paraganglióm. Sú to zried-

kavé nádory s incidenciou 2–6/1 000 000/rok/. Z epidemiologického hľadiska ich možno charakterizovať ako tumory, na ktoré sa „často myslí, avšak zriedka sa diagnostikujú“. Potvrzuje to aj fakt, že v pittevných nálezoch sa zisťujú v 0,05% prípadov, pričom samotný pa-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Emília Mojtová, emojtova@ousa.sk

Endokrinologická ambulancia, Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, Bratislava 812 50

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e38–e42

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 11. 12. 2019

tológ je často ich prvým diagnostikom v prípade úmrtia na niektorú z internistických emergencií. Maximálny záchyt ochorenia je medzi 40.–50. rokom života. V literatúre sú opísané aj prípady výskytu týchto nádorov u mladších pacientov, u ktorých sa väčšinou dokázala geneticky podmienená forma (1, 2).

Väčšina FEO je sporadických. Vďaka pokrokom v molekulárnej genetike sa vie, že až 35% FEO je podmienených geneticky. Približne 10 % vzniká v rámci známych genetických syndrómov. **Syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie typu 2 (MEN 2)** je spôsobený mutáciou (patogénnym variantom) **RET** protoonkogénu. Obojstranný feochromocytóm postihuje 50% nositeľov mutovaného génu, vzniká približne 10 rokov po diagnostikovaní medulárneho karcinómu štítnej žľazy, ktorý je u 98% nositeľov v poradí prvou neopláziou. **Von Hippelov – Lindauov syndróm** je asociovaný s patogénnym variantom **VHL** génu. VHL proteín reguluje hypoxiou indikovateľný faktor 2 α (HIF 2 α) a rôzne bunkové procesy, vrátane angiogenézy. Pri VHL syndróme 1 typu vznikajú mnohopočetné benigne a maligne nádory retiny, CNS, obličiek, endokrinného pankreasu, avšak bez FEO. Pacienti s VHL syndrómom typu 2 majú vždy FEO, najčastejšie v kombinácii s ďalšími nádormi. **Neurofibromatóza typu 1 (NF 1)** má bohatú a variabilnú manifestáciu ktorá zahŕňa FEO v spojení s nádormi pošiev periférnych nervov, medulárnym karcinómom štítnej žľazy, karcinoidom, tumormi prítisťných teliesok a chronickou myeloidnou leukémiou. **Carneyova triáda (komplex)** je tumorózny syndróm postihujúci aspoň 5 orgánov. Vyskytujú sa GIST žalúdka, pľúcne chordómy, paragangliómy, adrenálne adenómy, feochromocytómy a leiomyómy pažeráka. Etiológia Carneyovho komplexu nie je známa, zatiaľ sa neodhalil kandidátsky gén. **Carneyov–Stratakisov syndróm** je autozomálne dominantné dedičné ochorenie zahŕňajúce FEO, gastrointestinálne stromálne nádory (GIST) žalúdka a pľúcne chordómy. Je spôsobený mutáciou **SDH** génov kódujúcich podjednotky sukcinátdehydrogenázového komplexu (4, 5).

SDH komplex je proteín, ktorý sa podieľa na elektrónovom transporte v Krebsovom cykle a v mitochondriálnom dýchacom reťazci. Enzym sa skladá zo 4 podjednotiek (SDHA, SDHB, SDHC a SDHD), ktoré katalyzujú oxidáciu sukcinátu na fumarát. **SDHx** gény majú aj úlohu tumoróznych supresorov (5, 6).

Najvýznamnejšie sú patogénne varianty **SDHB** génu asociované s familiárnymi paragangliómami brušnej dutiny, malej panvy a hrudníka. Menej často sú spojené s feochromocytómom a paragangliómom parasimpatiku. Nádory majú agresívny klinický priebeh. Riziko malignity u nositeľov patogénneho variantu je veľké. U 20% nositeľov patogénnych variantov sa počas sledovania vyvinul malígny paraganglióm alebo feochromocytóm a u viac ako 50% pacientov s malígnym paragangliómom sa potvrdil patogénny variant **SDHB génu** (6, 7). Okrem nádorov chromafinného tkaniva sú patogénne varianty **SDHB** génov asociované aj s karcinómami obličiek, papilárnym karcinómom štítnej žľazy, neuroblastómom a GISTy, Carneyovým komplexom a Carneyov – Stratakisov syndrómom (7, 8).

Symptómy a objektívne príznaky FEO sú spôsobené účinkom vysokých koncentrácií cirkulujúcich katecholamínov. Najdôležitejším príznakom je sekundárna artériová hypertenzia, v polovici prípadov trvalá, v tretine paroxyzmálna. Zvyšok pacientov má normotenziu. Typická

labilita krvného tlaku je spôsobená charakterom sekrécie (kontinuálna, paroxyzmálna), konkrétnym typom secerovaného hormónu, prípadne sekréciou ďalších vazoaktívnych látok. Noradrenalin secerujúce tumory spôsobujú trvalú hypertenziu, kým tumory produkujúce adrenalin s kosekréciou noradrenalinu spôsobujú paroxyzmálnu hypertenziu. FEO produkujúce iba adrenalin sa môžu prejavovať naopak hypotenziou, alebo ortostatickými kolapsami na pozadí hypertenzie (1, 2, 9).

Výskyt nádorov hrubého čreva a konečníka (kolorekta) celosvetovo narastá a v krajinách strednej Európy predstavuje jednu z najčastejších malignít. Kolorektálne karcinómy sa vyskytujú v dvoch formách: sporadické a dedične podmienené, pričom väčšinu tvoria sporadické formy. Asi 5 – 10 % zo všetkých prípadov nádorov hrubého čreva a konečníka patrí k dedičným typom nádorov (10).

Lynchov syndróm (LS), známy aj ako hereditárny nepolypózny karcinóm kolorekta (HNPCC), predstavuje približne 3 % zo všetkých kolorektálnych karcinómov a je najčastejším zo syndrómov s dedičnou predispozíciou ku kolorektálnemu karcinómu (11).

Klinická diagnóza syndrómu sa stanovuje na základe interpretácie výsledkov molekulárno genetických vyšetrení. Diagnózu potvrdzuje prítomnosť mikrosatelitovej instability v tumore, strata expresie MMR génov („mismatch“ reparačný systém) stanovená imunohistochemickým vyšetrením (IHC) a identifikácia zárodočnej mutácie (patogénneho variantu) v niektorom z MMR génov sekvenovaním. LS je spôsobený patogénnymi germinatívnymi variantami v génoch „mismatch“ reparačného systému (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MLH3, MSH3), ktorý sa zúčastňuje na oprave chybné zaradených báz, tzv. „mismatchov“. Najčastejšie postihnutými génmi sú **MLH1** (41 %), **MSH2** (40 %), **MSH6** (12 %) a minoritne **PMS2** (7 %). Nositelia týchto patogénnych variantov majú zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu a tiež ďalších nádorov (endometria, ovárií, žalúdka, hepato- biliárneho traktu, tenkého čreva, pankreasu, karcinómu obličkovej panvičky, mozgu a kože) (10, 11).

V zahraničných periodikách pribúdajú kazistiky so súbežným výskytom HNPCC a neuroendokrinných nádorov vrátane feochromocytómu, čo zvyšuje pravdepodobnosť, že tento typ nádoru by mohol predstavovať jeho ďalší extrakolonický prejav (12, 13). Zároveň pribúdajú aj kazistiky súčasného výskytu adrenokortikálneho karcinómu (ACC) u pacientov s Lynchovým syndrómom. Spájajú sa so zárodočnou mutáciou (patogénnym variantom) MSH6 i MSH2 génu (14, 15). Podľa Kauura bol ACC hlásený až u 3.2 % pacientov s LS (14).

Vlastný prípad

33ročný pacient bol pôvodne vyšetrený pre enterorágiu chirurgom v rájonnej chirurgickej ambulancii. Palpačne na dosah prsta bol zachytený laločnatý tumorózny útvar rekta. Z endoskopickej excízie bol histologicky potvrdený stredne diferencovaný invazívny tubulo-papilárny adenokarcinóm Gr II. V rámci stagingu novozisteného nádorového ochorenia sa realizovala počítačová tomografia (CT) brušnej dutiny, ktorá okrem tumoru rekta s akcentovanou lokálnou lymfadenopatiou zobrazila aj hypervaskularizovanú tumoróznu expanziu pravej nadobličky veľkosti 32 mm. Rádiológ nález hodnotil ako pravdepodobnú metastázu klinicky známeho onkologického ochorenia (pracovný klinický staging ochorenia bol T3N1M1). V pravej nadobličke bolo prítomné oválne ložisko

Obr. 1. CT nález nízko sediaceho semicirkulárneho tumoru rekta, bez propagácie cez serózný kryt u nášho pacienta (Materiál II. Rádiologickej kliniky LF UK a OÚSA)



rozmerov 32x28mm, natívnej denzity do 25 HU, s nehomogénnym postkontrastným vysycovaním –suspektná metastáza (Obr. 1, 2).

Pacienta chirurg odoslal na vyššie pracovisko za účelom zváženia neoadjuvanej liečby. Realizované bolo onkologické konziliárne vyšetrenie v Onkologickom ústave sv. Alžbety (OUSA), odporučená predoperačná rádioterapia + konkomitantne podávaná chemoterapia (kapecitabín). Počas hospitalizácie na Klinike radiačnej onkológie bol pacient odoslaný na endokrinologické vyšetrenie v zmysle medzinárodných odporúčaní diagnostiky adrenálnych incidentalómov.

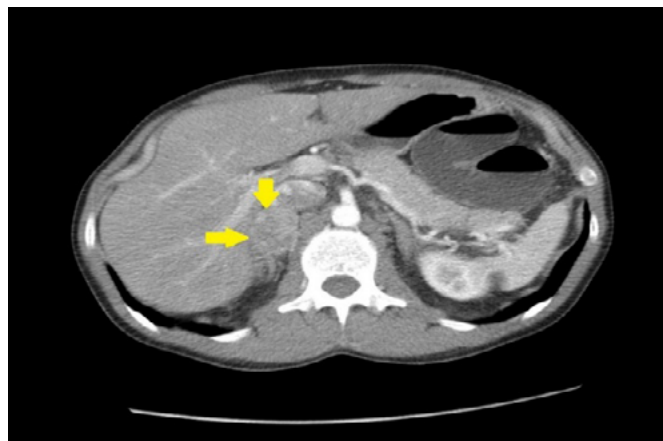
Základné anamnestické údaje neodhalili nič podozrivé, pacient doteraz nebol na nič liečený, krvný tlak mával v norme, ale bol merný veľmi sporadicky, rodinná anamnéza bez pozoruhodností, užíval **xelodu, algifen, hylak, espumisan a loperamid**. Udával problém s početnými hnačkovitými stolicami (4x až 6x denne) a občasné záchvaty búchania srdca, ktoré pripisoval veľkému strachu o svoju budúcnosť. V klinickom obraze dominoval sklon k tachykardii, tremor, potenie a strach. Doplnilo sa rádiologické konziliárne vyšetrenie prinesenej CT dokumentácie, so záverom hypervaskularizovanej tumoróznej expanzie pravej nadobličky s prítomnou centrálnou nekrózou, v diferenciálnej diagnostike prichádzal do úvahy primárny tumor (nie lipid-rich adenóm, a ani myelolipóm) alebo metastáza známeho ochorenia.

Pacientova telesná hmotnosť pri vyšetrení bola 50 kg, telesná výška 162 cm, tlak krvi 140/85mmHg, srdcová frekvencia 89/min.

V rámci endokrinologického testovania hormonálnej aktivity incidentalómu pravej nadobličky sa realizovali nasledovné vyšetrenia:

■ SODÍK(*) [mmol/l]	139,0	136,0–145,0
■ DRASLÍK(*) [mmol/l]	4,82	3,30–5,20
■ ALDOSTERON [ng/dL]	6,5	3,7–43,2
■ RENIN PRIAMY [mIU/L]	89,9	5,3–99,1, ARR 0,06
■ KORTIZOL(*) [nmol/l]	405	240–620
KORTIZOL 1 mg DXM 35nmol/l		
■ DHEAS [μmol/l]	4,6	0,96–11,5
■ P-F METANEF	426,10 ng/l	(norma do 90)
■ P-F N-METANEF	622,80 ng/l	(norma do 180)
■ P-adrenalin	284,0 ng/l	(norma do 84)
■ p-noradrenalin	1372,0 ng/l	(norma do 420)
■ P-dopamin	menej ako 30	

Obr. 2. CT nález feochromocytóm pravej nadobličky u nášho pacienta (Materiál II. Rádiologickej kliniky LF UK a OÚSA)



Vzhľadom na CT nález tumoru nadobličky s jednoznačným záchyтом zvýšenej hladiny adrenalínu, noradrenalínu a metanefrínov v sére sme u pacienta potvrdili prítomnosť FEO. Indikovali sme predoperačnú liečbu alfa-blokátorom, neskôr sme pre sklon k tachykardii pridali aj malú dávku beta-blokátora. Odporučili sme prvotne vykonať pravostrannú adrenalectómiu počas plánovanej laparotómie pred radikálnym odstránením tumoru rekta. Manipulácia s tumorom rekta s okolitými štruktúrami v brušnej dutine pri nepoznanom FEO by mohla vyvolať nečakané internistické akútne stavy a ohroziť život pacienta.

Počas veľkej brušnej operácie sa realizovala v prvom kroku adrenalectómia vpravo a následne resekcia rekta sec. Miles. Histologicky z nádoru nadobličky sa potvrdil feochromocytóm PASS score podľa „Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score“ podľa AJSP 2002 1 bod, hodnotený bol ako benígny feochromocytóm, z tumoru rekta sa potvrdil adenokarcinóm kolonického typu.

Vzhľadom na mladý vek a výskyt duplexnej malignity pacient absolvoval molekulárno-genetické vyšetrenie s cieľom objasnenia súvislostí onkologických ochorení s dedičnou predispozíciou. Metódou priameho sekvenovania DNA sa vyšetrili celé kódujúce sekvencie génov RET, VHL, SDHAF2, SDHB, SDHC a SDHD. Na základe údajov z medzinárodných databáz a predikčných softvérov v uvedených génoch nebola dokázaná prítomnosť patogénneho ani potenciálne patogénneho variantu (mutácie) asociovaného so zvýšeným rizikom vývoja feochromocytómu alebo paragangliómu. Z nádorového tkaniva rekta sa realizovalo vyšetrenie mikrosatelitovej instability (MSI), ktoré je vysoko senzitívnym testom v prípade podozrenia na prítomnosť hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu (HNPCC), ktorý je asociovaný s defektom v MMR génoch. Výsledok MSI testu bol pozitívny, DNA nádorového tkaniva vykazovala instabilitu v 4 z 5 mikrosatelitových markerov analyzovaných fluorescenčnou analýzou v porovnaní s DNA zdravého tkaniva. Imunohistochemickým vyšetrením realizovaným z tkaniva nádoru rekta bola preukázaná strata nukleárnej expresie MLH1 a PMS2 proteínu, pri súčasnej intaktnej nukleárnej pozitívite MSH2 a MSH6 proteínu. Pozitívita MSI testu ako aj nález straty nukleárnej expresie MLH1 a PMS2 v nádorových bunkách poukazovala na Lynchov syndróm. Následne bola vzorka periférnej krvi analyzovaná metódou priameho sekvenovania DNA, počas ktorého bola vyšetrená celá kódujúca sekvencia MLH1

Tab. 1. Charakteristiky vybraných tumorov nadobličiek v CT a MR obraze (prevzaté z Young F.W., 2007)

Premenná	Adrenokortikálny adenóm	Adreno-kortikálny karcinóm	Fechromocytóm	Metastáza
Veľkosť	Malé, obvykle priemer ≤ 3 cm	Veľké, obvykle priemer > 4 cm	Veľké, obvykle priemer > 3 cm	Variabilná, často < 3 cm
Tvar	Okrúhly/oválny, hladké okraje	Nepravideľný, nejasné okraje	Okrúhly/Oválny, jasné okraje	Oválny/nepravideľný, nejasné okraje
Textúra	Homogénna	Heterogénna, so zmiešanými denzitami	Heterogénna, s cystickými areálmi	Heterogénna, so zmiešanými denzitami
Lateralita	Väčšinou solitárna, jednostranná	Väčšinou solitárna, jednostranná	Väčšinou solitárna, jednostranná	Často bilaterálna
Natívna denzita pri CT	≤ 10 Hounsfieldove jednotky	> 10 Hounsfieldove jednotky (často > 25)	> 10 Hounsfieldove jednotky (často > 25)	> 10 Hounsfieldove jednotky (často > 25)
Vaskularizácia na kontrastnom CT	Nie veľmi vaskularizovaná	Obvykle vaskularizovaná	Obvykle vaskularizovaná	Obvykle vaskularizovaná
Rýchlosť washout kontrastnej látky	$\geq 50\%$ v 10. min	$< 50\%$ v 10. min	$< 50\%$ v 10. min	$< 50\%$ v 10. min
Vzhľad v MRI	Izointenzný vo vzťahu k pečeni v T2 vážení	Hyperintenzný vo vzťahu k pečeni v T2 vážení	Výrazne hyperintenzný vo vzťahu k pečeni v T2 vážení	Hyperintenzná vo vzťahu k pečeni v T2 vážení
Nekróza, hemorágia, kalcifikáty	Zriedkavo	Bežne	Hemorágie a cystické oblasti bežné	Ojedinele hemorágie a cystické oblasti
Rast	Obvykle stabilná, alebo veľmi pomalý nárast (< 1 cm/rok)	Obvykle rýchly (> 2 cm/rok)	Obvykle pomalý (0,5–1 cm/rok)	Rôzny, od pomalého po rýchly

génu. Uvedeným vyšetrením (aj opakovanou analýzou z nezávislej vzorky krvi) bola u pacienta potvrdená prítomnosť pravdepodobne patogénneho variantu c.35_46del (p. Asp12_Val16del), ktorý spôsobuje zmenu aminokyseliny v kodóne 12 s následným skrátením proteínu o 4 aminokyseliny. Uvedený variant nie je opísaný v dostupných databázach (*InSight a ClinVar*). Vzhľadom na charakter variantu (vedie ku skráteniu proteínu) a výsledkov IHC (strata expresie MLH1/PMS2) a MSI analýzy (MSI-H tumor) ide vysoko pravdepodobne o patogénny variant asociovaný so zvýšeným rizikom vzniku onkologických ochorení asociovaných s Lynchovým syndrómom. Pacientovi bola na základe výsledku vyšetrenia odporúčaná pravidelná dispenzarizácia zameraná na detekciu kolorektálnych aj extrakolonických tumorov asociovaných s Lynchovým syndrómom (pravidelné kolonoskopické kontroly, gastrofibroskopické kontroly, vyšetrenia USG brušnej dutiny so zameraním na žlčové cesty, obličky a močový mechúr, vyšetrenia moču, urologický skrining zameraný na detekciu karcinómu prostaty, dermatologické kontroly a neurologické vyšetrenie). Vzhľadom na prítomnosť nálezu pravdepodobne patogénneho variantu asociovaného s rizikom vzniku hereditárnych onkologických ochorení bolo odporúčané vyšetrenie konkrétneho variantu MLH1 génu aj u všetkých prvostupňových príbuzných (rodičia a sestra, následne ďalší príbuzní podľa výsledku).

Diskusia

Kazuistika poukazuje na dôležitosť hormonálneho prešetrenia každého novozisteného tumoru nadobličky. V niektorých prípadoch ani erudovaný rádiológ nemôže na základe zobrazovacieho vyšetrenia jednoznačne určiť dignitu tumoru. V prípade rádiologického nálezu onkologických pacientov je popisujúci lekár – rádiológ už ovplyvnený preexistujúcou klinickou informáciou o prítomnosti malignity. Feochromocytóm, podobne ako aj metastáza, majú v CT obraze podobné zobrazovacie charakteristiky, medzi ktoré patria: heterogénna textúra, oválny tvar, nehomogénna hustota, vysoké natívne hodnoty denzity CT (> 20 HU), oneskorený wash out ($< 50\%$ za 10 minút), zakrvácania a nekrózy (16). Rozdielnosť býva vo veľkosti, FEO býva zvyčajne väčšia a metastázy

častejšie obojstranné (Tab. 1). Práve pri menších rozmeroch FEO bývajú časté rádiologické pochybnosti.

Natívne denzity adenómov sú nízke z dôvodu vyššieho obsahu lipidov v cytoplazme, zatiaľ čo natívne denzity metastáz, adrenokortikálnych karcinómov a feochromocytómov sú vyššie, pretože výskyt lipidov v týchto léziách je zriedkavý. Natívna denzita ≤ 10 HU sa všeobecne považuje za hraničnú hodnotu medzi adrenálnymi adenómami a nádormi neadenómového typu. Približne 30% adenómov má však natívnu denzitu vyššiu ako 10 HU. V takýchto prípadoch nie je možné spoľahlivo odlišiť adenóm chudobný na lipidy (lipid poor adenoma) od feochromocytómu, adrenokortikálneho karcinómu alebo metastázy. Správna diagnóza je obzvlášť dôležitá u feochromocytómov a adrenokortikálnych karcinómov, pretože hormonálna aktivita alebo rýchle metastatické šírenie môžu viesť k významným komplikáciám a úmrtnosti. Multicentrická retrospektívna štúdia realizovaná na viacerých endokrinologických pracoviskách vrátane nášho pracoviska pod vedením MUDr. Čtvrtlíka, PhD. z roku 2019 sa zamerala na výskyt rádiologických špecifických znakov pre feochromocytómy. Na základe výsledkov štúdie sa vytvoril model výpočtu pravdepodobnosti feochromocytómu pomocou analýzy regresného modelu pomocou týchto prediktorov: maximálny priemer, tvar, prítomnosť centrálnej nekrózy a prítomnosť „kruhového znaku“. Model dosiahol vysokú citlivosť a špecifickosť identifikácie feochromocytómu 80% a 95% a spĺňal ich aj náš pacient (17).

Základom diagnostiky FEO je biochemický dôkaz zvýšenej koncentrácie metanefrínov (MNF), metylovaných degradačných produktov katecholamínov v plazme a ich zvýšeného odpadu v moči. Z ďalších markerov sa vyšetruje koncentrácia chromogranínu, ktorá je zvýšená u 91% pacientov. CT alebo MRI sú dostatočným vyšetrením pre detekciu tumoru. Ak je FEO menší ako 3 cm, súčasne má pacient menej ako 40 rokov a nemá pozitívnu rodinnú anamnézu FEO, nie sú potrebné ďalšie doplňujúce vyšetrenia v rámci diagnostiky. V nejasných prípadoch sa indikuje funkčné zobrazenie. 18 F-DOPA PET/CT je momentálne vyšetrením prvej voľby pri podozrení na FEO. Scintigrafia s MIBG si ponecháva svoju indikáciu pri rozhodovaní o stratégii liečby u pacientov

s metastatickým FEO, kde liečebné podávanie MIBG môže byť jednou z možností terapie (18).

Jedinou kauzálnou liečbou feochromocytómu je chirurgická liečba. U pacientov s dokázaným FEO treba hneď začať pre toto ochorenie špecifickú antihypertenzívnu liečbu, ktorej ťažiskom sú alfablokátory. Dávka sa postupne zvyšuje do dosiahnutia normotenzie alebo miernej hypertenzie. Pri nedostatočnom efekte, alebo pretrvávajúcej tachykardii sa pridávajú betablokátory. Ďalej možno pridať blokátory kalciových kanálov (amlodipín). V liečbe sa kladie dôraz na to, že sa vždy musí začať alfablokádou a nie betablokádou.

Chirurgická liečba je jedinou kuratívnu terapeutickou modalitou FEO. Dnes sa odporúča laparoskopická minimálne invazívna adrenalectómia. Laparoskopicky je možné operovať i pacientov s nádorom väčším ako 9 cm. Otvorená resekcia sa odporúča pre veľké alebo invazívne feochromocytómy, aby sa zabezpečila kompletnosť resekcie a prevencia ruptúry nádoru. Manažment FEO je multidisciplinárny, a mal by sa uskutočniť v centrách, kde má každý člen tímu dostatočné skúsenosti. Mimoriadne dôležitá je prítomnosť skúseného anesteziológa.

V zahraničnej literatúre sa uvádza potenciálne nová súvislosť Lynchovho syndrómu s FEO spôsobená mutáciou (patogénnym variantom) MSH6 génu (12,13). V našej kazuistike sa FEO vyskytol u pacienta s patogénnym variantom MLH1 génu. Imunohistochemické vyšetrenie MMR proteínov sme realizovali aj z tumorového tkaniva feochromocytómu, výsledkom však na rozdiel od nádorového tkaniva z tumoru rekta bola intaktná nukleárna expresia všetkých štyroch MMR proteínov (MLH1, MSH2, MSH6 aj PMS2). Uvedeným vyšetrením sa nám nepodarilo potvrdiť súvislosť feochromocytómu a Lynchovho syndrómu u nášho pacienta, môžeme zatiaľ iba konštatovať koinci-

denciu ochorení. V prípade nových poznatkov ohľadom kauzálnej súvislosti Lynchovho syndrómu a FEO by bolo prospešné dispenzarizáciu Lynchovho syndrómu doplniť o skrining na zachytenie včasných štádií FEO s možnosťou ich liečby a v prípade simultánneho výskytu, upraviť poradie operačných zákrokov. Zvýšený záchyt prípadov FEO u pacientov s Lynchovým syndrómom oproti bežnej populácii však môže byť spôsobený i zvýšeným využívaním zobrazovacích vyšetrení za účelom skriningu nosičov HNPCC (10, 11).

Záver

Fechochromocytóm sa môže prejavovať rôznymi klinickými príznakmi v dôsledku nepretržitého alebo paroxyzmálneho uvoľňovania katecholamínov. V niektorých prípadoch sa môžu vyskytnúť závažné kardiovaskulárne komplikácie, ako sú hypertenzná kríza, srdcový infarkt, srdcové zlyhanie ale aj šokový stav. Pretože mnoho z týchto komplikácií môže byť život ohrozujúcich, jedinou prevenciou je včasná diagnostika FEO a jeho správna liečba. Kazuistika poukazuje na dôležitosť hormonálneho prešetrenia každého incidentalómu nadobličky i u onkologických pacientov. Lynchov syndróm je najčastejším zo syndrómov s dedičnou predispozíciou ku kolorektálnemu karcinómu. Každý pacient s LS vyžaduje genetickú konzultáciu, genetické testovanie MMR génov, špeciálnu zdravotnú starostlivosť zameranú na skoré rozpoznanie s LS asociovaných malignít a celoživotnú dispenzarizáciu.

V zahraničnej literatúre pribúdajú kazuistiky vzájomného výskytu LS a feochromocytómu (12, 13), podobne aj LS a adrenokortikálneho karcinómu (14, 15). Nakoľko molekulárna medicína i genetika idú dopredu míľovými krokmi, v budúcnosti sa možno odhalia spojitosti medzi nimi.

LITERATÚRA

- Zelinka T, Widimský J. Pheochromocytoma – Why is its early diagnosis so important for patient? | Feochromocytom – Proč je jeho časná diagnóza pro pacienta důležitá? *Vnitř Lék.*, 2015; 61 (5) : 487–491.
- Pacák K, Lazúrová I. Endokrinní nádory nadledvin v současné klinické praxi. *Galen*; 2011: 240 s.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 2005; 34: 8812–8818.
- Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management and Treatment. *Curr Probl Cancer*, 2014; 38: 7–41.
- Jochmanova I, Wolf KI, King KS, et al. SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma penetrance and genotype-phenotype correlations. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017; 143: 1421–1435.
- Costa MHS, Ortiga-Carvalho TM, Violante AD, et al. Pheochromocytomas and paragangliomas: clinical and genetic approach. *Frontiers in Endocrinology*. 2015, 6: 1–9.
- Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
- Jochmanová I, Lazúrová I. Diagnostika a manažment metastatického feochromocytómu a paragangliómu. *Vnitř Lék*, 2017; 63(9): 580–588.
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99: 1915–1942.
- Závodná K, Vávrová L, Hamidová O. Diagnostika pacientov s Lynchovým syndrómom. *Onkológia*, 2017; 12(6): 414–420.
- Ilenčíková D, Bartošová Z, Babál P. Lynchov syndróm – novinky v diagnostike a liečbe. *Onkológia*, 2010; 5 (2): 70–77.
- Perrier RL, Van Galen P, Pasiaka JL, et al. An unusual tumor spectrum in Lynch syndrome caused by MSH6 mutation. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2010; 8: 17.
- Riff BP, Katona BW, Wilkerson M, et al. HNPCC-associated pheochromocytoma: expanding the tumor spectrum. *Pancreas* 2014; 44: 676–678.
- Kaur RJ, Pichurin PN, Hines JM. Adrenal Cortical Carcinoma Associated With Lynch Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Journal of the Endocrine Society*, 2019; 3(4): 784–790.
- Benjamin G. Challis, Narayanan Kandasamy, Andrew S. Powlson, et al. Familial Adrenocortical Carcinoma in Association With Lynch Syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2269–2272.
- Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *Clinical practice. The New England journal of medicine*, 2007; 356: 601–610.
- Čtvrtlík F, Tudos Z, Szász P, et al. Characteristic CT features of pheochromocytomas – probability model calculation tool based on a multicentric study. *Biomedical Papers*, 2019; 163 (3): 212–219.
- Balogova S, Talbot JN, Nataf V, et al. 18 F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013; 40: 943–966.

Transplantace jater jako potenciální kurativní metoda těžké hemofilie A: popis případu a literární přehled

Pavel Polák¹, Petr Smejkal^{1,2}, Gabriela Romanová¹, Jiřina Zavřelová^{1,2}, Radomíra Hrdličková³, Šárka Blahutová³, Libuše Husová^{4,5}, Marta Zvarová⁶, Miroslav Penka^{1,2}

¹Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice

²Katedra laboratorních metod LF MU Brno

³Krevní centrum FN Ostrava

⁴Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁶Oddělení klinické hematologie FN u sv. Anny Brno

Autoři popisují případ ortotopické transplantace jater pro cirhózu v důsledku chronické virové hepatitidy C u pacienta s těžkou hemofií A. Předoperační farmakokinetická studie s rekombinantním faktorem VIII (F VIII) potvrdila uspokojivé in vivo recovery 2,1 %. Perioperačně byl podán bolus F VIII v dávce 52 j/kg hmotnosti s dosažením požadované aktivity F VIII nad 100,0 %. Celkem bylo perioperačně podáno 30 000 j rekombinantního F VIII, 3 trombocytární koncentráty, 2 erytrocytární koncentráty, 5 transfuzních jednotek (TU) protivirově ošetřené plazmy, jedna TU čerstvě zmražené plazmy a 3 500 j antitrombinu. Perioperačně ani pooperačně nebyly zaznamenány krvácivé komplikace, substituce F VIII byla ukončena 3. pooperační den. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování 20. den po transplantaci.

Klíčová slova: hemofilie A, chronická virová hepatitida C, transplantace jater.

Liver transplantation as potential curative method in severe hemophilia A: case report and literature review

The authors present clinical case of orthotopic liver transplantation for cirrhosis due to chronic viral hepatitis C in a subject with severe hemophilia A. Preoperatively performed pharmacokinetic study with recombinant F VIII confirmed satisfactory in vivo recovery of 2.1 %. A bolus application of 52 units F VIII/kg body weight with target F VIII activity over 100.0 % was administered shortly before the transplantation started. Totally, 30 000 units of recombinant F VIII, 3 thrombocyte concentrates, 2 erythrocyte concentrates, 5 units of virally inactivated plasma, 1 unit of fresh frozen plasma and 3 500 antithrombin units were used. There were no perioperative or postoperative bleeding complications, F VIII substitution was stopped on postoperative day 3. The patient was discharged on twentieth postoperative day.

Key words: hemophilia A, chronic viral hepatitis C, liver transplantation.

Úvod

Hemofilie je jedno z nejlépe prozkoumaných vrozených onemocnění hemostázy. Podstatou hemofilie A je nedostatek koagulačního faktoru VIII (F VIII), zatímco u hemofilie B je nedostatek koagulačního faktoru IX (F IX).

Incidence hemofilie A se pohybuje kolem 1 případu na 5 000 narozených chlapců, incidence hemofilie B je výrazně vzácnější (1 případ na 30 000 narozených chlapců). Geny kódující syntézu jak F VIII, tak F IX jsou umístěny na chromozomu X, a proto se onemocnění projevuje téměř výhradně

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Polák, Ph.D., polak.pavel@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(5): e43–e47

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 17. 11. 2019

u mužů, zatímco ženy jsou zpravidla asymptomatické přenašečky onemocnění. Koagulační F VIII je syntetizován především endoteliálními buňkami jaterních sinusoid, oproti tomu je F IX tvořen přímo hepatocyty. Dle reziduální aktivity příslušného koagulačního faktoru se hemofilie dělí na lehkou (aktivita 5–40 %), středně těžkou (aktivita 1–5 %) a těžkou (aktivita ≤ 1 %). Mezi typické klinické projevy patří excesivní krvácení z pupečníku, krvácení po operačních zákrocích a nežídka i spontánní vznik hematomů ve svalech či krvácení do kloubů s dominantním postižením kloubů loketních, kolenních a hlezenních. Základem terapie je v současnosti cílená substituce deficitního koagulačního faktoru – a to buď preparátem plazmatickým (čili získaným koncentrací a purifikací z plazmy dárce) anebo preparátem rekombinantním syntetizovaným in vitro pomocí molekulárně-genetických manipulací. Plazmatické koncentráty F VIII a F IX jsou v klinickém použití od konce 70. let 20. století, kdy představovaly prakticky jedinou dostupnou a účinnou léčbu hemofilie; rekombinantní preparáty se začaly používat na přelomu tisíciletí (1). Zpřísnění kritérií pro výběr dárce krve a současně protivirové ošetření transfuzních přípravků a krevních derivátů byly do praxe uváděny postupně až od poloviny 80. let 20. století, a to v návaznosti na objevení viru hepatitidy B (1976), lidského viru imunitní nedostatečnosti (HIV – human immunodeficiency virus, 1983) a viru hepatitidy C (1989). V mezičase však již byly výše uvedenými viry iatrogeně infikovány desetitisíce hemofiliků celosvětově (přibližně 80–90 % všech exponovaných hemofiliků!), nežídka se jednalo o koinfekce v různých kombinacích a velmi často v chronické formě. Je dobře dokumentovaným faktem, že neléčená chronická virová hepatitida C způsobí během 15–30 let svého trvání cirhózu jater a v nezanedbatelném procentu i hepatocelulární karcinom; v případě koinfekce s HIV je progresse onemocnění rychlejší a celková prognóza výrazně horší. Léčba chronické virové hepatitidy C je dostupná od konce 80. let 20. století. Nejdříve byly zavedeny režimy založené na interferonu α , později i v kombinaci s ribavirinem – k dosažení setrvalé virologické odpovědi však došlo pouze ve 1/3 případů a léčba byla zatížena četnými vedlejšími účinky. V posledních letech jsou k dispozici zcela nová léčiva, tzv. přímo působící antivirotika (directly acting antiviral – DAA), která poskytují pacientům velmi vysokou pravděpodobnost vyléčení, a to při minimálních vedlejších účincích (2). Rozvinutá fibrotická přestavba jaterního parenchymu však může i navzdory vyléčení chronické virové hepatitidy C představovat ireverzibilní strukturální změny, které mohou být příčinou metabolické či vaskulární dekompenzace jaterní cirhózy. Jediným možným řešením tohoto stavu zůstává nadále pouze transplantace jater. Transplantace jater navíc představuje i možnost vyléčení hemofilie – přesněji řečeno možnost změny fenotypu z krvácivého na fenotyp s fyziologickou hemostázou (genetická terapie hemofilie A není stále přes všechny pokroky k dispozici).

Popis případu

Muž ve věku 46 let (narozen roku 1972) byl od raného dětství sledován pro těžkou formu hemofilie A. Opakovaná krvácení do loketních, kolenních a hlezenních kloubů byla již v dětství léčena podáváním plazmy, kryoglobulinu a později i plazmatického F VIII, tato léčba však nedokázala zabránit rozvoji pokročilé hemofilické artropatie ve zmíněných oblastech. V rámci snahy o zamezení dalšího kloubního poškození byla od roku 2012 zavedena tzv. terciární profylaxe rekombinantním faktorem VIII (Kogenate®) v dávce přibližně 17 j/kg hmotnosti 2x týdně. Navzdory této léčbě docházelo asi 1x měsíčně k dalšímu kloubnímu krvácení. U pacienta byla již v roce 1987 diagnostiko-

vána chronická virová hepatitida C (genotyp 1 b), navíc byly zjištěny celkové protilátky proti dřevňovému antigenu viru hepatitidy B (anti-HBc Ig) svědčící pro dříve prodělanou infekci. K léčbě chronické virové hepatitidy C kombinací interferonu α a ribavirinu bylo přistoupeno až za dalších 11 let (v roce 1998). Zahájení protivirové léčby bylo oddáleno pro reálnou obavu především z psychických komplikací – bratr probanda, rovněž trpící těžkou formou hemofilie A, spáchal během léčby chronické virové hepatitidy C interferonem a suicidium. U probanda nevedla terapie interferonem α v kombinaci s ribavirinem k dosažení setrvalé virologické odpovědi. Asi v roce 2013 – čili přibližně po 16 letech dokumentované chronické virové hepatitidy C – byla poprvé diagnostikována cirhóza jater. Na podzim roku 2016 byla proto indikována terapie přímo působícími antiviroty dasabuvirem a ombitasvirem s paritaprevirem potencovaným ritonavirem, díky níž bylo dosaženo vyléčení virové hepatitidy C. Cirhóza jater však vedla k dalším komplikacím – na jaře roku 2018 podstoupil pacient opakovanou ligaci jícnových varixů v návaznosti na hematemezu, navíc byla dokumentována splenomegalie (19,5 cm v podélné ose) a mírný deficit dalších koagulačních faktorů (F XI, F V, F VII, F X, antitrombin) – Tab. 1. V důsledku hypersplenismu byla přítomna trombocytopenie kolem $60,0 \times 10^9/l$ s možným podílem imunitní destrukce trombocytů (pozitivita protilátek proti trombocytům v testu MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen). Mikrocytóza a hypochromie erytrocytů byly projevem pravděpodobně chronických subklinických krevních ztrát do zažívacího traktu. Krevní skupina pacienta byla 0, Rh D negativní. Mezi další významné anamnestické faktory patřily arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, stav po krvácení ze žaludečního vředu v roce 2016 (v důsledku užívání nesteroidních antiflogistik). V minulosti byl dokumentován exantém po aplikaci čerstvě zmražené plazmy. Dlouhodobá terapie – s výjimkou již výše uvedené substituční terapie rekombinantním F VIII – spočívala v kombinaci inhibitoru protonové pumpy, carvedilolu, antidepresiva paroxetinu, perorálního preparátu železa a linagliptinu. Pacient kouřil 20 cigaret měsíčně, alkohol nepil vůbec. Vzhledem k rozvinutým komplikacím cirhózy jater byla indikována ortotopická transplantace jater a pacient byl zařazen na čekací listinu. V rámci předoperační přípravy byla počátkem října roku 2018 provedena farmakokinetická studie s rekombinantním F VIII, kdy byla po bolusové aplikaci 6000 j rekombinantního F VIII dokumentována uspokojivá hodnota recovery 2,1 % při bazální aktivitě F VIII probanda 0,8 % (podrobněji v Tab. 2 a diskuzi). Vhodný dárcovský orgán (ABO kompatibilní) byl získán dne 4. 1. 2019,

Tab. 1. Aktivita jednotlivých koagulačních faktorů v předtransplantačním období

koagulační faktor	aktivita	norma
F II	54 %	70–130 %
F V	49 %	60–140 %
F VII	49 %	60–130 %
F VIII	≤ 1 %	50–150 %
F IX	77 %	50–150 %
F X	47 %	70–130 %
F XI	42 %	65–135 %
F XII	90 %	60–140 %
F XIII	103 %	60–130 %
antitrombin	67 %	80–120 %
fibrinogen	2,1 g/l	1,8–4,2 g/l
von Willebrandův faktor (aktivita)	≥ 150 %	50–150 %

pacient byl urgentně přijat k operaci. Při přijetí do nemocnice měl pacient hyperstenický habitus (hmotnost 115,8 kg, výška 192,0 cm, body mass index BMI 31,4 kg/m²), gynekomastii, redukcí sekundárního ochlupení, břicho bez jednoznačných známek ascitu, bez hmatné hepatomegalie či splenomegalie, s ojedinělými petechiemi na bérkách v terénu chronické žilní nedostatečnosti. V rámci přípravy k velkému operačnímu výkonu, kdy je doporučeno udržovat hladinu F VIII nad 80–100 % a F XI nad 45 %, bylo podáno 7000 j rekombinantního faktoru VIII (Kovaltry®), 600 ml protivirově ošetřené plazmy (Octaplas®), 1500 j antitrombinu a trombocytární koncentráty. V odstupu dalších 7 hod. dosahovala aktivita F VIII 176 %, koncentrace antitrombinu 65 %, počet trombocytů 52 × 10⁹/l, koncentrace fibrinogenu 3,3 g/l, a postupně se zkracoval protrombinový čas PT-R 0,57 svědčící pro časný nástup funkce štěpu, nebyly přítomny známky excesivního krvácení. Perioperační vývoj laboratorních parametrů a podávanou substituční terapii souhrnně podává Tab. 3. Další postoperační průběh byl již z hematologického hlediska nekomplikovaný, substituční terapie rekombinantním F VIII probíhala v postupně se snižujících dávkách ještě do 7. 1. 2019, kdy mohla být při aktivitě F VIII 190 % a F XI 76,8 % definitivně bezpečně ukončena (při kontrole dne 8. 1. 2019 byla aktivita F VIII 150,3 % a dne 11. 1. pak 173,6 %). Substituce F XI již rovněž nebyla nutná – aktivita F XI se po transplantaci jater rychle normalizovala. Za hospitalizace byly celkem podány 3 trombocytární koncentráty, 2 erytrocytární koncentráty, 5 transfuzních jednotek (TU) protivirově ošetřené plazmy a jedna TU čerstvě zmražené plazmy (bez alergických projevů), 3500 j antitrombinu a 30000 j rekombinantního F VIII. Hospitalizace byla komplikována septickým stavem způsobeným *Staphylococcus epidermidis*, který se podařilo zvládnout antibiotickou léčbou. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování dne 25. 1. 2019 (20. den po transplantaci) s nastavenou imunosupresivní terapií kortikoidy, mykofenolátem-mofetilem, tacrolimem, s profylaktickou antiinfekční terapií co-trimoxazolem, valganciklovirem, lamivudinem a clotrimazolem a s další podpůrnou medikací na interní komorbidity, již bez nutnosti další substituce F VIII. Při kontrolním ambulantním vyšetření v odstupu 3 měsíců od transplantace měl pacient fyziologické parametry krevního obrazu, mírnou hyperbilirubinemii a normální aktivitu aminotransferáz, aktivita F

VIII se pohybovala mezi 39–47,1 %, pacient byl v klinicky dobrém stavu bez krvácivých komplikací. V září roku 2019 byly fyziologické parametry krevního obrazu a koagulogramu, aktivita F VIII 45,2 %, F IX 107,0 %, F XI 102,2 %, F XII 132,7 %, inhibitor F VIII nebyl přítomen. Pacient nadále zůstává ve specializované hepatologické i hematologické dispenzární péči.

Diskuze

Navzdory dosaženým pokrokům v prevenci přenosu infekčních agens krevními deriváty i v oblasti samotné terapie těchto nákaz, představují onemocnění jater způsobená chronickými virovými hepatitidami B a C nadále hlavní příčinu morbidit i mortality pacientů s hemofilií. Např. statistické údaje ve Spojených státech amerických uvádí v letech 1979–1998 celkem 4781 úmrtí pacientů s hemofilií A, přičemž v přímé souvislosti s nákazami HCV a HIV bylo 2254 úmrtí (3). Jelikož k rozvoji cirhózy jater dochází zpravidla až za několik desetiletí od nákazy virem/viry chronických hepatitid, lze v globálním měřítku očekávat reálný pokles počtu těchto závažných a život ohrožujících komplikací teprve v nadcházejících letech (1).

První úspěšnou transplantaci jater u jedince s hemofilií A publikoval Lewis et al v roce 1985 (4). Jejich práce se opírala o experimentální důkazy, že v játrech a slezině je syntetizován tzv. „antihemofilický faktor“, a o úspěšně prováděné ortotopické transplantace jater u psů počátkem 70. let 20. století (5–8). Teprve následně bylo prokázáno, že většina F VIII cirkulujícího v plazmě je secernována jaterními sinusoidálními endoteliálními buňkami a jen minoritně pochází z extrahepatálních zdrojů (monocytů, mezenchymálních stromálních buněk, endotelií kapilár sleziny, plic a ledvin) (8, 9). Secernovat F VIII dokáží i kmenové buňky krvetvorby, není však jasné, do jaké míry se reálně podílí na plazmatické koncentraci F VIII, ani zda by je bylo možno terapeuticky využít (10). Transplantace jater byla opakovaně a úspěšně použita i v léčbě jiných vrozených krvácivých stavů – např. u kongenitálního deficitu fibrinogenu, von Willebrandova faktoru, F IX či F XI (11–14). Samotná transplantace jater může sice vést ke změně fenotypu jedince (z fenotypu s krvácivými projevy na fenotyp s fyziologickou hemostázou), nicméně úspěch této náročné operace není

Tab. 2. Farmakokinetika rekombinantního F VIII

aktivita F VIII (po bolusové aplikaci 6 000 j, resp. 52 j/kg hmotnosti) jednofázovou metodou	15 min po aplikaci	3 hod. po aplikaci	24 hod. po aplikaci
chromogenní metodou	115 %	89 %	27 %
	115 %	98 %	25 %

Tab. 3. Vývoj laboratorních parametrů a substituce F VIII v perioperačním období

	5. 1. 2019 01:00 hod.	5. 1. 2019 01:30 hod.	5. 1. 2019 04:00 hod.	5. 1. 2019 10:00 hod.	5. 1. 2019 17:00 hod.	5. 1. 2019 23:00 hod.	6. 1. 2019 05:00 hod.	6. 1. 2019 11:00 hod.
aktivita F VIII (%)		175	139	137,5	176		168,9	
substituce rekombinantního faktoru VIII (j)	7000		3000	3000	2000	2000	2000	1000
aktivita F XI (%)				48,9			68,3	
protivirově ošetřená plazma (Octaplas®) v ml	600							
aPTT-R		1,2	1,2	< 1,2				
PT-R			1,4		0,6		0,7	
počet trombocytů (× 10 ⁹ /l)			78 × 10 ⁹ /l	80 × 10 ⁹ /l	52 × 10 ⁹ /l		59 × 10 ⁹ /l	
antitrombin (%)				83	65		75	
fibrinogen g/l			2,6		3,3		3,5	
substituce antitrombinu (j)	1500		2000					

nikdy předem zaručen. V literatuře je popsáno několik případů, kdy ani po jinak nekomplikované transplantaci jater nedošlo k setrvalému udržení hemostaticky fyziologických koncentrací F VIII. Pokles syntézy F VIII v endoteliálních sinusoidálních buňkách štěpu se přitom může projevit až v odstupu několika měsíců, a je proto důležité aktivitu F VIII opakovaně kontrolovat i v delším odstupu od operace. Jednou z možných příčin tohoto stavu je částečná migrace a kolonizace cév štěpu endoteliemi příjemce, které nejsou schopny adekvátní syntézy F VIII (mají hemofilický genotyp i fenotyp) (15). Obdobně byl popsán i případ nedostatečného vzestupu aktivity von Willebrandova faktoru po jaterní transplantaci a hemofilie B po transplantaci jater od jedince s nedagnostikovanou lehkou formou tohoto onemocnění (16). Hemostatickou aktivitu nově syntetizovaného F VIII po úspěšné transplantaci jater mohou též inhibovat protilátky se specificitou proti tomuto koagulačnímu proteinu (tzv. inhibitor). Tyto protilátky mohou být v séru pacienta přítomny již z předtransplantačního období, byly však popsány i případy jejich vzniku de novo až po transplantaci. Tito jedinci mají zpravidla fenotyp těžké hemofilie vyžadující alternativní bypasseovou terapii buď pomocí rekombinantního faktoru VIIa (NovoSeven®) anebo pomocí přípravku FEIBA®. Kazuisticky byla dokonce popsána katastrofická mikroangiopatie při vysokém titru inhibitoru po transplantaci jater (16, 17).

Je zajímavé, že krvácivý fenotyp se může lišit i u jedinců se stejnou tíží deficitu příslušného koagulačního faktoru. Uplatňují se zde mimo jiné vlivy věku, tělesné hmotnosti, fyzické zátěže, celkového stavu muskuloskeletálního systému a adherence k terapii, ale i typ genetické mutace, krevní skupina pacienta a aktivita von Willebrandova faktoru (u krevní skupiny 0 je jeho aktivita až o 25 % snížena) a jiné. Tak lze vysvětlit, proč vykazuje poločas F VIII velké interindividuální rozdíly mezi 6–25 hod. (18–20). Proto je pro adekvátní léčbu akutního krvácení a pro přípravu k operačnímu zákroku důležité provést individuální farmakokinetickou studii s podávaným substitučním preparátem. Přímý vzestup aktivity příslušného koagulačního faktoru (nejčastěji se jedná o F VIII a F IX) charakterizuje parametr zvaný in vivo recovery, zkráceně pouze recovery. Recovery se počítá jako rozdíl aktivity faktoru po aplikaci a aktivity před aplikací dělený podanou dávkou v jednotkách na jeden kilogram tělesné hmotnosti. Uspokojivá hodnota recovery představuje 2,0 % a více po aplikaci 1 jednotky F VIII na kilogram hmotnosti, čehož bylo dosaženo i v prezentovaném případě (20–23). V perioperační péči je z hlediska prevence krvácivých komplikací významné dosahovat adekvátních vrcholových koncentrací po bolusové aplikaci příslušného koagulačního faktoru (pro velké operace je doporučena aktivita F VIII nad 80–100 %). Současně je třeba věnovat náležitou pozornost i tzv. údolním koncentracím v době těsně před další dávkou (tzv. trough level, zkráceně through), neboť příliš nízká údolní aktivita daného koagulačního faktoru rovněž znamená zvýšené riziko krvácení. Aplikace koagulačního faktoru může být řešena bolusově nebo kontinuální infuzí. Japonští autoři sestavili protokol perioperačního managementu substituční terapie F VIII s cílem aktivity F VIII nad 120 % od počátku operace až do reperfuze jaterního štěpu. V letech 1996–2014 provedli transplantaci jater celkem u 6 osob s hemofilií A a u 4 jedinců s hemofilií B (medián věku 32 let), z nichž všichni měli chronickou virovou hepatitidu C a 8 z nich i koinfekci s HIV. Ve 3 případech byla nutná časná chirurgická revize dutiny břišní pro krvácení – frekvence této komplikace odpovídala dle autorů výskytu

u populace bez hemofilie. Pětileté přežití v této kohortě dosahovalo 60 % (23). Obdobné zkušenosti získané na relativně malém počtu pacientů jsou referovány i z jiných zemí. V jedné americké studii z let 2003–2010 bylo evidováno 7 hemofiliků po transplantaci jater, všichni s chronickou virovou hepatitidou C (během 3letého sledování 4 zemřeli) (24). V retrospektivní národní španělské studii bylo popsáno celkem 11 transplantací jater u hemofiliků v letech 1995–2008 (10x se jednalo o hemofilii A – z toho byli 4 jedinci současně infikováni HBV a 3 HIV; 1x se jednalo o hemofilii B). V časném pooperačním období zemřel 1 pacient na akutní rejekci štěpu, akutní krvácivé komplikace se nevyskytly, dlouhodobé přežití nebylo popsáno (14). Zhruba ve stejném časovém období bylo v King's College v Londýně uskutečněno celkem 13 transplantací jater u hemofiliků A, 4 transplantace u hemofiliků B a 1 transplantace u kongenitálního deficitu F X (všichni jedinci měli chronickou virovou hepatitidu C – 4 již ve stadiu hepatocelulárního karcinomu, 5 z nich mělo koinfekci s HIV, medián věku byl 52 let). Spontánní adekvátní hemostázy bylo u všech dosaženo mezi 3.–8. pooperačním dnem. Tříleté přežití v této kohortě bylo 68 % (výrazně nižší přežití bylo zaznamenáno u osob s koinfekcí HCV/HIV) (25). Další britská retrospektivní studie autorů z Birminghamu popisuje celkem 35 transplantací jater u hemofiliků A v letech 1990–2014, z nichž 30 mělo cirhózu jater na podkladě chronické virové hepatitidy C (12 z nich mělo i hepatocelulární karcinom) a 5 bylo současně infikovaných HIV. Medián věku v této kohortě byl 51 let. Pětileté přežití bylo 54 % (16). V transplantačním centru v Bonnu bylo do roku 2015 provedeno celkem 10 transplantací jater (9x u hemofilie A, 1x u hemofilie B; 8 jedinců mělo koinfekci HCV/HIV) s 8letým přežitím dosahujícím 70 %. Hemostaticky uspokojivé aktivity původně deficitních koagulačních faktorů bylo dosaženo v mediánu za 72 hod (26). Korejšťi autoři popsali zajímavou kazuistiku pomocné a pouze parciální transplantace jater u 37letého muže s hemofilií A na rozhraní středně těžké a těžké formy a s následnou setrvalou zvýšenou aktivitou F VIII nad 20 % (27). V českém písemnictví byl referován případ úspěšné transplantace jater u hemofilika naposledy Charvátém v roce 2007 (28). Z výše uvedených prací vyplývá, že transplantace jater je u pacientů s vrozenou poruchou hemostázy možná a při důsledném vedení a monitoraci substituční terapie i relativně bezpečná, přesto je však ve střednědobém až dlouhodobém horizontu zatížena nezanedbatelnou mortalitou z jiných než hematologických příčin. Na mortalitě pacientů se mimo jiné může podílet i rekurence chronické hepatitidy ve štěpu (1). V popsaném případě proběhla transplantace jater při pečlivě monitorované aktivitě především F VIII zcela bez krvácivých komplikací s možností časného ukončení substituční léčby po přihojení štěpu zajišťujícího fyziologickou proteosyntetickou funkci.

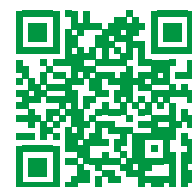
Závěr

Ortotopická transplantace jater představuje v současnosti jednu z možností fenotypického vyléčení hemofilie A, pokud je operace indikována pro jinou komorbiditu. Výkon je v horizontu několika let od operace zatížen nezanedbatelnou mortalitou z jiných než hematologických příčin, a proto představuje spíše ultimum refugium i navíc z hlediska řešení chronického jaterního onemocnění. S nadějami je sledován pokrok v oblasti genetických manipulací, díky němuž by snad bylo možno v budoucnu hemofilii zcela vyléčit.

LITERATURA

1. Matýšková M, Penka M. Hemofilie. Vnitř Lék 1991; 37: 397–403.
2. Maier KP. Hepatitis-Hepatitisfolgen. 6. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber 2010, 457 s.
3. Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, et al. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. Am J Hematol 2001; 66: 229–240.
4. Lewis JH, Bontempo FA, Spero JA, et al. Liver transplantation in a hemophiliac. N Engl J Med 1985; 312: 1189–1190.
5. Norman JC, Lambilliotte JP, Kojima Y, et al. Antihemophilic factor release by perfused liver and spleen: relationship to hemophilia. Science 1967; 158: 1060–1061.
6. Webster WP, Zukoski CF, Hutchin P, et al. Plasma factor VIII synthesis and control as revealed by canine organ transplantation. Am J Physiol 1971; 220: 1147–1154.
7. Stel HV, van der Kwast TH, Veerman EC. Detection of factor VIII/coagulant antigen in human liver tissue. Nature 1983; 303: 530–532.
8. Webster WP, Mandel SR, Reddick RL, et al. Orthotopic liver transplantation in canine hemophilia B. Am J Physiol 1974; 226: 496–500.
9. Kleeberger W, Rothamel T, Glockner S, et al. High frequency of epithelial chimerism in liver transplants demonstrated by microdissection and STR-analysis. Hepatology 2002; 35: 110–116.
10. Zanolini D, Merlin S, Feola M et al. Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. Haematologica 2015; 100: 881–892.
11. Groth CG, Ringdén O. Transplantation in relation to the treatment of inherited disease. XXXXXXXX XXXX; XXX: XXX–XXX.
12. Gupta E, Finn L, Johns G, et al. Correction of factor XI deficiency by liver transplantation. Blood Coagul Fibrinolysis 2015; 26: 961–963.
13. Gallastegui N, Kimble EL, Harrington TJ. Resolution of fibrinogen deficiency in a patient with congenital afibrinogenemia after liver transplantation. Haemophilia 2016; 22: e36–e79.
14. Alonso Madrigal C, Dobón Rebollo M, Laredo de la Torre V, et al. Trasplante hepático en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand tipo 3. Manejo perioperatorio y evolución posttrasplante. Rev Esp Enferm Dig 2018; 110: 522–526.
15. Suzuki Y, Kakisaka K, Matsumoto T, et al. Orthotopic liver transplantation for haemophilia A may not always lead to a phenotypic cure of haemophilia A: A case report. Haemophilia 2018; 24: e420–e422.
16. Murthy V, Murray D, Hebbali S, et al. Outcome of liver transplantation in patients with hereditary bleeding disorders: a single centre UK experience. Haemophilia 2016; 22: e139–e144.
17. Khakhar AK, Chan NG, Allan DS, et al. Catastrophic microangiopathy induced by high-titre factor VIII inhibitors after liver transplantation for haemophilia A with cirrhosis. Haemophilia 2005; 11: 623–628.
18. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19: e1–e47.
19. Merlen C, Zourikian N, Bonnefoy A, et al. Effect of ABO blood group on haemostatic parameters in severe haemophilia A patients performing acute moderate-intensity exercise. Blood Coagul Fibrinolysis 2018; 29: 626–635.
20. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia 2005; 11: 571–582.
21. Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting. Haemophilia 2007; 13: 2–8.
22. Hazendonka HCAM, van Moorta I, Mathò RAA, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? Blood Rev 2018; 32: 265–271.
23. Togashi J, Akamatsu N, Tanaka T, et al. Living donor liver transplantation for hemophilia with special reference to the management of perioperative clotting factor replacement. Liver Transplant 2016; 22: 366–370.
24. Ragni MV, Devera ME, Roland ME, et al. Liver transplant outcomes in HIV+ haemophilic men. Haemophilia 2013; 19: 134–140.
25. Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS, et al. Outcome of liver transplantation for haemophilia. HPB (Oxford) 2011; 13: 40–45.
26. Goldmann G, Zeitler H, Marquardt N, et al. Long-term outcome of liver transplantation in HCV/HIV coinfecting haemophilia patients. A single centre study of 10 patients. Haemostaseologie 2015; 35: 175–180.
27. Park YK, Kim HC, Kim BW, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation as a treatment for hemophilia a: a case report. Transplant Proc 2015; 47: 161–164.
28. Charvát J, Vychodil P, Adamec M, et al. Vyléčení těžké formy hemofilie A transplantací jater – kazuistika. Trombóza a hemostáza. Hradec Králové: HK Credit 2007, 114 s.

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Farmakoterapie v zubním lékařství (1/2020)
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)
- Nežádoucí účinky léčiv (3/2019)

... a mnoho článků z jiných
oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Acute limb ischemia due to paradoxical embolism treated with systemic thrombolysis

Veronika Pokorna¹, Svetlana Bodikova¹, Jozef Kaluzay¹, Zuzana Liskova², Olga Jurkovicova¹

¹4th Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava and University Hospital Bratislava, St. Cyril and Method Hospital, Slovak republic

²Rádiológia, s. r. o., University Hospital Bratislava, St. Cyril and Method Hospital, Slovak Republic

We present a case report of a patient with acute upper and lower limb ischemia due to paradoxical embolism. A 67-year old woman without history of venous thromboembolism suffered dislocated patellar fracture requiring surgery in November 2017. Two months after surgery she presented to the emergency room with bilateral pulmonary embolism, occlusion of the left subclavian artery, left common femoral artery and superior mesenteric artery. Transesophageal echocardiography detected patent foramen ovale. Vascular surgeon decided against embolectomy, interventional radiologist against pharmacomechanical thrombolysis due to the extent of the occlusions. Systemic thrombolysis (alteplase) was administered successfully with resolution of the emboli in the left subclavian artery, left common femoral artery and superior mesenteric artery.

Key words: acute limb ischemia, orthopedic surgery, paradoxical embolism, patent foramen ovale, systemic thrombolysis, venous thromboembolism.

Akútna končatinová ischémia v dôsledku paradoxnej embolizácie liečená systémovou trombolýzou

Predstavujeme prípad pacientky s akútnou ischémiou na hornej aj dolnej končatine v dôsledku paradoxnej embolizácie. 67-ročná žena bez anamnézy venózneho tromboembolizmu utrpela v novembri 2017 dislokovanú fraktúru pately s potrebou operačného riešenia. Dva mesiace po operácii bola rehospitalizovaná pre obojstrannú embóliu do arteria pulmonalis, oklúziu ľavej arteria subclavia, ľavej arteria femoralis communis a arteria mesenterica superior. Transezofageálna echokardiografia zistila prítomnosť foramen ovale patens. Cievný chirurg neindikoval embolektómiu a intervenčný rádiológ neindikoval farmakomechanickú trombolýzu z dôvodu veľkého rozsahu oklúzie. Následne bola úspešne podaná systémová trombolýza (altepláza) s rozpustením embolov v ľavej arteria subclavia, v ľavej arteria femoralis communis a v arteria mesenterica superior.

Kľúčová slova: akútna končatinová ischémia, ortopedická operácia, paradoxná embolizácia, foramen ovale patens, systémová trombolýza, venózne tromboembolizmus.

Introduction

Orthopedic surgery significantly increases the risk of venous thromboembolism (VTE). Major orthopedic surgery is associated with approximately twice the risk of VTE than major general surgery (1). Timing of postoperative VTE depends on the type of surgery (2). The minimum recommended pharmacological prophylaxis (10–14 days) is not always sufficient (3), resulting into deep vein thrombosis with/without pulmonary embolism. Significant pulmonary embolism elevates the pressure in right heart's chambers and might cause paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale (10–35 % of the population) (4). The emboli can affect various arteries at

the same time leading e.g. to stroke, limb ischemia or visceral ischemia. There is no best recommended therapeutical approach for the treatment of multiple-site ischemia caused by paradoxical emboli.

Case description

A 67-year old woman (height 163 cm, weight 85 kg, BMI 32 kg/m²) with history of arterial hypertension, thyreopathy and hypercholesterolemia, on treatment with perindopril (5 mg), amlodipin (5 mg), L-thyroxine (50 µg) and atorvastatin (10 mg) suffered an injury of left knee with dislocated patellar fracture requiring surgery of 1 hour and

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: Veronika Pokorna, MD, PhD., MPH, vpokorna@gmail.com

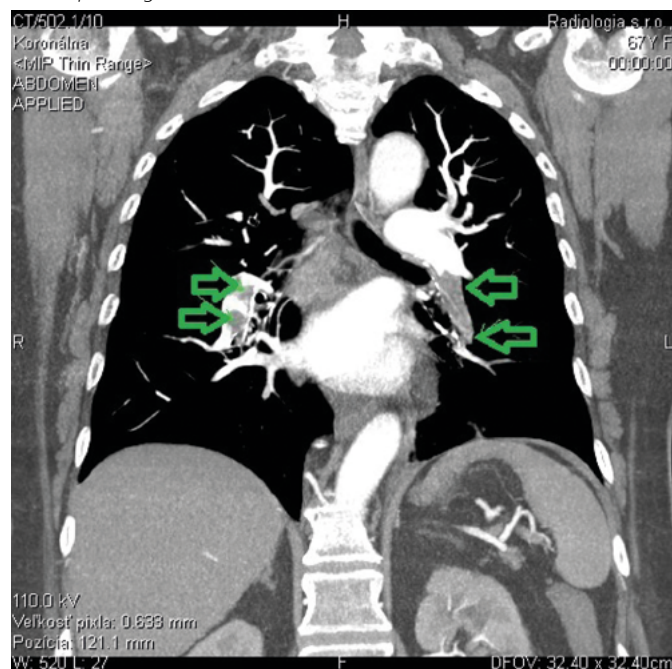
4th Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University, St. Cyril and Method Hospital
Antolska 11, 851 07 Bratislava, Slovak Republic

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(2): e48–e51

Článek přijat redakci: 29. 5. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 2. 9. 2019

Fig. 1. Bilateral embolism into all lobar branches of the pulmonary artery. Arrows pointing towards the emboli

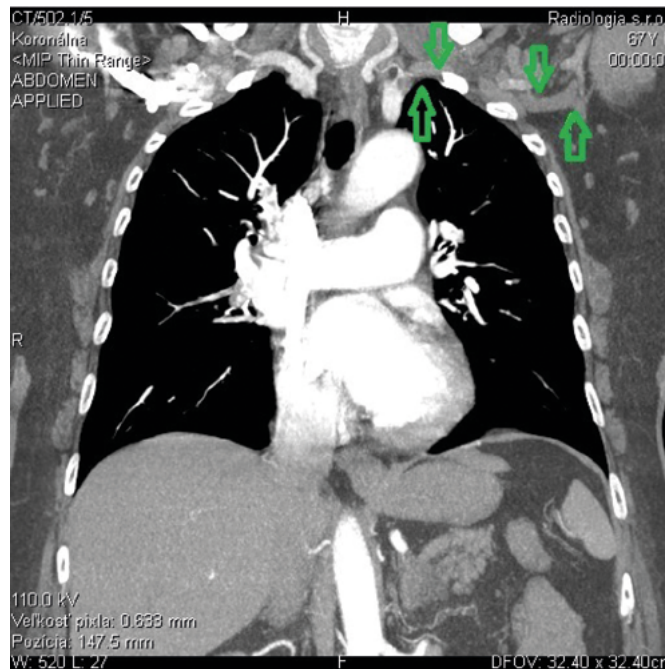


40 minutes of duration in spinal anesthesia. The intervention consisted of reposition, wiring and placement of a plaster splint (replaced 10 days later with an orthosis). She was discharged from hospital due to favorable evolution on the third day. Nadroparin 0.4 ml subcutaneously once daily was recommended till complete mobilization. The patient was on active rehabilitation 21 days after surgery and the traumatologist decided to apply the orthosis for 7 more days and stop the low molecular weight heparin (LMWH) prophylaxis.

Two months (56-days) after surgery the patient was brought by ambulance to the Emergency Department of the University Hospital. On her way to the rehabilitation center and after getting of the car, the patient experienced sudden breathlessness, dizziness without loss of consciousness and profuse sweating. At the same time, she felt numbness in the left lower and upper extremities. On day before she had noticed swelling of the left calf. Deep vein thrombosis complicated with pulmonary embolism was suspected. D-dimer value was > 8563.60 mg/l FEU (reference range 0.00–470.00), Troponin T 56.41 μ g/l (reference range 3–14) and NT-proBNP 342.5 ng/l (reference range 5–125). Computed tomographic (CT) pulmonary angiography confirmed the suspected diagnosis of pulmonary embolism showing bilateral embolism into all lobar branches of the pulmonary artery (fig. 1). The patient was admitted to the Intensive Care Unit in a hemodynamically stable condition (blood pressure 106/60 mm Hg, pulse rate 80 bpm) and treatment with nadroparin 0.8 ml subcutaneously every 12 hours was initiated.

Subsequently the patient complained again about numbness and coldness in both the left upper and lower extremities. Pulses over left radial artery, left dorsalis pedis artery and left tibialis posterior artery were not palpable, examination with handheld Doppler system showed a mono-phasic flow over all the above-mentioned arteries. Patent for-

Fig. 2. Occlusion (arrows) of the left subclavian artery of 7 cm of length at the site of the subclavian – vertebral artery bifurcation



men ovale/septal defect was suspected in first place; aortic dissection was considered as well.

Transthoracic echocardiography did not detect any significant abnormality. As the transesophageal echocardiography was not readily available, CT examination of the aorta was performed. The CT scan ruled out suspected aortic dissection, however showed complete occlusion of the left subclavian artery of 7 cm of length at the site of the subclavian – vertebral artery bifurcation (fig. 2) and 12 mm long partial occlusion of superior mesenteric artery (fig. 3) without signs of intestinal ischemia.

Color Duplex ultrasound of the left upper and lower extremities confirmed the occlusion of the left subclavian artery and detected an acute obliteration of the left common femoral artery with hypo-echogenic embolus extending from the transition point of the left external iliac artery into the left common femoral artery down to the bifurcation site of the left common femoral artery. No atherosclerotic changes were visible. At the same time, subacute thrombosis in the left popliteal vein was detected.

Vascular surgeon decided not to perform embolectomy at this point, with general anesthesia being of high risk due to recent pulmonary embolism and local anesthesia being not viable due to the extent of the occlusion (supratherapeutic dose of the local anesthetic would have been needed). Interventional radiologist decided against pharmacomechanical thrombolysis for the left upper and lower extremity arteries due to the extent of the finding. Therefore, vascular medicine specialist, vascular surgeon and interventional radiologist decided to administer systemic thrombolysis with alteplase (100 mg over 2 hours), followed by continuous unfractionated heparin infusion. The administration of thrombolysis occurred 22 hours after initial symptoms.

Six hours post thrombolysis, color Duplex ultrasound showed a tri-phasic flow over the left common femoral artery down to the popliteal artery with a mono-phasic flow distally pointing towards a partial occlusion at the site of trifurcation. Thrombosis of the left popliteal vein as well as the occlusion of the left subclavian artery remained unaltered. CT of the abdominal aorta on the following day showed a complete recanalization of the superior mesenteric artery (fig. 4).

As the clinical finding on the left upper extremity did not require immediate surgery (no motor or sensory deficit), vascular surgeon opted for continuous intravenous heparin and reassessment 48 hours after thrombolysis. At that point complete recanalization of the subclavian artery was observed. Patient was switched back to nadroparin 0.8 ml subcutaneously twice a day and warfarin treatment was initiated later.

Contrast transesophageal echocardiography with agitated dextrose detected patent foramen ovale (PFO), the channel being 22 mm long and 4.2 mm wide following Valsalva maneuver (fig. 5). The patient is currently doing well and scheduled for the closure of the PFO.

Discussion

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent complication of orthopedic/traumatologic surgery and develops less frequently in non-orthopedic surgery (5). According to White et al, 2.8 % of patients undergoing hip arthroplasty and 2.1 % of patients undergoing knee arthroplasty were diagnosed with deep vein thrombosis or pulmonary embolism within 3 months of surgery (1). The risk of VTE is highest during the first two post-operative weeks but remains elevated for 2 to 3 months (5, 6) and 75 % of deep vein thrombosis after orthopedic surgery occur in the operated leg (7) which was also the case of our patient. Antithrombotic prophylaxis significantly reduces the risk of peri-operative VTE. The incidence of VTE is reduced with increasing duration of thromboprophylaxis after major orthopedic surgery, this association has not been shown for general surgery (5). Current guidelines of the American College of Chest Physicians recommend pharmacological prophylaxis for a minimum of 10–14 in major orthopedic surgery with the suggestion to extent it up to 35 days (3). Our patient received prophylactic dose of LMWH for 21 days after non-major orthopedic surgery. Except fracture, surgery and subsequent limited mobility no other strong/moderate risks factors for VTE were identified. Only weak risk factors such as increasing age and obesity were present. The patient had no previous history of VTE and laboratory tests for hypercoagulable states (including protein C and S, antithrombin III, factor V Leiden, prothrombin, lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies) were negative. Our patient was administered nadroparin 0.4 ml s.c. once daily during the whole prophylaxis period, even though nadroparin 0.6 ml s.c. once daily should have been started on day 4 after surgery (patient's weight was exceeding 70 kg). We do not have an explanation for this reduced prophylactic LMWH dose in a patient with normal kidney functions. The prophylactic LMWH treatment was guided by traumatologists/orthopedists.

As a 21-day long pharmacological prophylaxis in our patient without additional risk factors was not sufficient to prevent VTE, we think that extended prophylaxis in orthopedic/traumatologic patients till full

Fig. 3. Partial occlusion (arrow) of superior mesenteric artery of 12 mm of length



Fig. 4. Complete recanalization of the superior mesenteric artery

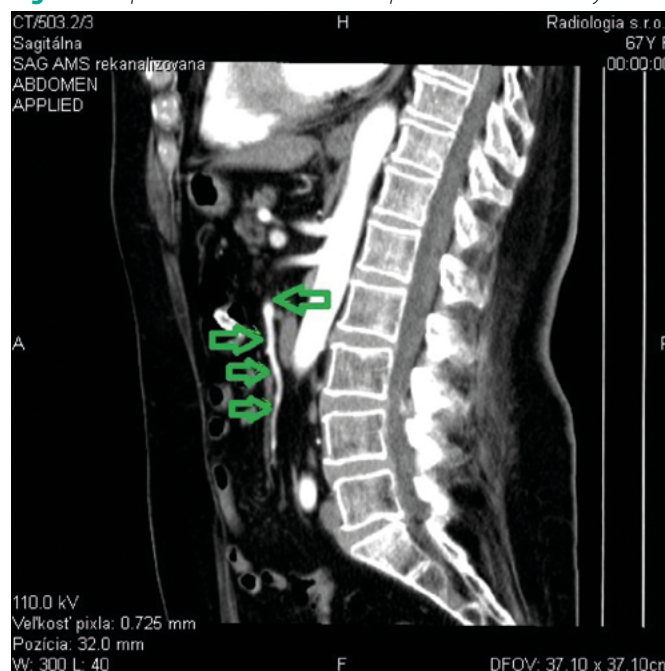
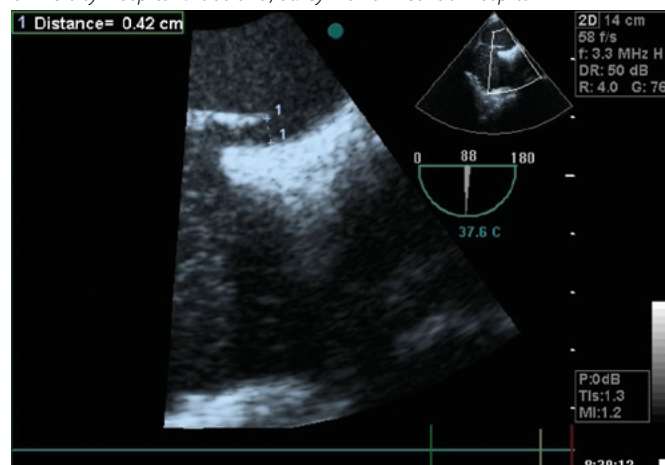


Fig. 5. Contrast transesophageal echocardiography with agitated dextrose showing patent foramen ovale, length of the channel 22 mm, width of the channel 4.2 mm following Valsalva maneuver. Courtesy of Juraj Dubrava, MD, PhD., FESC, Head of the Department of Non-Invasive Cardiology, University Hospital Bratislava, St. Cyril and Method Hospital



mobilization might be reasonable. However we acknowledge that the reduced prophylactic dose of LMWH might have been a contributing factor in this particular case.

Patent foramen ovale is present in 10 to 35 % of general population (4) and in one study it was diagnosed in 35 % of patients with pulmonary embolism, accounting for a high risk of death and thromboembolic complications such as stroke and peripheral arterial embolism (8). However, patent foramen ovale accounts only for 2 % of arterial emboli of the extremities (9). In our case, the left subclavian artery, left common femoral artery and superior mesenteric artery were involved. Paradoxical embolism into superior mesenteric artery is extremely rare (10, 11).

As the vascular surgeon decided against surgical embolectomy, local pulse spray thrombolysis was considered and interventional radiologist was consulted. Taking into account the presence of emboli at 3 different sites as well as the extent of each one of them, the radiologist decided not to perform pharmacomechanical thrombolysis. Local pulse spray thrombolysis was not applied in any of the few cases of multiple-site paradoxical embolism with concomitant pulmonary embolism we found in the literature, most authors report a combination of surgical embolectomy and systemic thrombolysis (12, 13).

Systemic thrombolysis with alteplase following the protocol for pulmonary embolism was attempted in this case, leading within 48 hours to the resolution of the emboli in the left subclavian artery, the common femoral artery and the superior mesenteric artery. Fan et al. described a similar case of systemic thrombolysis for pulmonary embolism and

concomitant multiple-site paradoxical embolism with involvement of the left subclavian artery and the origin of the celiac artery (12). Ruiz-Bailen et al reported a case of successful administration of alteplase in a venous thromboembolism crossing through a patent foramen ovale to the left atrium and suggest that thrombolysis could be a therapeutic option in the presence of a paradoxical embolism in the context of a serious VTE when surgery is not feasible (14). According to current ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, therapeutic options for acute limb ischemia include thrombus extraction, thrombo-aspiration, surgical thrombectomy and catheter-directed thrombolytic therapy. Systemic thrombolysis has no role in the treatment of patients with acute limb ischemia (15). There are no guidelines addressing the treatment of multiple-site emboli in presence of PFO. Our case report supports the option of systemic thrombolysis for the treatment of multiple-site paradoxical embolism in context of pulmonary embolism when other therapeutic option (surgery, pharmacomechanical thrombolysis) is not possible.

Conclusions

Prolonged antithrombotic prophylaxis might be reasonable in patients after orthopedic/traumatologic surgery until full mobilization.

Systemic thrombolysis may be attempted in case of multiple-site paradoxical embolism through patent foramen ovale, especially in cases where other treatment options (surgery, pharmacomechanical thrombolysis) are not possible.

LIST OF REFERENCES

- White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525–1531.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: (23 Suppl 1): 122–130.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: (2 Suppl): e419S–e496S.
- Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–1509.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k.
- Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, et al. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1465–1471.
- Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *Enoxaparin Clinical Trial Group. J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 336–345.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–1951.
- AbuRahma AF, Downham L. The role of paradoxical arterial emboli of the extremities. *Am J Surg* 1996; 172: 214–217.
- Acosta S, Björck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 179–183.
- Pirkl M, Myjavec A, Danek T, et al. A case of pulmonary thromboembolism with synchronous and metachronous paradoxical embolism through the patent foramen ovale. *Cor et Vasa* 2012; 54: E314–E322.
- Fan Z, Roedersheimer R, Lohr J. Systemic thrombolysis using tissue plasminogen activator for a patient with paradoxical embolism: a case report. *Vasc Endovascular Surg* 2007; 41: 136–139.
- Agarwal SK, Binbrek AS, Thompson JA, et al. Massive pulmonary embolism and acute limb ischaemia in a patient of hereditary spherocytosis and patent foramen ovale. *Heart Lung Circ* 2010; 19: 742–744.
- Ruiz-Bailen M, Ramos-Cuadra JA, Machado-Casas J, et al. Successful administration of alteplase in a venous thromboembolism crossing through a patent foramen ovale. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 712–713.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763–816.

Dovolujeme si Vás pozvat ke sledování on-line projektu

INTERNA TV

odborný garant:
prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
předseda ČIS ČLS JEP



Sonografie v interně

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA a MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.



Léčba srdečního selhání - pár poznámek

doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.



Antitrombotická léčba ICHS 2020 update

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Moderní léčba diabetu 2. typu

MUDr. Jan Škrha, Ph.D.



Prediabetes a metabolický syndrom v prevenci ASKVO

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.



Pacient po akutním koronárním syndromu (AKS)

doc. MUDr. Petr Ošťádal, CSc., Ph.D., FESC



Léčba hypertenze v roce 2020

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Kompliance, adherence, inercie. Jak ovlivní výsledky léčby?

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

8 video-přednášek naleznete na stránkách České internistické společnosti ČLS JEP

<https://www.cisweb.cz/cis-tv#interna-tv>

Vzdělávací akce je pořádaná dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je hodnocena 2 kreditními body.

Registrace pro získání kreditních bodů:

www.internaTV.cz

Generální partner



Zlatí partneři



Partneři

BAYER s.r.o.

Novartis s.r.o.

MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o.

Vnitřní lékařství Ročník 66, 2020, číslo E-5**Předseda redakční rady:**

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
 MUDr. Hana Šarapátková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
 prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
 prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
 prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
 MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
 prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
 prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
 prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
 MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
 prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
 doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
 Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
 tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
 tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
 tel.: +420 734 567 855

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

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
 s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
 či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
 je 1040 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
 e-mailem: predplatne@solen.cz,
 telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
 Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.**Časopis je indexován v:**

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
 Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
 Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz