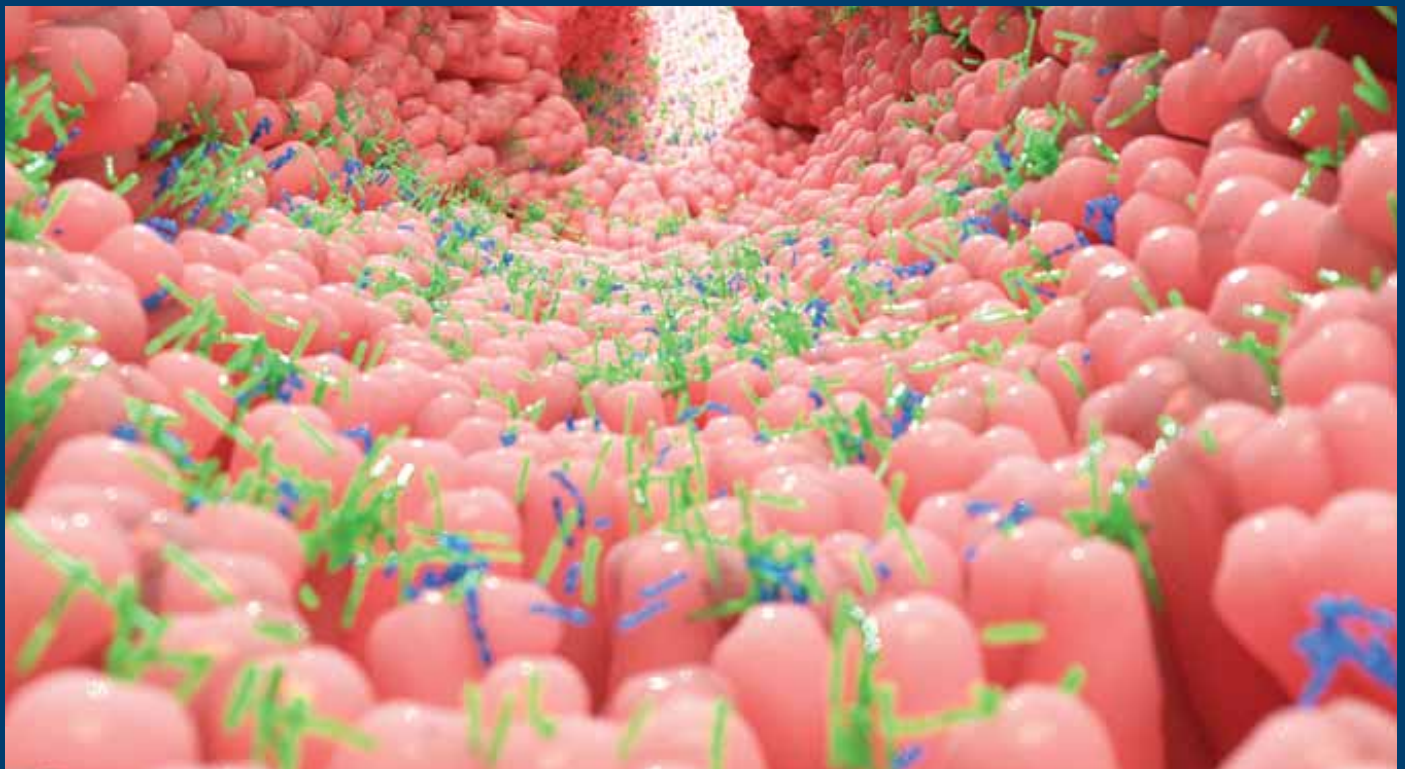


Gastroenterologie a hepatologie

Gastroenterology and Hepatology



Časopis České gastroenterologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti

Vydává ČLS JEP – indexed in SCOPUS, CHEMICAL TITLES, EXCERPTA MEDICA/EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, INIS Atomindex, Food Science and Technology Abstracts, Bibliographia Medica Českoslovaca, Index Copernicus

GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGIE



Prediktory pokročilé kolorektální neoplazie
Surveillance of hepatocellular carcinoma in Slovakia
Prediction of neoadjuvant therapy response in rectal cancer
Covid-19 a hepatogastroenterologie

Zaměřeno na budoucnost.

Aby se děti mohly soustředit na to, že jsou dětmi.

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you™

Přípravek Humira je podáván již v 6 pediatrických indikacích.¹



HUMIRA (Adalimumab), Zkrácené informace o léčivém přípravku - Název přípravku: Humira 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněném peru; Humira 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 80 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** *injekční roztok 20 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,2 ml obsahuje 20 mg adalimumabu; *injekční roztok 40 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu; jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu; *injekční roztok 80 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu; jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu. **Indikace:** **Revmatoidní artritida:** středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu. **Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (síla 20 mg a 40 mg):** léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. **Entezopatická artritida (síla 20 mg a 40 mg):** léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. **Axiální spondylartritida (pouze síla 40 mg):** Ankylozující spondylitida: léčba dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. **Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:** léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). **Psoriatická artritida (pouze síla 40 mg):** aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. **Psoriáza:** léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (síla 20 mg a 40 mg):** léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let. **Hidradenitis suppurativa (HS):** léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let. **Crohnova choroba: 1) dospělí pacienti:** léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby; **2) pediatrickí pacienti:** léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). **Ulcerózní kolitida:** léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů. **Uveitida:** léčba neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů. **Uveitida u pediatrických pacientů:** Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. Léčba přípravkem Humira má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Humira indikován. Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Humira aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled. Pro podrobný rozpis dávkování a dávkovací režimy u jednotlivých indikací prosím čtěte úplnou verzi SPC přípravku Humira. **Kontraindikace:** aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Humira. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Humira lze podávat během kojení. Více informací viz SmPC. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepsa, oportunní infekce, TBC). Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Humira a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjmky, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávání:** v chladničce (2–8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení:** stříkačka 20 mg: 2 předplněné injekční stříkačky; stříkačka 40 mg: 2 předplněné injekční stříkačky; pero 40 mg: 2 předplněná pera; pero 80 mg: 1 předplněné pero; stříkačka 80 mg: 1 předplněná injekční stříkačka. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** stříkačka 20 mg/0,2 ml: EU/1/03/256/022, stříkačka 40 mg/0,4 ml: EU/1/03/256/013, pero 40 mg/0,4 ml: EU/1/03/256/017, stříkačka 80 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/020, pero 80 mg/0,8 ml: EU/1/03/256/021. **Poslední revize textu:** 08/2020. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, axiální spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida, artritida spojená s entezitidou u dětí a dospívajících, ložisková psoriáza u dětí a dospívajících. *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

Reference: 1. Humira SPC, poslední revize textu 08/2020.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5, Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZ – HUMG – 200017

abbvie

Obsah

Gastroenterologie v době pandemie covid-19 375

Gastroenterology in the covid-19 pandemic era

Editorial

Š. Suchánek

Gastrointestinální onkologie 376

Gastrointestinal oncology

Editorial

T. Koller

Kvíz | Quiz 377

M. Lukáš

GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGIE | GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Surveillance of hepatocellular carcinoma in Slovakia 380

Surveillance hepatocelulárneho karcinómu na Slovensku

Original article | Původná práce

L. Skladaný, S. Adamcová Selčanová, J. Čiefová, S. Dražilová, M. Žigrai, P. Jarčuska, T. Koller

Prediktory pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningu kolorektálního karcinomu – průběžné výsledky multicentrické prospektivní studie 386

Predictors of advanced colorectal neoplasia in colorectal cancer screening – interim results of multicentric prospective study

Původní práce | Original article

T. Grega, G. Vojtěchová, O. Ngo, M. Ambrožová, M. Voška, O. Májek, J. Jirkovská, M. Zavoral, Š. Suchánek

Current possibilities of predicting the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer 393

Současné možnosti predikce léčebné odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu konečníku

Literary review and commentary | Přehled literatury a komentář

F. Pazdírek, M. Minárik, L. Benešová, R. Lohynská, J. Hoch

Fenotyp akutního hepatálního zlyhání pri inaparentnom malobunkovom karcinóme pľúc 404

Phenotype of acute liver failure in inapparent small cell lung cancer

Kazuistika | Case report

X. Faktorová, T. Staškovanová, K. Bilíková, R. Hokša, T. Tvrdík, Z. Ďurkovičová, M. Szántová

Prevalencia hypovitaminózy D a poruchy glukózovej tolerancie u pacientov s neuroendokrinnými tumormi podstupujúcich liečbu somatostatínovými analógmi 410

Prevalence of hypovitaminosis D and impaired glucose tolerance in patients with neuroendocrine tumours undergoing

somatostatin analogues therapy

Původná práce | Original article

L. Nosáková, P. Bánovčín, M. Pindura, P. Uhrík, R. Hyrdel

KLINICKÁ A EXPERIMENTÁLNÍ GASTROENTEROLOGIE | CLINICAL AND EXPERIMENTAL GASTROENTEROLOGY

Covid-19 a hepatogastroenterologie 415

Covid-19 and hepato-gastroenterology

Přehledný článek | Review article

J. Špičák

HEPATOLOGIE | HEPATOLOGY

Srdeční selhání u pacientky s cirhotickou kardiomyopatií jako neobvyklá indikace k transplantaci jater 424

Heart failure in a patient with cirrhotic cardiomyopathy as an unusual indication for liver transplantation

Kazuistika | Case report

P. Pavlíková



BEZTLAČÍTKOVÉ PŘEDPLNĚNÉ PERO
 - vyvinuto pro snazší a komfortnější aplikaci
 - bez latexu

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA
 - se samozatahovací jehlou pro bezpečnější podání

KRÁTCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU IMRALDI

Účel přípravku: Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Imraldi 40 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedna 0,8ml jednodávková předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg. Jedno 0,8 ml jednodávkové předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg. Úplný seznam pomocných látek viz příloha. **Terapeutické indikace:** RA: středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých, jestliže odpověď na DMARDs včetně methotrexátu (MTX) není dostatečná. Těžká aktivní a progresivní RA u dospělých, kteří nebyli v minulosti léčeni MTX. V monoterapii při nesnášenlivosti MTX nebo v případech, kdy pokračování v léčbě MTX není vhodné. JIA: středně těžká až těžká aktivní AS u dospělých, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více DMARDs nebyla dostatečná. V monoterapii při nesnášenlivosti MTX nebo v případech, kdy pokračování v léčbě MTX není vhodné. ERA: středně těžká až těžká aktivní AS u dospělých, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu nebyla dostatečná. **axSpA:** středně těžká až těžká aktivní AS u dospělých, u kterých nebyla dostatečná odpověď na předchozí konvenční léčbu. **nr-axSpA:** těžká nr-axSpA u dospělých s objektivními známkami zánětu, kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na NSAID nebo je netolerují. **PsA:** aktivní a progresivní PsA u dospělých, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu nebyla dostatečná. **Psoriáza:** středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. **Pediatrická ložisková psoriáza:** těžká chronická ložisková psoriáza u pacientů do 17 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty. **HS:** aktivní středně těžká až těžká HS (acne inversa) u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu. **CD:** středně těžká až těžká aktivní CD u dospělých, kteří neodpovídali na léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy; nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kl. **pCD:** středně těžká až těžká aktivní pCD pediatrických pacientů do 6 let, u kterých reakce na konvenční léčbu včetně primární triviální léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kl. **UC:** středně těžká až těžká aktivní UC u dospělých, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-MP nebo AZA nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kl. **Uveitida:** neinfekční intermediální a zadní uveitida a panuveitida u dospělých, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetrící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná. **Pediatrická uveitida:** chronická neinfekční přední uveitida u pediatrických pacientů od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. **Dávkování a způsob podání:** s.c. podání. **Dospělí:** RA: 40 mg v 1 dávce každý 2. týden. Během léčby je doporučeno pokračovat v léčbě MTX. Pacienti na monoterapii se sníženou odpovědí, mohou profitovat z dávkování 40 mg 1x týdně nebo 80 mg jednou za 2 týdny. Zavedení léčby po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vede ke snížení významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání. **axSpA: AS, nr-axSpA, a PsA:** 40 mg v 1 dávce každý 2. týden. RA, AS, nr-axSpA a PsA: pokud není odpověď dosaženo během 12 týdnů, je nutné pokračování zvážít. **Psoriáza:** 80 mg, poté 40 mg každý 2. týden, počínaje 1. týdnem po úvodní dávce. Pokud není odpověď dosaženo během 16 týdnů, je nutné pokračování zvážít. Při nedostatečné odpovědi může být zváženo 40 mg 1x týdně nebo 80 mg jednou za 2 týdny. **HS:** 160 mg ve dne 1 (4 injekce 40 mg ve dne 1 nebo 2 injekce 40 mg denně po 2 po sobě následující dny), poté 80 mg ve dne 15 (2 injekce 40 mg v 1 dni). Od 29. dne 40 mg 1x týdně nebo 80 mg jednou za 2 týdny (2 injekce 40 mg v 1 dni). Léčba ATB může během terapie pokračovat. Pokud není odpověď dosaženo během 12 týdnů, je nutné pokračování zvážít. Nepřetržitá dlouhodobá léčba musí být pravidelně vyhodnocována. **CD:** 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi je možno použít 160 mg v týdně 0 (4 injekce 40 mg v 1 dni nebo 2 injekce 40 mg za den ve 2 následujících dnech) a 80 mg v týdně 2 (2 injekce 40 mg v 1 dni). Při použití vyšší indukční dávky je vyšší riziko NÚ. Po zahájení léčby 40 mg každé 2 týdny. Pacienti se sníženou odpovědí mohou profitovat z dávky 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za 2 týdny. Pokud se odpověď nerozvinula do týdne 4, mohou pacienti profitovat z udržovací léčby pokračující do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo. **UC:** 160 mg v týdně 0 (4 injekce 40 mg v 1 dni nebo 2 injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) a 80 mg v týdně 2 (2 injekce 40 mg v 1 dni). Poté 40 mg každý 2. týden. V průběhu udržovací léčby mohou být dávky kortikosteroidů snižovány v souladu s místními doporučeními pro klinickou praxi. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou profitovat z dávkování 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za 2 týdny. Pokud není odpověď dosaženo během 2-8 týdnů, měla by být léčba ukončena. **Uveitida:** 80 mg, následovaných dávků 40 mg jednou za 2 týdny. Léčba lze zahájit v týdně 0 a 20 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejší odpovědi: 80 mg v týdně 0 a 40 mg v týdně 2. Při použití vyšší indukční dávky je vyšší riziko NÚ. Udržovací dávka od týdne 4: 20 mg v týdně 2, 30 mg v týdně 0 a 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejší odpovědi: 160 mg v týdně 0 a 80 mg v týdně 2. Při použití vyšší indukční dávky je vyšší riziko NÚ. Udržovací dávka od týdne 4: 40 mg 1x za 2 týdny. Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou profitovat z dávkování: (< 40 kg): 20 mg týdně, (≥ 40 kg): 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za 2 týdny. Pokud u pJIA, HS a CD není odpověď dosaženo během 12 týdnů, je nutné pokračování zvážít. **Uveitida:** (od 2 let < 30 kg: 20 mg 1x za 2 týdny v kombinaci MTX. ≥ 30 kg: 40 mg 1x za 2 týdny. **Kl:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Aktivní TBC nebo jiné závažné infekce (sepsa a oportunní infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV)). **Zvláštní upozornění:** Pacientům musí být předána připomínková karta pacienta. **Infekce:** pacienti, kteří

používají TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušení funkce plic. Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně TBC, a to před, během i po ukončení léčby. Vzhledem k tomu, že eliminace ADA může trvat až 4 měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu. Léčba nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce. U pacientů, kteří přišli do styku s TBC nebo jinými oportunními infekcemi, by měl být zváženo poměr rizika a přínosu léčby ještě před zahájením léčby. Pacienti, u nichž dojde během léčby k rozvoji nové infekce, musí být sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji závažné infekce nebo sepsy, podávání přípravku musí být přerušeno. Při zvažování léčby u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo s predispozicí k infekcím, je třeba dbát opatrnosti. **TBC:** u pacientů léčených ADA byly hlášeny případy TBC, reaktivace i nového vzniku infekce, včetně případů pulmonální a extrapulmonální TBC. Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) TBC, včetně podrobné anamnézy a příslušných screeningových vyšetření, které musí být zaznamenány v připomínkové kartě pacienta. V případě diagnózy aktivní TBC nesmí být léčba zahájena. V případě diagnózy latentní TBC musí být před zahájením léčby započata anti-TBC léčba. **Jiné oportunní infekce:** u pacientů léčených ADA byly hlášeny oportunní infekce (některé fatální), včetně fungálních invazivních. **Reaktivace HBV:** se objevila u pacientů užívajících TNF-antagonisty včetně ADA. Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost HBV infekce ještě před zahájením léčby. Nositelé HBV musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. U pacientů s reaktivací HBV, musí být přípravek vysazen a je třeba zahájit účinnou terapii. **Neurologické příhody:** u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému, je třeba dbát opatrnosti. Pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážít vysazení přípravku. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch CNS. **Alergické reakce:** pokud se objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, musí být podávání přípravku ihned ukončeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy:** u pacientů s anamnézou malignity, je třeba dbát opatrnosti. Možné riziko kombinace AZA nebo 6 MP a ADA je třeba pečlivě zvážít. Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo dlouhotrvající léčby PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby. Je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoliv TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví. Pacienti s UC, u nichž existuje zvýšené riziko vzniku, nebo u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni ještě před zahájením léčby a dále v jejím průběhu. **Hematologické reakce:** u potvrzených významných hematologických abnormalit je nutné zvážít vysazení. **Očkování:** pacienti mohou být souběžně očkováni s vyjimkou očkování živými vakcínami. **Místnivé srdeční selhání:** u mírného srdečního selhání (třída I/II podle NYH) se musí postupovat opatrně; u středně těžkého až těžkého srdečního selhání je přípravek Kl. **Autoimunitní procesy:** léčba může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Jestliže se u pacienta vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-ličivý syndrom, pak u něj léčba nesmí dále pokračovat. **Obstrukce tenkého střeva:** selhání odpovědi na léčbu u CD může signalizovat výskyt fixované fibrotické struktury, která si může vyžadovat chirurgickou léčbu. **Starší pacienti (≥ 65 let):** zapotřebí věnovat zvláštní pozornost riziku vzniku infekcí. **Pediatrická populace:** Očkování: doporučení se absolvou, pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby. **Pomocné látky se známým účinkem:** pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by ten léčby přípravek neměli užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Kombinovat přípravek Imraldi s anakinrou, abataceptem nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí zvážít použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 6 měsíců po posledním podání přípravku Imraldi. ADA má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je nezbytně nutné. Podávání živých vakcín dětem, které byly *in utero* ADA vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci ADA, kterou matka v průběhu těhotenství dostala. ADA lze podávat během kojení. **NÚ:** Nejčastěji hlášenými NÚ jsou infekce, reakce v místě injekčního vpichu, bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest. U ADA byly hlášeny závažné NÚ. TNF antagonisté, jako například ADA, ovlivňují imunitní systém a jejich užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinovému bujení. U ADA byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepsy, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomy a HSTCL). Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunitní reakce. Tyto zahrnují vzácné, vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevensův-Johnsonův syndrom. Úplný seznam NÚ viz SmP. **Uchovávatel:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Imraldi 40 mg předplněné injekční stříkačka: Jedna krabička obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky. Jedna injekční stříkačka obsahuje dávku 40 mg adalimumabu v 0,8 ml. **Imraldi 40 mg předplněné pero:** Jedna krabička obsahuje 2 předplněné pero. Jedno injekční stříkačka obsahuje dávku 40 mg adalimumabu v 0,8 ml. **Registrační čísla:** EU/117/1216/00, EU/117/1216/06 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Samsung Bioepis NL B.V., Olof Palmestraat 10, 2616 LR DE Nieuwegein, **Výrobce:** Biogen Denmark Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, 3400 Hillerød, Dánsko. **Způsob úhrady a výdeje:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 01/2020

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním léku se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

DIGESTIVNÍ ENDOSKOPIE | DIGESTIVE ENDOSCOPY

První použití single-use duodenoskopu v České republice

428

The first employment of a single-use duodenoscope in the Czech Republic

Videokazuistika | Video case report

O. Urban, P. Falt

VYBRANÉ KAPITOLY Z VNITŘNÍHO LÉKAŘSTVÍ | CHAPTERS FROM INTERNAL MEDICINE

Inhibitory protonové pumpy – známe je dobře? Jsou skutečně tak bezpečné? – část 1

431

Proton pump inhibitors – do we know them well and are they really that safe? – part 1

Přehledová práce / Review article

J. Bultas

RŮZNÉ | OTHERS

Autodidaktický test | Self-educated test

442

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., osmdesátiletý

443

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., 80 years old

Osobní zprávy | Personal news

O. Urban

Nová členka redakční rady MUDr. Kristýna Zárubová

444

New member of the editorial board MUDr. Kristýna Zárubová

Osobní zprávy | Personal news

K. Michnová

Výběr z mezinárodních časopisů

445

The selection from international journals

Komentáře | Comments

I. Míková, P. Vaněk, M. Kolář, T. Grega

Budesonid v léčbě idiopatických střevních zánětů

449

Budesonide in the treatment of idiopathic intestinal inflammation

Lékový profil | Drug profile

M. Lukáš

Primární biliární cholangitida – zacíleno na farnesoidní X receptor

453

Primary biliary cholangitis – targeted to the farnesoid X receptor

Aktualita z kongresu | Congress report

K. Michnová

Odpověď na kvíz | Answer to the quiz

456



ASACOL[®]
mesalazine
1600 mg



Jedna tableta, mnoho výhod



- ▶ **Dávkování 1x denně¹**
- ▶ **Nejvyšší obsah mesalazinu v 1 tabletě**
- ▶ **Dávkování v rozmezí 4,8 g ↔ 3,2 g ↔ 1,6 g**
- ▶ **Oblíbená léková forma²**
- ▶ **Akcelerovaně uvolňuje vysokou dávku mesalazinu i v případě nízké hodnoty pH v colon³**



Název přípravku: Asacol 1600 mg, tablety s řízeným uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje mesalazinu 1600 mg. **Terapeutické indikace:** Ulcerózní kolitida. Přípravek je indikován k léčbě mírného až středně závažného onemocnění v akutní fázi a k udržení onemocnění v remisi. **Dávkování:** Akutní fáze onemocnění: V případě exacerbace onemocnění může být dávka zvýšena až na 4800 mg denně. Podává se v jedné denní dávce nebo rozděleně ve 2 až 3 dílčích dávkách. Jakmile je dosaženo remise, je potřeba dávku postupně snižovat až na udržovací dávku. Udržovací léčba: 1600 mg jednou denně. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na salicyláty (včetně mesalazinu) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Závažná porucha funkce jater. Závažná porucha funkce ledvin. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U pacientů léčených současně azathioprinem, 6-merkaptopurinem nebo thioguaninem je potřeba vzít v úvahu možnost zvýšení jejich myelosupresivního účinku. Existují omezené údaje naznačující, že mesalazin může snižovat antikoagulační účinek warfarinu. Opatrnost je potřeba při současném podávání mesalazinu s nefrotox-

ickými látkami včetně nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a azathioprinu nebo methotrexátu, protože mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků na ledviny. **Nežádoucí účinky:** Dyspepsie, vyrážka, eozinofilie, parestézie, kopřivka, svědění, pyrexie, bolest na hrudi a další. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin, se zvýšenou hladinou sérového kreatininu či s proteinurií. Léčbu přípravkem Asacol je nutné okamžitě ukončit, pokud se vyskytnou příznaky poruchy funkce ledvin. Velmi vzácně byly zaznamenány případy závažných krevních dyskrasií. Léčbu přípravkem Asacol je potřeba okamžitě ukončit, existuje-li podezření na krevní dyskrasii nebo objeví-li se příznaky krevní dyskrasie. Pokud je přípravek Asacol podáván pacientům s poruchou funkce jater, je potřeba dbát zvýšené opatrnosti. Pacienti s onemocněním plic, zejména astmatiky, je potřeba během léčby přípravkem Asacol velmi pečlivě sledovat. V případě podezření na srdeční hypersenzitivní reakci způsobenou mesalazinem se již nesmí léčba přípravkem Asacol opakovat. Pacienti, u nichž se v minulosti vyskytly nežádoucí účinky během léčby sulfasalazinem, musí být pod přísným

lékařským dohledem. V případě výskytu žaludečních nebo dvanácterníkových vředů je potřeba zahájit léčbu s opatrností. U starších pacientů je potřeba dbát při použití přípravku zvýšené opatrnosti. Vzácně se objevila hlášení o nálezů neporušené tablety ve stolici. K účinku u dětí a dospívajících (ve věku 6 -18 let) je k dispozici pouze omezená dokumentace. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum revize textu:** 1.10.2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Strasse 80, 79618 Rheinfelden, Německo. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Úplnou informaci obdržíte na adrese společnosti Tillotts Pharma Czech s.r.o., Na Pankráci 129/1724, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 992 298.

Gastroenterologie v době pandemie covid-19

Gastroenterology in the covid-19 pandemic era

Š. Suchánek

Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha



Vážené kolegyně, vážení kolegové, pandemie covid-19 má celosvětově významný dopad na všechny oblasti medicíny včetně gastroenterologie a preventivních programů. Dle průzkumu Komise pro screening kolorektálního karcinomu (KRK) Světové endoskopické organizace (WEO CRC Screening Committee) ve vybraných zemích došlo k redukci či zastavení screeningu KRK ve většině států s výjimkou zemí, kde se podařilo pandemii dostat rychle pod kontrolu (Tchaj-wan, Austrálie) [1]. Data z USA (oblast San Franciska) potvrzují významný pokles v provádění screeningových metod (fekální imunochemické testy na okultní krvácení do stolice o 86 % a koloskopie o 90 %) [2]. Modelová studie z Anglie ukazuje vliv redukce zdravotní péče v době pandemie na nárůst úmrtí na KRK v pětiletém horizontu, který činí 15,3–16,6 % v závislosti na délce této redukce (jeden ze tří scénářů) [3].

Vliv pandemie na endoskopickou praxi v České republice byl velmi přehledně popsán v letošním třetím čísle tohoto časopisu. Výsledky dotazníkové studie ukázaly, že v období 1. 3.–20. 4. 2020 (7 týdnů) byl zcela zásadně redukován provoz v 86 % z 90 dotázaných endoskopických pracovišť [4]. Přestože lze předpokládat, že v rámci těchto opatření byly omezeny koloskopie prováděné v rámci sekundární prevence KRK (TOKS pozitivní a screeningové koloskopie), srovnání dat z Registru preventivních koloskopií (Registr) v prvních pěti měsících roku 2019 a 2020 ukazuje jen mírný pokles výkonů (8 223 vs.

7 743 koloskopií, 3 021 vs. 2 974 odstraněných adenomů). Přestože jde o data nepřímá (závislá na zadávání informací do Registru), ukazují, že v České republice byl v první polovině letošního roku útlum screeningu KRK jen částečný. Je otázkou, jaký vliv bude mít úprava designu screeningového programu od počátku července (snížení dolní věkové hranice pro screeningovou koloskopii z původních 55 let na 50 let věku) a nepříznivý průběh pandemie v podzimních měsících a ke konci roku.

V tomto čísle časopisu se vztahu onemocnění covid-19 a hepatogastroenterologie věnuje prof. Špičák. Přehledové sdělení uzavírá konstatováním, že covidová infekce bývá provázena gastrointestinálními příznaky (zejména průjem, dále abdominální bolesti a zvracení), nezhoršuje průběh nespecifických střevních zánětů a imunosupresivní a biologická léčba těchto zánětů nezhoršuje průběh infekce a že vliv na virové hepatitidy a transplantace je marginální [5].

Tématem gastrointestinální onkologie se zabývají dva příspěvky z pražských pracovišť. Doktor Grega prezentuje výsledky multicentrické studie, která byla zaměřena na individuální riziko vzniku kolorektálního karcinomu. U téměř 2 000 asymptomatických pacientů bylo prokázáno, že rizikové faktory spojené s pokročilou kolorektální neoplazií (pokročilé adenomy a karcinomy) jsou zejména věk, mužské pohlaví a kouření, dále pak sérová koncentrace triglyceridů a nízká hladina vitamínu D [6].

Doktor Pazdírek předkládá přehledové sdělení o současných možnostech predikce léčebné odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu rekta. Tato léčba je považována za standardní péči u pacientů s lokálně pokročilým nádorem (stadium II a III) a jejím cílem je redukce rekurence tumoru spíše než celkové přežití. Ke kompletnímu vymizení tumoru dochází u 15–25 % pacientů. Prediktory dobré odpovědi na léčbu jsou klinické, radiologické, imunologické a molekulární. Z předloženého literárního review vyplývá, že žádná z těchto možností není zcela dostatečná a dominantní. Mezi slibné metody odhadu dobré léčebné odpovědi patří lokalizace tumoru (distální tumory oproti proximálním), nízká hladina karcinoembryonálního antigenu (CEA) před léčbou, některé parametry vyšetření magnetickou rezonancí a pokles cirkulující nádorové DNA (ctDNA) během léčby [7].

Další zajímavé informace a vlastní zkušenosti přinášejí příspěvky slovenských kolegů zaměřené na vztah akutního selhání jater a malobuněčného karcinomu plic a dále na potenciální nežádoucí účinky léčby somatostatiny u neuroendokrinních tumorů gastrointestinálního traktu.

Přeji vám vše dobré v neklidných časech.

Literatura

1. Dekker E, Chiu HM, Lansdorp-Vogelaar I et al. Colorectal cancer screening in the COVID-19 era. *Gastroenterology* 2020 (in press). doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.018>.

2. Patel S, Issaka RB, Chen E et al. Colorectal Cancer Screening and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Oct 8]. *Am J Gastroenterol* 2020. doi: 10.14309/ajg.0000000000000970.
3. Maringe C, Spicer J, Morris M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21(8): 1023–1034. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
4. Tachecí I, Urban O, Lukáš M et al. Vliv pandemie COVID-19 na endoskopickou praxi

- v České republice – dotazníková studie. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 74(3): 195–203. doi:10.14735/amgh2020195.
5. Špičák J. Covid-19 a hepatogastroenterologie, *Gastroenterol Hepatol* 2020; 74(5): 415–423. doi:10.14735/amgh2020415.
6. Grega T, Vojtěchová G, Ngo O et al. Prediktory pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningu kolorektálního karcinomu – průběžné výsledky multicentrické prospektivní studie. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 74(5): 386–392. doi:10.14735/amgh2020386.

7. Pazdírek F, Minárik M, Benešová L et al. Current possibilities of predicting the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 74(5): 393–403. doi:10.14735/amgh2020393.

doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.
koeditor sekce
Gastrointestinální onkologie
stepan.suchanek@uvn.cz

Gastrointestinální onkologie

Gastrointestinal oncology

T. Koller

V. interná klinika LFUK a UN Bratislava



Vážení čitatelia

Gastroenterológia a hepatológia, v čase vrcholiacej pandémie dostávajú do rúk piate tohtoročné číslo nášho časopisu, ktoré je tradične venované problematike gastrointestinálnej onkológie. V krajinách, ktoré sú najviac postihnuté pandemiou, sa očakáva, že dôjde ku zvýšenému počtu odvrátiteľných úmrtí na nádorové ochorenia, ak sa ich diagnostika oneskorí. Prevencia a liečba onkologických chorôb je preto jednou z oblastí medicíny, ktorú by sme mali udržať v prevádzke, aj napriek hroziacemu kolapsu zdravotníckeho systému.

Onkologickej problematike venuje aktuálne číslo originálnu prácu s cieľom identifikovať rizikový profil pacientov, u ktorých sa pri skriningovej koloskopii zistila pokročilá kolorektálna neoplázia. Liečbou kolorektálneho karcinómu sa zaoberá extenzívna prehľadová práca sna-

žiac sa sumarizovať aktuálne poznatky o faktoroch, ktoré by mohli predpovedať odpoveď na neoadjuvantnú chemorádioterapiu karcinómu rekta. Hepatologickej onkológii je venovaná prehľadová práca dokumentujúca v minulosti nelichotivú realitu skriningu hepatocelulárneho karcinómu na Slovensku, ktorá sa, dúfajme, dnes už uberá priaznivým smerom. Onkologickú problematiku dopĺňa originálna správa o skúsenostiach s dlhodobou liečbou analógmi somatostatínu u pacientov s neuroendokrinnými tumormi a poučná kazuistika raritného prípadu akútneho postihnutia pečene pri ťažko spoznatelnej malignite.

Aktuálnym problémom počas pandemickej situácie sa venuje prehľad o doposiaľ publikovaných poznatkoch o vplyve covid-19 na tráviaci trakt, ako aj o rizikách, ktoré táto infekcia predstavuje pre pacientov s existujúcimi choro-

bami tráviaceho traktu a pečene. Horúcou novinkou je tiež duodenoskop na jedno použitie, preto prinášame správu o jeho prvom použití v našich krajinách. V čísle tiež uvádzame extenzívny prehľad s novým pohľadom na aktuálne štatistické údaje o reálnych úskaliach dlhodobej liečby inhibítormi protónovej pumpy. Záverom čísla je uvedená ďalšia poučná kazuistika o raritnom, ale závažnom vplyve cirhózy na obehový systém.

Vážení kolegovia, v týchto neľahkých časoch Vám prajem predovšetkým pevné zdravie a želám Vám, aby ste si našli aj pokojné momenty na prečítanie aktuálneho čísla Gastroenterológie a hepatológie.

doc. MUDr. Tomáš Koller, Ph.D.
koeditor sekcie
Gastrointestinálna onkológia
koller.tomas@gmail.com

Kvíz z klinické praxe

M. Lukáš

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LFUK v Praze

Diferenciální diagnóza stenózy v terminálním ileu

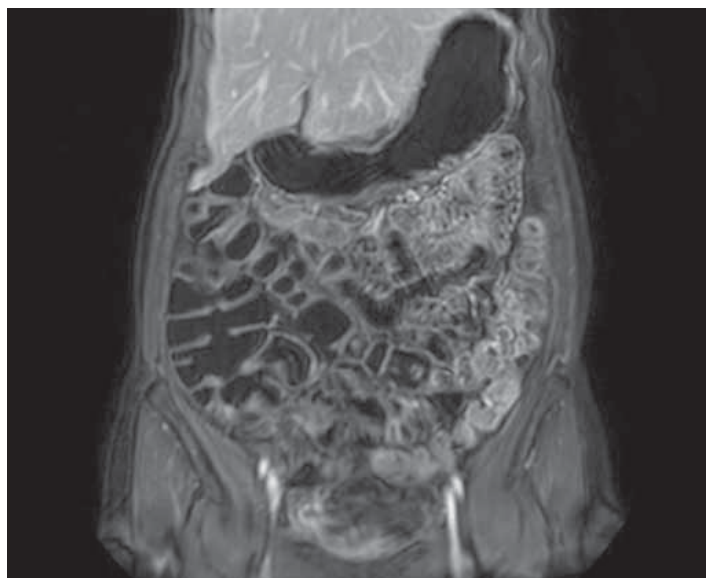
Pacientka narozená v roce 1978 s negativní rodinnou anamnézou, v osobní anamnéze měla laparoskopickou operaci cysty levého ovaria v roce 2010 a laparoskopickou cholecystektomii v roce 2012 pro vícečetnou cholecystolitiázu. Měla dvě těhotenství a oba porody byly provedeny císařským řezem v roce 2014, resp. 2018. Jinak vážně nestonala. Dne 30. 5. 2020 se náhle z plného zdraví objevily bolesti břicha kolikovitého charakteru, které byly lokalizovány kolem pupku a vyzářovaly do levého podžebří, během několik hodin se výrazně zhoršily a byly doprovázeny nauzeou a zvracením. Stolice byla ještě v den obtíží ráno, větry odcházely méně. Po několika hodinách od vzniku obtíží byla odeslána k přijetí na chirurgické oddělení spádové nemocnice. Při vstupním fyzikálním vyšetření nebyly prokazatelné žádné známky peritoneálního dráždění,

břicho bylo měkké a bez hmatné rezistence. Skiagrafický nativní snímek břicha potvrdil rozšířené kličky periumbilikálně a v pravé jámě kyčelní až na 40 mm s hladinami tekutiny. Výsledek svědčil pro rozvíjející se ileus na tenkém střevě. Sonograficky byla v pravém hypogastriu na ileu patrna suspektní krátká invaginace střeva, bez patrného „lead point“, kličky střevní byly rozšířené a vyplněné obsahem s hyperperistaltikou, volná tekutina byla zjištěna perientericky a v malé pánvi. Následně provedená výpočetní tomografie břicha a pánve prokázala přesně neurčený, ale relativně dlouhý úsek terminálního ilea s výrazně zesílenou stěnou, na orálním okraji postiženého segmentu byl patrný krátký konvolut kliček s možným drobným abscesem, dilatace ilea a zmnožené ileocékálně uložené lymfatické uzliny. Laboratorně při přijetí byla výrazná leukocytóza ($23,1 \times 10^9/l$) a středně zvýšená hodnota CRP (28,6 mg/l). Po ukončení

týdenní hospitalizace, při které došlo k obnově střevní pasáže, byla zavedena intenzivní protizánětlivá terapie metylprednisolonem 40 mg denně a léčba pantoprazolem 40 mg denně. Dávka glukokortikoidu byla od 16. 6. 2020 postupně snižována. V dalším průběhu se u nemocné několikrát objevily krátkodobé křečovité bolesti břicha menší intenzity, a to i přes přísnou bezezbytkovou dietu, jinak byla bez větších obtíží. S odstupem asi čtyř týdnů od vzniku prvních obtíží bylo provedeno kontrolní USG vyšetření břicha, které prokázalo normální poměry na tenkých kličkách, stěna terminálního ilea byla normální šíře a bez zvýšené vaskularizace. Kolo­skopické vyšetření ozřejmilo normální nález na celém tlustém střevě, intaktní Bauhinovu chlopeň a neprostupnou stenózu na terminálním ileu lokalizovanou cca 10 cm nad chlopní (obr. 1). Dále bylo doplněno ještě MR-enterografické vyšetření (obr. 2). Vzhledem k in-



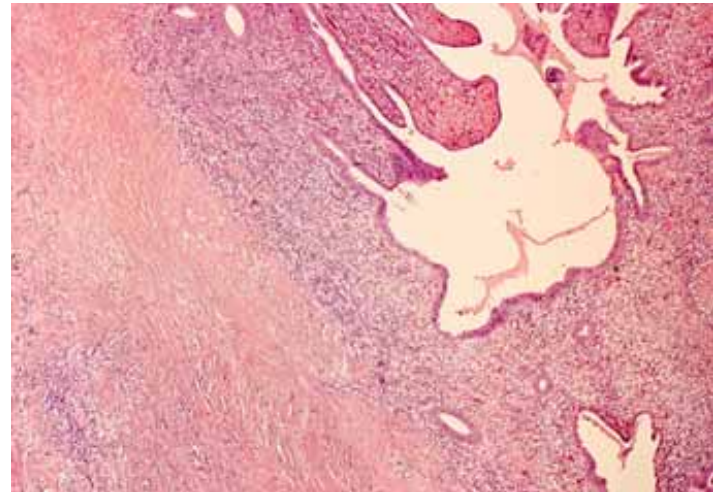
Obr. 1. Koloskopický nález terminálním ileu cca 10 cm nad Bauhinovou chlopní (z archivu Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty, ISCARE a.s., Praha).



Obr. 2. MR-enterografické vyšetření provedené s odstupem dvou měsíců od prvních obtíží (z archivu Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty, ISCARE a.s., Praha).



Obr. 3. Rozstřížený resekát terminálního ilea a céka s nálezem na okruží terminálního ilea, který vedl k jeho stenóze (z archivu prof. MUDr. M. Kasalického, CSc., Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha).



Obr. 4. Histologický obraz z útvaru vycházejícího z okruží terminálního ilea (z archivu plk. prim. MUDr. P. Hrabala, Patologicko-anatomické oddělení, ÚVN Praha).

termitentním bolestem břicha a nálezem na terminálním ileu byla indikována laparoskopická ileocékální resekce, která se uskutečnila počátkem září 2020 na Chirurgické klinice 2. LF UK a ÚVN

v Praze (operatér prof. MUDr. M. Kasalický, CSc.). Resekát terminálního ilea a céka je patrný na obr. 3, výsledek histologického vyšetření na obr. 4 (plk. prim. MUDr. P. Hrabal).

Otázka:

Jaká je Vaše diagnóza?

Správnou odpověď a komentář naleznete na str. 456.



POSTGRADUÁLNÍ KURZ ČGS 2020

2. – 4. PROSINCE 2020 - ONLINE



REGISTRACE BYLA SPUŠTĚNA

www.gastrodny2020.cz



HYRIMOZ[®]

ADALIMUMAB SANDOZ



Zkrácená informace o přípravku Hyrimoz:

Název přípravku: Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Hyrimoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. Jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg. **Indikace:** Revmatoidní artritida. Juvenilní idiopatická artritida. Axilární spondylartritida. Psoriatická artritida. Psoriáza. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů. Hidradenitis suppurativa. Crohnova choroba. Crohnova choroba u pediatrických pacientů. Ulcerózní kolitida. Uveitida. Uveitida u pediatrických pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Léčba přípravkem Hyrimoz má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě Indikovaných onemocnění. Pacienti léčení přípravkem Hyrimoz musí být vybaveni informační kartičkou pacienta. Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Hyrimoz aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné. Přípravek se aplikuje subkutánně. Pro podrobný rozpis dávkování a dávkovací režimy u jednotlivých indikací čtěte úplnou verzi SPC přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepsa a oportunní infekce. Středně těžké až těžké srdeční selhání. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění se týkají těchto situací: Závažné a oportunní infekce. Reaktivace hepatitidy B. Neurologické příhody. Alergické reakce. Imunosuprese. Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy. Hematologické reakce. Očkování. Městnavé srdeční selhání. Autoimunitní procesy. Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF. Chirurgické výkony. Obstrukce tenkého střeva. Starší a pediatrickí pacienti. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu. Anakinra. Abatacept. **Těhotenství a kojení:** Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Hyrimoz lze podávat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mohou se objevit vertigo a zrakové poruchy. **Nežádoucí účinky:** Infekce dýchacích cest, systémové infekce, střední infekce, infekce kůže a měkkých tkání, orální infekce, infekce reprodukčního systému, infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce, karcinom kůže vyjma melanomu, benigní neoplazie, leukopenie, leukocytóza, trombocytopenie, hypersenzitivita, alergie, hypokalémie, zvýšené kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace, alterace nálady, parestezie, migréna, poruchy zraku, vertigo, tachykardie, hypertenze, astma, krvácení z GI traktu, rash, svalové spazmy, poškození ledvin, bolest na hrudi, poruchy koagulace, poruchy hojení. Pro úplný výčet viz plná verze SPC. **Druh obalu a velikost balení:** Stříkačka z čírého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou, jehlou z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opárkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. Předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem (pero SensoReady). Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly a pryžovou zátkou. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku. **Balení:** Stříkačka 40 mg: 2 předplněné injekční stříkačky. Pero 40 mg: 2 předplněná pera SensoReady. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Netřepajte. Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Hyrimoz lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 21 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 21 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH; Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/18/1286/001, EU/1/18/1286/002, EU/1/18/1286/003, EU/1/18/1286/004, EU/1/18/1286/005, EU/1/18/1286/006. **Datum registrace:** 26.7.2018 **Datum poslední revize textu:** 07/2020. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

Surveillance of hepatocellular carcinoma in Slovakia

Surveillance hepatocelulárneho karcinómu na Slovensku

L. Skladaný^{1,2}, S. Adamcová Selčanová^{1,2}, J. Čiefová¹, S. Dražilová², M. Žigrai², P. Jarčuska², T. Koller²

¹HEGITO (Division of Hepatology, Gastroenterology and Liver Transplantation) of the Department of Internal Medicine II, Faculty of Medicine, Slovak Medical University, FD Roosevelt Hospital, Banská Bystrica, Slovakia

²The working party of the Slovak Society of Hepatology

Summary: Background: Certain trials have demonstrated that surveillance of hepatocellular carcinoma (HCC) lowers mortality via earlier diagnosis and therapy. We aimed to analyse surveillance performance in order to define targets for improvement. **Methods:** We retrospectively analysed consecutive patients (pts) ELIGIBLE for surveillance between January 2001 and December 2010, with three questions: 1. How many have had surveillance RECOMMENDED and 2. PERFORMED, and by which method and 3. with what outcome. We divided the pts into three groups by diagnosis of cirrhosis or HBV infection (ELIGIBLE), written recommendation for surveillance (RECOMMENDED) and ≥ 2 US or alpha-fetoprotein (AFP) exams six months apart (PERFORMED). We recorded the demographics, liver disease characteristics, ultrasound (US), AFP, new lesions, their size and mortality. We excluded patients without data for analysis. **Results:** We identified 445 and excluded 52 of the ELIGIBLE pts. The remaining 393 pts formed the RECOMMENDED group: 334 (85%) with cirrhosis, 59 (15%) with HBV infection. The median age was 55 years, 34% were females. The most prevalent aetiologies were alcohol-related liver disease (ALD, 46%), non-alcoholic steatohepatitis (NASH, 17%) and hepatitis C virus (HCV, 12%). Surveillance was PERFORMED in 322 (82%) of the RECOMMENDED pts by US only in 1%, AFP in 40% and US with AFP in 31% of the pts, respectively. New lesions were detected in 2.2% of the pts, aged 63.5 years (53–79), with diameter of 31.5 mm (9–120) in 8 surveillance pts and 75 mm (35–115) in 2 pts without surveillance ($p = 0.296$). **Conclusion:** This quality control study has shown that the uptake of HCC surveillance in pts with valid indication was suboptimal, the methods used deviated considerably from the guidelines and the diameter of newly-detected lesions was larger than would be required for surveillance to be effective.

Key words: surveillance – hepatocellular carcinoma – abdominal ultrasound – alpha-fetoprotein

Súhrn: Úvod: Viaceré štúdie preukázali, že surveillance hepatocelulárneho karcinómu (HCC) vďaka včasnej diagnostike a liečbe znižuje mortalitu. Cieľom našej práce bolo analyzovať realizáciu surveillance a definovať možnosti zlepšenia. **Metodika:** Retrospektívne sme analyzovali za sebou idúcich pacientov v intervale medzi januárom 2001 a decembrom 2010 so ŽIADÚCOU surveillance, kde sme si kládli tri otázky: 1. U koľkých bola surveillance ODPORÚČANÁ; 2. U koľkých bola VYKONANÁ a akou metódou; a 3. S akým výsledkom. Pacientov sme rozdelili do troch skupín – s diagnózou cirhózy, alebo HBV infekcie (ŽIADÚCA surveillance), s písomným odporúčaním surveillance (ODPORÚČANÁ), a s realizovanou surveillance (REALIZOVANÁ) pomocou ≥ 2 ultrasonografií (US), alebo AFP každých šesť mesiacov. Sledovali sme demografiu, charakteristiku ochorenia pečene, US, AFP, nové lézie, ich veľkosť a mortalitu. Vylúčení boli pacienti s nedostatkom údajov. **Výsledky:** Identifikovali sme 445 a vylúčili z nich 52 pacientov so ŽIADÚCOU surveillance. Zvyšných 393 pacientov tvorilo skupinu ODPORÚČANÁ, z toho 334 pacientov (85 %) s cirhózou a 59 (15 %) s HBV infekciou. Medián veku bol 55 rokov, 34 % tvorili ženy. Najčastejšou etiológiou bola ALD (46 %), NASH (17 %), a HCV (12 %). Surveillance bola REALIZOVANÁ u 322 (82 %) pacientov zo skupiny ODPORÚČANÁ pomocou US u 1 %, AFP u 40 %, a US s AFP u 31 % pacientov. Nové lézie boli detekované u 2,2 % pacientov, s priemerným vekom 63,5 rokov (53 – 79), s priemerom 31,5 mm (9 – 120) u 8 pacientov v rámci surveillance a 75 mm (35 – 115) u 2 pacientov bez surveillance ($p = 0,296$). **Záver:** Táto štúdia kontroly kvality poukázala na suboptimálnu surveillance hepatocelulárneho karcinómu u pacientov v odporúčaných indikáciách, využívané metódy sa značne odlišovali od platných odporúčaní a priemer novozistených lézií bol väčší, ako by si vyžadovala efektívna surveillance.

Kľúčové slová: surveillance – hepatocelulárny karcinóm – abdominálna ultrasonografia – alfafetoprotein

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent (90%) primary liver tumour and 16th most common cause of

death [1,2]. Among cancers, HCC ranks fifth in frequency, second or third as a global cause of death and first in the rate of increase in mortality, especially in the

West and very probably in Slovakia (SK) – mostly due to its association with non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) and alcohol-related liver disease (ALD) [3–5].

Slovakia belongs amongst the medium-incidence countries with 3 to 30 new cases per 100,000 inhabitants and is among those countries where incidence is on the rise [2,3,6–11]. In unresectable HCCs, five-year survival is less than 5% [12]. Finding HCC early is therefore crucial, while small, localised and early-stage tumours are amenable to better treatment options with better prognosis [13–16]. Although detection at an early stage remains the most important prognostic factor, less than 20% of the patients are diagnosed at a stage eligible for curative treatment options [17]. The method of choice to make the HCC diagnosis early is surveillance (SUR). Most scientific societies such as AASLD, EASL, APASL and Veteran Affairs, as well as the Slovak Society of Hepatology recommend surveillance in their guidelines [13,15,18–20]. While screening is defined as a one-time application of a test that allows the detection of a disease at a stage when intervention may improve the natural course and outcome, SUR is the repeated application of such a test over time [13]. The objective of both is to reduce disease-specific mortality [21,22]. Surveillance of HCC is a public health approach to i) a well-defined group of pts ii) at increased risk of HCC, by means of iii) a widely available and acceptable diagnostic method – abdominal ultrasound (US). Despite continuing debate, alpha-fetoprotein (AFP) has been discarded as a tool recommended for surveillance due to its small added value to the sensitivity of the US-only approach, its controversial impact on specificity and incremental cost [13,19,23,24]. The 6-month interval between US examinations is based on the data on the tumour doubling time and the cost effectiveness of US exam frequency [25,26]. According to valid guidelines operative during the interval of our study, the group at risk (ELIGIBLE) consisted of pts with i) liver cirrhosis of any aetiology and with ii) hepatitis B virus (HBV) infection plus additional characteristics [18].

In our previous study, we found that only 24% of 207 pts with HCC had been diagnosed by means of SUR [11]. These patients had smaller tumours (5.05 vs. 8.6 cm) and more favourable BCLC staging (BCLC A 31% vs. 9%, $p=0.0002$), than their counterparts with HCC diagnosed by other means [11]. However, the diameter of lesions discovered in the SUR group was still larger than that required for SUR to be fully effective [11,21,22].

Aim

We aimed to determine the downstream cascade of care from SUR eligibility to SUR effect to SUR quality in order to determine:

1. What proportion of pts fulfilling the indication criteria (ELIGIBLE) have actually received a written recommendation for SUR (RECOMMENDED).
2. What proportion had SUR actually PERFORMED).
3. Which modality of SUR was used – US, AFP or both.

Methods

At the liver unit (LU) of the tertiary referral centre serving the region with about 6×10^5 inhabitants we performed a retrospective study among SUR-ELIGIBLE pts to determine the PERFORMED-to-ELIGIBLE ratio. Our standard practice at the LU has been to provide a written recommendation for SUR to all pts with a valid indication, with a clear note to use semi-annual US. We do not issue any remarks as to where/by whom SUR should be performed. We have followed up our patients at intervals determined mainly by the stage of cirrhosis, but at least once a year. We have conceived this study as a quality control procedure of the SUR process [18].

The study was carried out in accordance with the proceedings of the Declaration of Helsinki. All the patients have signed an informed consent. The study has a retrospective design, the data were anonymised in the database. The dataset for this observational study is available from the authors upon request.

One of the authors (JČ) performed the search of the institutional electronic database – Care Center® (NIS – CC), which was followed by a manual search of retrieved medical records. We included patients with liver cirrhosis of any aetiology and with chronic HBV infection without cirrhosis but with added characteristics according to the guidelines [15]. We used these two indications as key words for a search of the electronic database. We excluded patients with insufficient data and patients who were lost to follow-up. We enrolled patients for whom the first recommendation for surveillance fell in the 10-year interval between 1 January 2001 and 31 December 2010.

We accepted the diagnosis of liver cirrhosis as stated in the medical record when it was clearly established by an experienced hepatologist from the LU. The only prerequisite for the diagnosis of HBV infection was HBsAg positivity; we did not take into account biochemical, virological or histological activities. We defined SUR as at least two US and/or AFP exams performed 6 months apart. With the help of these definitions, we have created three groups which have enabled us to evaluate the process:

1. ELIGIBLE group (diagnosis of liver cirrhosis or HBV infection with a clear indication for surveillance).
2. RECOMMENDED group (written recommendation for SUR in the medical records of ELIGIBLE patients). The recommendation usually read 'We recommend... performing surveillance at 6-month intervals by US'.
3. PERFORMED group (at least two surveillance procedures performed six months apart).

The variables included in the analysis were age, gender, aetiology of liver cirrhosis, Child Pugh class, US and AFP exams, newly detected HCC lesions, their size and mortality.

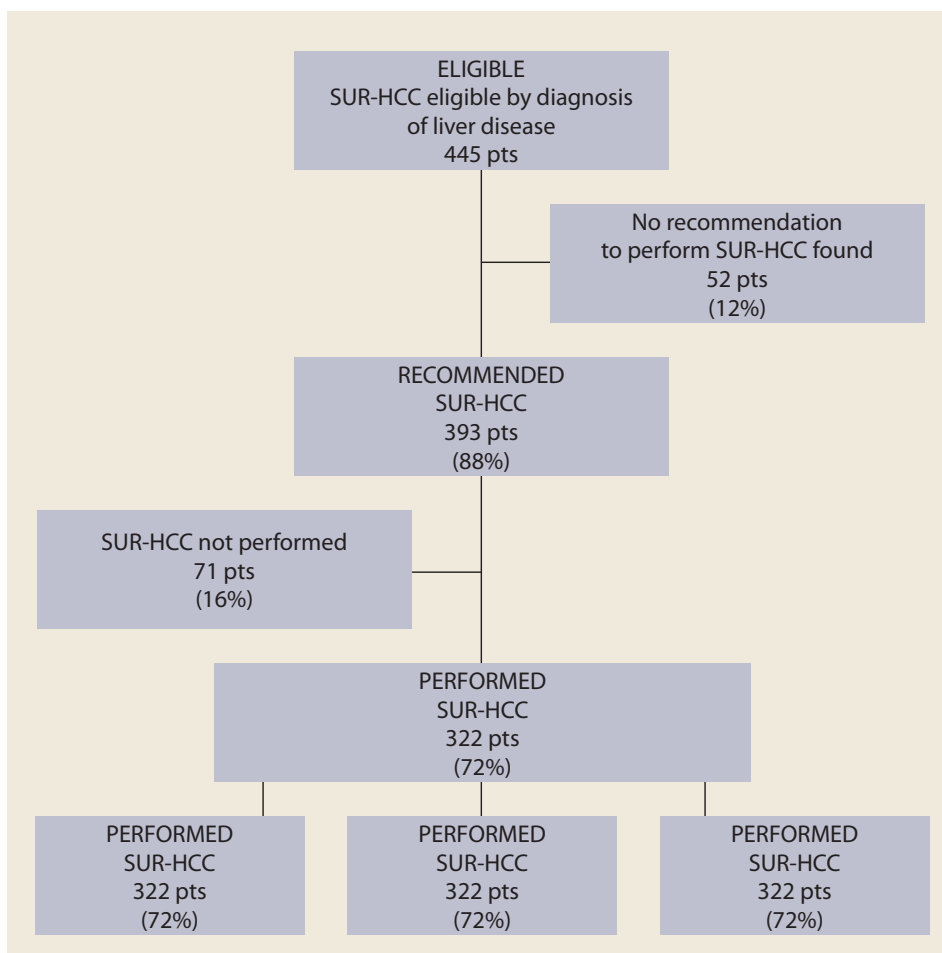
Results

We identified four hundred and forty-five (445) pts with an indication for SUR

Tab. 1. Baseline characteristics.

Tab. 1. Základné charakteristiky.

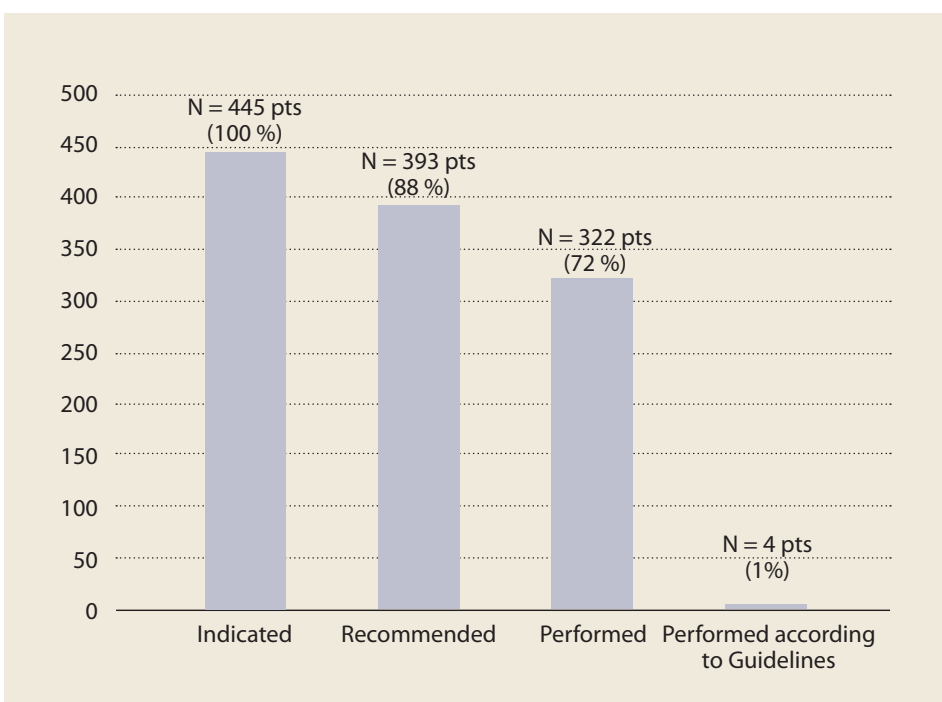
	Patients
Indicated surveillance HCC	445
recommended surveillance HCC	393 (88%)
performed surveillance HCC	322 (72%)
Liver cirrhosis	334 (85%)
HBV infection without liver cirrhosis	59 (15%)
Median age	55 years (22–83)
Gender	
male	243 (55%)
female	150 (34%)
Etiology	
ALD	153 (46%)
NASH	58 (17%)
HCV	39 (12%)
AIH	25 (7%)
HBV	22 (7%)
PSC	13 (4%)
cryptogenic	10 (3%)
PBC	7 (2%)
other	7 (2%)
Methods of surveillance	
AFP	179 (40%)
US + AFP	139 (31%)
US	4 (1%)

**Graph 1. Surveillance of hepatocellular carcinoma – real life results from Central Slovakia.**

Graf 1. Surveillance hepatocelulárneho karcinómu – skutočné výsledky zo stredného Slovenska.

(ELIGIBLE). In fifty-two of the ELIGIBLE patients (12%), we did not find a written recommendation for SUR in the medical records. The remaining 393 formed the RECOMMENDED group, of whom 334 (85%) had liver cirrhosis (22 caused by HBV infection) and 59 (15%) had chronic HBV infection without cirrhosis. The median age of the patients was 55 years (in a range of 22–83 years), females represented 34%. The primary aetiology of liver cirrhosis was ALD in 153 pts (46%), followed by NASH in 58 pts (17%), HCV infection in 39 pts (12%), autoimmune hepatitis in 25 pts (7%), HBV infection in 22 pts (7%), primary sclerosing cholangitis in 13 pts (4%), cryptogenic in 10 pts (3%), primary biliary cholangitis in 7 pts (2%) and other aetiologies in 7 pts (2%).

Despite written recommendations, SUR was not performed in 71 pts (18%) from the RECOMMENDED group (18%). Of the remaining 322 pts in whom SUR had been performed (which formed

**Graph 2 Cascade of care in pts ELIGIBLE for SUR – HCC (N = 445).**

Graf 2. Postupnosť starostlivosti o pacientov so žiadúcou surveillance HCC (n = 445).

Tab. 2. Focal lesions detected in the cohort during study interval (N = 10).

Tab. 2. Fokálne lézie zachytené v skupine počas sledovaného intervalu v štúdiu (n = 10).

		P value
Newly diagnosed focal lesions	10/393 (2.2%)	
Median age		
patients with lesions	63,5 years (53–79)	0.004
patients without lesions	54 years (20–81)	
Gender		
male	7/10 (1.5%)	
female	3/10 (0.7%)	
HCC uptake from surveillance	8/393 (1.8%)	
Median diameter of newly detected HCC		
with surveillance	31,5 mm (9–120)	0,296
without surveillance	75 mm (35–115)	
Mortality during follow-up (66 m)	6/10 (1.3%)	

the PERFORMED group), the modalities of SUR were as follows: US only in 4 pts (1%), AFP only in 179 pts (40%) and US together with AFP in 139 pts (31%). During the follow-up period of 66 months (12–120), new lesions were detected in 10 of 393 pts from the RECOMMENDED group (2.2%); their median age was 63.5 years (53–79) (Tab. 1, Graphs 1, 2). The median diameter of newly detected lesions was 31.5 mm (9–120) in eight surveillance pts and 75 mm (35–115) in two pts without SUR ($p = 0.296$). Six of these 10 patients died during the study interval (Tab. 2).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study on the performance of SUR from Central Europe. It shows that hepatologists at the tertiary referral centre had not been recommending surveillance in 12% (52 of 445) of the ELIGIBLE patients. Moreover, we found that SUR was not performed in 18% (71 out of 393) of the patients for whom it was recommended. Together, one in three eligible patients did not reach the process of surveillance. Of the remaining two-thirds, an inappropriate modality of surveillance (out of the guidelines) was used in almost three-quarters (71%) of the pts (AFP alone in 40% [179 of 322] and US plus AFP in 31% [139 of 322] of the pts). Moreover, the resultant size of newly detected lesions (31.5 mm) was

beyond the threshold required for effective recall policy to be applied. Taken together, we consider the results of this quality control study as proof of the suboptimal performance of SUR as a public health measure. Indirect support of this notion comes from the single-centre analysis of the HCC cohort in which only 24% of the patients were diagnosed by SUR and the diameter of the newly detected lesions in this group was more than 5 cm [11]. If left unnoticed, SUR will not be able to translate to its main aims: to diagnose HCC at an early stage, to increase uptake of radical therapies and to improve survival. On the other hand, experience from Italy and Japan shows a decreasing diameter of newly detected lesions by SUR over time [27]. Our results do not allow for deeper analysis of the reasons for the suboptimal performance of SUR [28,29], but it brings to light the main domains to work with in the region: to increase the awareness of SUR on the part of hepatologists, to increase the uptake of SUR after recommendation on the part of pts and to increase the sensitivity (detection rate) of US on the part of performing physicians.

There was a significant overuse of AFP either as the single diagnostic modality (in 40% [179 out of 322]) or in combination with the US (in 31% [139 out of 322]). Whereas the second approach can be accepted, although it has been more expensive and falsely positive than US

alone, the first is entirely unacceptable due to its low sensitivity and specificity (30). Although the cohort is small for this purpose, the number of newly detected lesions (2.5% [10 of 393 patients]) over the study period of 66 months (12–120) would support the allocation of Slovakia amongst low-medium incidence countries [9,10]. The median diameter of lesions (31.5 mm [9–120] [$p = 0.296$]) testifies to room for improvement in this segment of the process. In Slovakia, the US for SUR is performed by radiologists, ultrasound specialists, gastroenterologists and hepatologists, largely without specific training in liver cirrhosis and in SUR. Whether there is a difference in the detection rate between these specialties remains to be elucidated.

Our study has several limitations. It is a single-centre study with a limited follow-up period and a limited number of patients. For these reasons, we were unable to look in more detail at the relationships between age, sex, risk factors for HCC, aetiology of liver cirrhosis and outcome [31]. We think, however, that these limitations do not preclude the main conclusions.

The strength of our study lies in the fact that it is the first on the performance of SUR in the Central European region, and could serve as both a quality control measure and a pragmatic study.

Since SUR is considered a public health approach to increasing incidence disease with a long-term subclinical phase during which curative therapy and improved survival are possible, its performance is a matter of much interest [32,33]. Moreover, if enlarged, our cohort can serve as the basis for the calculation of incidence-based cost effectiveness of SUR in our region; in literature, the threshold incidence for SUR is controversial, depending on the aetiology of the liver disease and population studied, and varies from 0.5% to 2.6% [34]. Without more data on this subject, one cannot hope for more region-specific and personalised SUR recommendations [33,35–37].

Although reports on the underutilization of SUR similar to ours are not exceptional, we have to study the barriers to effective SUR locally, for they are known to be region-, and population-specific [38,39]. Our study has already addressed one of the most frequently cited barriers – the lack of knowledge about SUR on the part of caregivers and patients [40].

Conclusions

The uptake of SUR in patients with valid indications is suboptimal. The methods used deviate considerably from the guidelines operative at the time of the study, and the diameter of newly-detected lesions is larger than required for SUR to be fully effective.

Acknowledgment

We would like to thank Professor Amit Singal for his kind review of the paper.

References

- Moon H, Chi Eun J, Joon In L et al. All-treatment array of hepatocellular carcinoma from initial diagnosis to death: observation of cumulative treatments. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(11): 2327–2339. doi: 10.1007/s00432-017-2480-9.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 15, 380(9859): 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- El-Serag HB, Davilla JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4(1): 5–10. doi: 10.1177/1756283X10385964.
- Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 1972–1978. doi: 10.1002/hep.23527.
- Sawyers CL, Abate-Shen C et al. AACR Cancer Progress Report Writing Committee. AACR Cancer Progress Report 2013. *Clin Cancer Res* 2013; 19(20 Suppl): S4–S98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2107.
- Bosch FX, Ribes J, Cleries R et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9(2): 191–211. doi: 10.1016/j.cld.2004.12.009.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): 27–34. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.013.
- Global burden of disease: 2004 update. World Health Organization; International Agency for Cancer Research. *Globocan 2008* [on-line]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>. Accessed 2010.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- Skladany L, Adamcova Selcanova S, Malec V et al. Hepatocellular carcinoma in central Slovakia – Tertiary referral centre experience with 207 patients. *Gastroent Hepatol* 2018; 72(2): 99–107. doi: 10.14735/amgh201899
- Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(Suppl): S2–S6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182872f29.
- Hong TP, Gow PJ, Fink M. Surveillance improves survival of patients with hepatocellular carcinoma: a prospective population-based study. *J Hep* 2018; 209(8): 348–354. doi: 10.5694/mja18.00373.
- Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7(12):1632–1651. doi: 10.4254/wjh.v7.i12.1632.
- European Association for the Study of the Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908–943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
- van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol* 2015; 63(5): 1156–1163. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.012.
- Marquardt JU, Nguyen-Tat M, Galle PR et al. HCC Surveillance and Diagnostic Algorithms in Patients with Liver Cirrhosis. *Visc Med* 2016; 32(2): 110–115. doi: 10.1159/000445407.
- Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee of the AASLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5): 1208–1236. doi: 10.1002/hep.20933.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(3): 1020–1022. doi: 10.1002/hep.24199.
- Omata M, Lesmana LA, Tateishi R et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology Int* 2010; 4(2): 439–474. doi: 10.1007/s12072-010-9165-7.
- Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(4): e1001624. doi: 10.1371/journal.pmed.1001624.
- Singal AG; Mittal S; Yerokun OA et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. *Am J Med* 2017; 130(9):1099–1106. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.021.
- Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis – hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clin Liver Dis* 2015; 19(2): 309–323. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.005.
- Chang TS, Wu YC, Tung SY et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(6): 836–844. doi: 10.1038/ajg.2015.100.
- Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al; Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GRETCH). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54(6): 1987–1997. doi: 10.1002/hep.24545.
- Santi V, Trevisani F, Gramenzi A et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010; 53(2): 291–297. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.010.
- Kudo M. Surveillance, diagnosis, treatment, and outcome of liver cancer in Japan. *Liver Cancer* 2015; 4(1): 39–50. doi: 10.1159/000367727.
- Farvardin S, Patel J, Khambaty M et al. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(3): 875–884. doi: 10.1002/hep.28770.
- Goldberg DS, Taddei TH, Serper M. Identifying barriers to hepatocellular carcinoma surveillance in a national sample of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(3): 864–874. doi: 10.1002/hep.28765.
- Singal AG, Conjeevaram HS, Volk LM et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(5): 793–799. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1005.
- Schütte K, Balbisi F, Malfertheiner P. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors* 2016; 3(1): 37–43. doi: 10.1159/000446680.
- Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52(2): 518–527. doi: 10.1002/hep.23691.
- Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC)

in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62(6): 1723–1730. doi: 10.1002/hep.28123.

34. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1): 95–101. doi: 10.1016/j.cgh.2012.09.007.

35. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; 19(2): 361–379. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.012.

36. Archambeaud I, Auble H, Nahon P et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity. *Liver Int* 2015; 35(7): 1872–1876. doi: 10.1111/liv.12767.

37. Rac M, Koller T, Jarcuska P et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Hepatocellular Carcinoma (HCC): Single Centre Experience. *Inflamm Intest Dis* 2017; 2: 55.

38. Singal AG, Yopp A, Celette SS et al. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Int Med* 2012; 27(7): 861–867. doi: 10.1007/s11606-011-1952-x.

39. McGowan CE, Edwards TP, Luong MU et al. Suboptimal surveillance for and knowledge of hepatocellular carcinoma among primary care providers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(4): 799–804. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.056.

40. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(12): 2140–2151. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.014.

Submitted/Doručené: 22. 9. 2020

Accepted/Prijaté: 5. 10. 2020

Svetlana Adamcová Selčanová, MD, PhD.
HEGITO (Division of Hepatology,
Gastroenterology and Liver
Transplantation) of the Department
of Internal Medicine II,
Faculty of Medicine, Slovak Medical
University, FD Roosevelt Hospital,
Banska Bystrica
Ludvika Svobodu 1
974 01 Banska Bystrica
Slovakia
sselcanova@gmail.com

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Key Points: Our previous upstream study has shown that only 24% of HCCs were diagnosed by means of SUR. We responded by conceiving this retrospective study aiming at bringing to light downstream events in the process of SUR: from the identification of ELIGIBLE patients to RECOMMENDATION of SUR, to uptake, to PERFORMANCE. The main findings were that physicians do not recommend SUR to all eligible patients, and that not all patients actualise the recommendation to SUR. Moreover, for those wading through to SUR, the method is very often inappropriate, and newly detected lesions too large to be cured. These findings are amenable to targeted interventions, however, and we are obliged to take this step.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že v súvislosti s predmetom článku nemajú finančné, poradenské ani iné komerčné záujmy.

Kľúčové body: Naša predchádzajúca štúdia ukázala, že iba 24 % HCC bolo diagnostikovaných pomocou SUR. Odpovedali sme koncepciou tejto retrospektívnej štúdie zameranej na objasnenie následných udalostí v procese SUR: od identifikácie pacientov so žiadúcou surveillance cez ODPORÚČANÚ SUR, až po VYKONANÚ. Hlavné zistenia boli, že lekári neodporúčajú SUR všetkým indikovaným pacientom a že nie všetci pacienti aktualizujú odporúčanie pre SUR. Navyše, aj u tých, ktorí absolvovali SUR, je využitá metóda veľmi často nevhodná a novo zistené lézie príliš veľké na kuratívnu liečbu. Tieto zistenia sú však prístupné cieľenej intervencii a my máme povinnosť tento krok urobiť.

Publikačná etika: Príspevok nebol doteraz publikovaný ani nie je v súčasnosti zaslaný do iného časopisu na recenziu. Autori súhlasia s uverejnením svojho mena a e-mailového kontaktu v publikovanom texte.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE publikačné kritériá biomedicínskych časopisov.

Prediktory pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningu kolorektálního karcinomu – průběžné výsledky multicentrické prospektivní studie

Predictors of advanced colorectal neoplasia in colorectal cancer screening – interim results of multicentric prospective study

T. Grega¹, G. Vojtěchová¹, O. Ngo^{2,3}, M. Ambrožová³, M. Voška¹, O. Májek^{2,3}, J. Jirkovská¹, M. Zavoral¹, Š. Suchánek¹

¹ Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha

² Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

³ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Souhrn: Úvod: Výskyt pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningové populaci vykazuje velkou diverzitu s prevalencí 3–12 %. Vzhledem k nerovnoměrnému rozložení v populaci jsou hledány potenciální rizikové faktory, které by umožňovaly stratifikaci jedinců dle míry rizika kolorektální neoplazie. **Cíl:** Hodnocení potenciálních rizikových faktorů asociovaných s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningové populaci. **Metodika:** Do analýzy byli zahrnuti asymptomatictí jedinci ve věku 45–75 let, kteří podstoupili preventivní koloskopii v letech 2012–2016 v rámci multicentrické prospektivní studie sledující metabolické rizikové faktory kolorektálního karcinomu (MRF KRK studie). Byly provedeny základní popisné statistiky dat. Srovnání potenciálních rizikových faktorů asociovaných s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. **Výsledky:** Do studie bylo zahrnuto celkem 1 967 jedinců; 1 108 mužů (56,3 %) a 859 žen (43,7 %); průměrný věk jedinců byl 60 let. Celkem 59,7 % osob bylo referováno k primární screeningové koloskopii (1 174 osob) a 793 osob (40,3 %) podstoupilo koloskopii po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice (TOKS). Celkový počet pokročilých kolorektálních neoplazií v souboru byl 11,8 % (233 jedinců). Mezi potenciální rizikové faktory asociované s pokročilou kolorektální neoplazií patřily věk ($p < 0,001$), mužské pohlaví ($p = 0,001$), kouření ($p < 0,001$), sérová koncentrace triglyceridů ($p = 0,029$; zejména koncentrace > 2 mmol/l) a nízká hladina vitamínu D ($p = 0,033$). Jedná se o předběžné výsledky, které budou podrobně zkoumány v navazující analýze dat pomocí logistické regrese. **Závěr:** Potenciálně nejsilnějšími faktory asociovanými s pokročilou kolorektální neoplazií byly věk, pohlaví a kouření. Kromě těchto faktorů byla významně asociovaná s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie sérová koncentrace triglyceridů a nízká hladina vitamínu D. U jedinců s vyšším výskytem pokročilých kolorektálních neoplazií dle daných faktorů by měla být zvažována primárně screeningová koloskopie.

Klíčová slova: kolorektální neoplazie – rizikové faktory – screening – koloskopie – metabolický syndrom

Summary: Introduction: The incidence of advanced colorectal neoplasia in the screening population shows great diversity with a prevalence of 3–12 %. Due to the uneven distribution in the population, potential risk factors that would allow the stratification of individuals according to the degree of risk of colorectal neoplasia are searched. **Aim:** To determine the risk factors associated with the occurrence of advanced colorectal neoplasia in the screening population. **Methods:** Asymptomatic individuals aged 45–75 years who underwent preventive colonoscopy in 2012–2016 in a multicenter prospective study monitoring metabolic risk factors for CRC (MRF CRC study) were included in the analysis. Data were analyzed using descriptive statistics. The Fisher's exact test was used to compare the risk factors with the occurrence of advanced colorectal neoplasia. **Results:** There were 1,108 men (56.3%) and 859 women (43.7%) in the group; the average age of the individuals was 60 years. The majority of subjects were referred for primary screening colonoscopy (1,174 subjects; 59.7%) and 793 subjects (40.3%) underwent FOBT positive colonoscopy. The total number of advanced colorectal neoplasms in the cohort was 11.8% (233 individuals). The independent risk factors significantly associated with advanced colorectal neoplasia included age ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.001$), smoking ($p < 0.001$), serum concentrations of triglycerides ($p = 0.029$; especially concentrations > 2 mmol/l) and low vitamin D ($p = 0.033$). These are preliminary results which will be specified in the following more detailed data analysis using logistic regression. **Conclusion:** The strongest risk factors associated with advanced colorectal neoplasia were age, gender and smoking. In addition to these factors, serum triglyceride levels and low vitamin D were significantly associated with advanced colorectal neoplasia. In the individuals with a higher incidence of advanced colorectal neoplasia according to the given factors, primary screening colonoscopy should be considered.

Key words: colorectal neoplasia – risk factors – screening – colonoscopy – metabolic syndrome

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi nejčastější příčiny celkové morbidity a mortality ve vyspělých zemích [1]. Přirozený vývoj sporadického KRK je víceletý proces a obvykle probíhá cestou prekancerózních adenomových lézí [2]. Časná detekce a endoskopická resekce prekancerózních lézí je spojena s poklesem incidence KRK. Kromě prekancerózních lézí umožňuje screening detekci časných stadií KRK, které jsou lépe léčitelné v porovnání s pokročilým KRK [3]. Zlatým standardem screeningového vyšetření tlustého střeva je koloskopie. Ačkoli je koloskopie vysoce efektivní, její

celoplošné použití je limitováno dostupností lidských a ekonomických zdrojů, nižší mírou adherence cílové populace a vyšší mírou komplikací v porovnání s neinvazivními testy na okultní krvácení (TOKS) [4]. Na základě těchto limitací jsou hledány klinické, laboratorní a genetické prediktory, které by umožnily stratifikaci rizika kolorektální neoplazie v běžné populaci. Stratifikace jedinců na vyšší nebo nižší riziko kolorektální neoplazie je krokem k personalizovanému screeningu KRK. Stratifikace umožňuje na základě rizikovitosti pacienta zahájit screening v mladším nebo starším věku, včetně určení optimálních

intervalů pro další koloskopie. Recentně byla vyvinuta řada prediktivních skórovacích systémů kolorektální neoplazie, nicméně pro výrazně heterogenní výsledky není většina z nich uplatňována v běžné klinické praxi. Výjimku představuje Asijsko-pacifický skórovací systém (APCS – Asia-Pacific Colorectal Cancer Score), který je běžně využíván v jihovýchodní Asii [5]. Tento bodovací systém stratifikuje asymptomatické jedince na základě přítomnosti čtyř rizikových faktorů:

- věk;
- pohlaví;
- rodinná anamnéza;
- přítomnost kouření.

Systém APCS je jednoduchý a mohou ho používat praktičtí lékaři nebo zdravotní sestry. Asymptomatické jedince s vyšším rizikem kolorektální neoplazie jsou na základě APCS referováni ke koloskopickému screeningu, zatímco pacienti s běžným nebo středním rizikem podstupují TOKS.

V posledních letech se hromadí důkazy o zvýšeném riziku kolorektální neoplazie u pacientů s metabolickým syndromem (MS) [6]. Vzhledem k narůstající incidenci MS v západních zemích jsou kromě věku, pohlaví, rodinné anamnézy a kouření zkoumány složky MS jako prediktivní faktory k identifikaci jedinců s vyšším rizikem kolorektální neoplazie. Podle definice z roku 2009 je MS definován jako stav splňující tři nebo více kritérií z následujících:

- centrální/abdominální obezita měřená jako obvod pasu (u mužů > 102 cm, u žen > 88 cm);
- triglyceridy nalačno > 1,7 mmol/l;
- nízký HDL cholesterol (u mužů < 1,0 mmol/l, u žen < 1,3 mmol/l);
- arteriální hypertenze ($\geq 130/85$ mm Hg);
- glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l;
- diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu [7].

Cílem naší studie bylo stanovení asociace faktorů metabolického syndromu

Tab. 1. Celková charakteristika jedinců v souboru.

Tab. 1. Overall characteristics of individuals in the group.

	Počet pacientů (% pokročilých kolorektálních neoplazií)	p hodnota**
n = 1 967		
Věková kategorie		
45–49 let	110 (5,5 %)	< 0,001
50–54 let	366 (8,5 %)	
55–59 let	407 (9,6 %)	
60–64 let	457 (9,6 %)	
65–69 let	408 (18,1 %)	
70+ let	219 (17,8 %)	
Pohlaví		
muž	1 108 (14,0 %)	0,001
žena	859 (9,1 %)	
BMI*		
0–19 kg/m ²	33 (9,1 %)	0,418
20–24 kg/m ²	487 (9,9 %)	
25–29 kg/m ²	847 (12,3 %)	
30–34 kg/m ²	413 (12,3 %)	
35+ kg/m ²	174 (14,9 %)	
Kouření		
nekouří, nikdy nekouřil/a	1 099 (9,2 %)	< 0,001
nekouří, dříve kouřil/a	504 (13,9)	
aktuálně kouří	364 (17,0 %)	
Indikace k vyšetření		
screeningová koloskopie	1 174 (7,0 %)	< 0,001
TOKS pozitivní koloskopie***	793 (19,0 %)	

*u 13 pacientů nebyly vyplněny údaje o BMI, **p hodnota získána pomocí Fisherova exaktního testu, ***TOKS – test na okultní krvácení do stolice.

a dalších potenciálních faktorů (věk, pohlaví, přítomnost kouření, hladina vitamínu D a přítomnost medikace statinem, kyselinou acetylsalicylovou [ASA], inzulinem anebo metforminem) asociovaných s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie v asymptomatické screeningové populaci.

Metodika

Do analýzy byli zahrnuti asymptomatictí jedinci s běžným rizikem kolorektální neoplazie ve věku 45–75 let, kteří podstoupili screeningovou nebo TOKS pozitivní koloskopii mezi lety 2012 a 2016 v rámci multicentrické prospektivní studie sledující metabolické rizikové faktory KRK (MRF KRK studie). Podrobný popis metodiky včetně sledovaných cílů této studie byl publikován v roce 2016 [6]. Z analýzy byli vyřazeni jedinci s vysokým rizikem kolorektální neoplazie, kteří měli pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézu, event. familiární hereditární syndromy. Dále byly vyřazeny osoby s přítomností alarmujících symptomů a se zánětlivým střevním onemocněním. Před samotným endoskopickým vyšetřením bylo provedeno měření krevního tlaku a krevní odběry (krevní obraz, koagulace a biochemické vyšetření včetně vitamínu D, lipidového a glukózového metabolismu včetně glykovaného hemoglobinu). Koloskopie byla prováděna standardním postupem dle doporučení České gastroenterologické společnosti ČLS JEP [8]. Po absolvování koloskopie se provádělo antropometrické měření (obvod pasu, hmotnost, výška), stanovení indexu tělesné hmotnosti (BMI – body mass index). Následně všichni jedinci vyplnili dotazník zaměřený na informace o kouření, přítomnosti poruchy glukózového metabolismu (diabetes mellitus 2. typu nebo prediabetes na základě orálního glukózového tolerančního testu) a užívané medikace (statiny, ASA, u diabetiků metformin a inzulin). Pokročilá kolorektální neoplazie byla definována jako adenom velikosti > 10 mm a/nebo adenom s vilózní složkou a/nebo s těžkou dysplazií.

Tab. 2. Farmakologická anamnéza.

Tab. 2. Pharmacological history.

	Počet pacientů s poruchou glukózového metabolismu (% pokročilých kolorektálních neoplazií), n = 514	p hodnota*
Medikace**		
perorální antidiabetika, metformin	268 (11,2 %)	1,000
inzulin	69 (11,6 %)	
	Počet pacientů celkem (% pokročilých kolorektálních neoplazií), n = 1 967	p hodnota*
Statin		
ano	520 (11,2 %)	0,635
ne	1 447 (12,1 %)	
Kyselina acetylsalicylová (ASA)		
ano	285 (13,7 %)	0,321
ne	1 682 (11,5 %)	
*p hodnota získána pomocí Fisherova exaktního testu, **chybí údaje o medikaci u 177 záznamů, byli srovnáváni diabetici užívající perorální antidiabetika či metformin a diabetici užívající inzulin vs. výskyt pokročilých kolorektálních neoplazií u těchto pacientů.		

Data byla analyzována a prezentována prostřednictvím základních popisných statistik. Hodnocení faktorů souvisejících s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie bylo provedeno pomocí Fisherova exaktního testu. Hladina významnosti testu byla stanovena na 0,05. Analýza byla provedena ve statistickém softwaru STATA/IC 15.

Výsledky

Soubor pacientů

Celkem bylo osloveno 2 362 jedinců, z toho 10 jedinců odmítlo účast a 33 jedinců nesplňovalo věkové vstupní kritérium (45–75 let). Po vyřazení jedinců s nekompletními záznamy bylo do finální analýzy zařazeno 1 967 jedinců: 1 108 mužů (56,3 %) a 859 žen (43,7 %) s průměrným věkem 60 let (tab. 1). Počet jedinců s obezitou charakterizovanou jako BMI > 30 kg/m² byl 587 (29,8 %). V souboru bylo celkem 514 (26,1 %) jedinců s poruchou glukózového metabolismu: diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a prediabetes. Celkem 504 osob (25,6 %) přiznalo, že dříve kouřilo cigarety, ale nyní již nekouří, a 364 osob (18,5 %)

udávalo aktivní kouření cigaret. Většina jedinců byla referovaná k primární screeningové koloskopii (1 174 jedinců; 59,7 %) a 793 jedinců (40,3 %) podstoupilo TOKS pozitivní koloskopii. Podíl vybrané medikace v souboru pacientů (statiny, ASA, u diabetiků metformin a inzulin) je uveden v tab. 2.

Potenciální faktory asociované s pokročilou kolorektální neoplazií

Celkový počet pokročilých kolorektálních neoplazií ve studovaném souboru jedinců představoval 11,8 % (233 jedinců). Výskyt pokročilých kolorektálních neoplazií se statisticky významně lišil u parametrů:

- věk (p < 0,001);
- pohlaví (p = 0,001);
- kouření (p < 0,001);
- sérová koncentrace triglyceridů (p = 0,029);
- hladina vitamínu D (p = 0,033).

Hodnota BMI a užívaná medikace (statiny, ASA, u diabetiků inzulin a metformin) nebyly signifikantně asociovány s pokročilou kolorektální neo-

Tab. 3a. Laboratorní hodnoty a jejich asociace s pokročilou kolorektální neoplazií.

Tab. 3a. Laboratory values and their association with advanced colorectal neoplasia.

	Počet pacientů s poruchou glukozového metabolismu (% pokročilých kolorektálních neoplazií), n = 514	p hodnota**
Glykemie nalačno*		
0–4 mmol/l	38 (7,9 %)	0,368
5–6 mmol/l	273 (14,7 %)	
7–8 mmol/l	131 (10,7 %)	
9+ mmol/l	55 (18,2 %)	
Glykovaný hemoglobin*		
0–19 mmol/mol	63 (25,4 %)	0,031
20–39 mmol/mol	51 (13,7 %)	
40–49 mmol/mol	157 (11,5 %)	
50–59 mmol/mol	80 (7,5 %)	
60–79 mmol/mol	47 (6,4 %)	
80+ mmol/mol	16 (6,3 %)	
Vitamin D*		
0–19 nmol/mol	48 (29,2 %)	0,033
20–39 nmol/mol	60 (15,0 %)	
40–59 nmol/mol	45 (15,6 %)	
60–79 nmol/mol	52 (5,8 %)	
80+ nmol/mol	12 (16,7 %)	

*u těchto parametrů chybí údaje: glykemie nalačno (n = 17), glykovaný hemoglobin (n = 100), vitamin D (n = 297), **p hodnota získána pomocí Fisherova exaktního testu.

Tab. 3b. Laboratorní hodnoty a jejich asociace s pokročilou kolorektální neoplazií.

Tab. 3b. Laboratory values and their association with advanced colorectal neoplasia.

	Počet pacientů (% pokročilých kolorektálních neoplazií), n = 1 967	p hodnota**
Triglyceridy*		
0,0–0,4 mmol/l	91 (6,6 %)	0,029
0,5–0,9 mmol/l	670 (10,0 %)	
1,0–1,4 mmol/l	540 (13,0 %)	
1,5–1,9 mmol/l	299 (10,4 %)	
2,0–2,4 mmol/l	164 (15,9 %)	
2,5+ mmol/l	185 (16,8 %)	

*u 18 pacientů nebyl vyplněn údaj o triglyceridech, **p hodnota získána pomocí Fisherova exaktního testu.

plazií. Při analýze jedinců s poruchou glukozového metabolismu bylo z předběžných výsledků sledováno, že výskyt pokročilé kolorektální neoplazie byl sig-

nifkantně asociován s hladinou glykovaného hemoglobinu (p = 0,031), nikoli s vyšší glykemií nalačno (p = 0,368) (tab. 3).

Diskuze

Cílem předkládané prospektivní multicentrické studie byla analýza potenciálních faktorů asociovaných s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie v asymptomatické screeningové populaci. Z hlediska rizikovosti prekancerózních lézí jsou nejvýznamnější pokročilé adenomy charakterizované jako adenomy velikosti > 10 mm a/nebo adenomy s vilózní složkou či s vysokým stupněm dysplazie. Výskyt pokročilé kolorektální neoplazie v populaci s běžným rizikem vykazuje velkou diverzitu a její prevalence v běžné populaci se uvádí kolem 3–12 % [9–11]. Za nejsilnější a univerzální rizikový faktor kolorektální neoplazie je považován věk > 50 let, který je indikátorem zahájení screeningu KRK u většiny screeningových programů v Evropě i ve světě. Vzhledem k nerovnoměrnému rozložení pokročilé kolorektální neoplazie v populaci jsou hledány potenciální rizikové faktory, které by umožňovaly stratifikaci jedinců dle měřitelných proměnných. Jsou vytvářeny různé skórovací modely predikce kolorektální neoplazie, nicméně jejich hlavní limitací je chybění validace v heterogenní populaci, která nejvíce imituje realitu. V klinické praxi je nejvíce využíván APCS v jihovýchodní Asii [5]. Tento bodovací systém stratifikuje asymptomatické jedince na základě přítomnosti čtyř rizikových faktorů – věk, pohlaví, rodinná anamnéza a přítomnost kouření.

V rámci analýzy bylo hodnoceno 1 967 preventivních koloskopí u jedinců s běžným rizikem kolorektální neoplazie. Za potenciální rizikové faktory jsme kromě věku, pohlaví a kouření vybrali složky metabolického syndromu a další potenciální rizikové faktory (hladina vitaminu D a přítomnost medikace statinem, ASA, inzulinem nebo metforminem).

Celkový počet pokročilých kolorektálních neoplazií v souboru 1 967 jedinců představoval 11,8 % (233 jedinců). Podíl pokročilých kolorektálních neoplazií v našem souboru byl v porovnání s literárně uváděnými daty (3–12 %) srovnatelný.

Mezi potenciální faktory statisticky významně asociované s pokročilou kolorektální neoplazií patřily věk, pohlaví, kouření, sérová koncentrace triglyceridů a nízká hladina vitamínu D. Hodnota BMI a užívaná medikace (statiny, ASA, u diabetiků inzulín a metformin) nebyla signifikantně asociována s pokročilou kolorektální neoplazií.

Ve shodě s APCS byla v našem souboru prokázána významná asociace kolorektální neoplazie s věkem, mužským pohlavím a kouřením. Věk a mužské pohlaví patří mezi základní neovlivnitelné rizikové faktory kolorektální neoplazie. Typický věk českého pacienta s KRK se pohybuje v rozmezí 61–77 let, nicméně až 20,5 % všech nemocných je mladších 60 let. Věková struktura populace pacientů s tímto onemocněním dokládá nárůst diagnostikovaných KRK ve věku > 50 let. Ve věkové skupině 50–54 let činí 6,3 %, ve věku 55–59 let již 9,9 % a maxima (17,6 %) dosahuje ve věku 70–74 let [12]. Mužské pohlaví je spojeno s téměř dvojnásobně vyšším rizikem pokročilé kolorektální neoplazie [13]. Ve srovnávacích epidemiologických analýzách o incidenci a mortalitě vztahených k pohlaví bylo prokázáno, že ženy dosáhly ekvivalentní hodnoty 10letého kumulativního rizika výskytu KRK o 4–8 let později v porovnání s muži ve věku 50, 55 a 60 let [14]. Screeningové studie také prokázaly, že během šestého decennia mají ženy nižší absolutní riziko pokročilé kolorektální neoplazie než muži [15,16]. V souladu s dříve publikovanými zahraničními daty bylo kouření signifikantně asociováno s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie. Dle rozsáhlé metaanalýzy z roku 2008 bylo kouření spojeno s dvojnásobným rizikem adenomových polypů [17].

Porucha metabolismu glukózy s inzulínovou rezistencí je považována za rizikový faktor pro rozvoj KRK. Tato skutečnost je založena na hypotéze, že hyperinzulinemie podporuje karcinogenezi v tlustém střevě na podkladě zvýšené produkce inzulínu podobného růstového faktoru 1. Ten působí

jako antiapoptický a mitogenní faktor [18,19]. Epidemiologické studie podporují teorii, že T2DM je rizikový faktor KRK [20,21]. Nicméně, práce zaměřené na asociaci hladin inzulínu, glykemie nalačno či glykovaného hemoglobinu s výskytem KRK vykazují nekonzistentní výsledky [22,23]. V rámci naší analýzy jsme u jedinců s poruchou glukózového metabolismu (T2DM a prediabetes) pozorovali inverzní vztah s výskytem kolorektální neoplazie a hladiny glykovaného hemoglobinu ($p = 0,031$). Tyto výsledky nejsou v souladu s dosud publikovanými daty. Domníváme se, že jde o chybu v důsledku analýzy malého počtu pacientů a heterogenity analyzované skupiny jedinců (kombinace pacientů s T2DM a prediabetem). Rozsáhlá práce z roku 2011 prokázala, že zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu je ve srovnání se sérovou hladinou glykemie nalačno silnějším a nezávislým rizikovým faktorem kolorektální neoplazie [24].

Dle předběžných výsledků patří mezi další potenciální faktory v našem souboru signifikantně asociované s kolorektální neoplazií zvýšená hladina triglyceridů. Výsledky epidemiologických studií porovnávací asociaci sérových hladin triglyceridů a HDL cholesterolu s výskytem KRK jsou nekonzistentní [25]. Některé prospektivní studie uvádějí významnou asociaci mezi vysokou hladinou triglyceridů a KRK u mužů [26]. Recentní přehledové práce podporují silnější asociaci triglycerolemie s výskytem kolorektálních adenomů než karcinomů [27]. Vztah hladiny HDL cholesterolu s kolorektální neoplazií bude předmětem další podrobnější analýzy. V evropské prospektivní studii byly vysoké koncentrace HDL v séru spojeny se sníženým rizikem karcinomu tračnicku, nikoli však karcinomu rekta [28].

Nález inverzního vztahu hladiny vitamínu D s výskytem pokročilé kolorektální neoplazie v našem souboru byl v korelaci s americkou metaanalýzou, která potvrdila nižší riziko kolorektální neoplazie u jedinců s vyšším příjmem vitamínu D [29]. Zatímco vyšší příjem vi-

taminu D v potravě byl spojen s 11% redukcí rizika kolorektální neoplazie, nález vyšších sérových hladin celkového vitamínu D (25-hydroxyvitamin D) byl spojen s 30% redukcí rizika kolorektální neoplazie. Některé studie také naznačují, že inverzní vztah mezi příjmem vitamínu D a rizikem kolorektální neoplazie může být silnější v případě vyššího příjmu vápníku v potravě [30].

Hodnota BMI nebyla v našem souboru pacientů signifikantně asociována s výskytem kolorektální neoplazie. Několik systematických přehledů a metaanalýz ukázalo, že relativní riziko KRK asociované s obezitou definovanou BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bylo vyšší pro karcinom tračnicku a mužské pohlaví. Abdominální obezita charakterizovaná obvodem pasu (u mužů > 102 cm a u žen > 88 cm) nebo poměrem obvodu pasu a boků, tzv. waist to hip ratio (WHR), vykazovala silnější asociaci s KRK u obou pohlaví [31]. Výsledky těchto studií naznačují, že viscerální tuková tkáň je více asociována s vývojem a progresí kolorektálního adenomu a měření WHR je vhodnější pro hodnocení rizika kolorektální neoplazie.

Přítomnost arteriální hypertenze nebyla asociována s výskytem kolorektální neoplazie a ani v zahraniční literatuře není prokázána přímá souvislost tohoto rizikového faktoru ve vztahu ke kolorektální neoplazii [28].

Žádný ze sledovaných léků (statiny, ASA, inzulín, metformin) nebyl významně spojen s výskytem kolorektální neoplazie. Důvodem může být jednak absence informací ohledně dávkování a délky užívání jednotlivých léků a také nezahrnutí typu inzulínu do naší analýzy. Například ASA snižuje podle řady studií prevalenci KRK o 20–40 % [32], nicméně redukce rizika kolorektální neoplazie je signifikantní při užívání nejméně 325 mg aspirinu denně po dobu nejméně 5 let. Studií podporujících chemopreventivní roli statinů v kolorektální neoplazii je relativně málo a jsou téměř výlučně retrospektivního charakteru [33]. Na základě těchto observačních studií se vliv užívání statinů na kolorektální neoplazii

jeví spíše jako neutrální. Nelze však vyloučit jejich pozitivní vliv u jedinců s dyslipidemií při vyšším dávkování a užívání po delší dobu. Potenciálně pozitivní vliv metforminu na redukci rizika kolorektální neoplazie byl prokázán v mnoha observačních studiích [34]. Jeho užívání však bylo limitováno nežádoucími účinky, zejména vznikem laktátové acidózy nebo gastrointestinální intolerancí (průjem). Úplné objasnění optimální dávky chemopreventivního účinku metforminu v karcinogenezi KRK je předmětem probíhajících dlouhodobých klinických studií na velkém souboru pacientů [35]. Obdobně inzulinová terapie byla zkoumána v mnoha observačních studiích jako potenciálně riziková medikace, která může vést k zvýšenému riziku kolorektální neoplazie. Nicméně, výsledky studií jsou značně inkonzistentní. Recentní metaanalýza 12 epidemiologických studií zahrnujících celkem 7 947 případů KRK a 491 384 účastníků prokázala zvýšení rizika KRK u jedinců s inzulinovou terapií [36].

Závěr

V souboru 1 967 asymptomatických jedinců s provedenou preventivní koloskopií ve věku 45–75 let bylo nalezeno 11,8 % pokročilých kolorektálních neoplazií. Z předběžných výsledků analýzy bylo identifikováno pět faktorů asociovaných s výskytem pokročilých kolorektálních neoplazií. Mezi tyto faktory patřily věk, pohlaví, kouření, zvýšená sérová koncentrace triglyceridů a nízká hladina vitamínu D. Jedincům s těmito rizikovými faktory by měla být věnována zvýšená pozornost a v rámci screeningového programu nabídnuta primárně screeningová koloskopie. Výsledky studie jsou prozatím předběžné a budou nadále zkoumány podrobnější analýzou dat.

Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Brenner H, Altenhofen L, Stock C et al. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2013; 22(6): 1043–1051. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0162.
3. Nishihara R, Wu K, Lochhead P et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1095–1105. doi: 10.1056/NEJMoa1301969.
4. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33(1): 88–100. doi: 10.1093/epirev/mxr004.
5. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut* 2011; 60(9): 1236–1241. doi: 10.1136/gut.2010.221168.
6. Suchanek S, Grega T, Ngo O et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? *World J Gastroenterol* 2016; 22(36): 8103–8111. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8103.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
8. Falt P, Urban O, Suchanek Š et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(6): 523–538. doi: 10.14735/amgh2016csggh.info19.
9. Sung JJ, Chan FK, Leung WK et al. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 608–614. doi: 10.1053/gast.2003.50090.
10. Soon MS, Kozarek RA, Ayub K et al. Screening colonoscopy in Chinese and Western patients: a comparative study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12): 2749–2755. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00355.x.
11. Chiu HM, Wang HP, Lee YC et al. A prospective study of the frequency and the topographical distribution of colon neoplasia in asymptomatic average-risk Chinese adults as determined by colonoscopic screening. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(4): 547–553. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00121-5.
12. Schneiderová M, Bencko V. Colorectal cancer – contemporary view on risk and protective factors, chances of prevention. *Onkologie* 2015; 9(4): 178–182.
13. Nguyen SP, Bent S, Chen YH et al. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(6): 676–681. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.008.
14. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V et al. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer* 2007; 96(5): 828–831. doi: 10.1038/sj.bjc.6603628.
15. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1863–1872. doi: 10.1056/NEJMoa054967.
16. Schoenfeld P, Cash B, Flood A et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2061–2068. doi: 10.1056/NEJMoa042990.
17. Botteri E, Iodice S, Raimondi S et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 388–395. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.007.
18. Ozasa K, Ito Y, Suzuki K et al. Glucose intolerance and colorectal cancer risk in a nested case-control study among Japanese People. *J Epidemiol* 2005; 15(Suppl 2): S180–S184. doi: 10.2188/jea.15.s180.
19. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(4): 385–391.
20. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1679–1687. doi: 10.1093/jnci/dji375.
21. Jee SH, Ohrr H, Sull JW et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005; 293(2): 194–202. doi: 10.1001/jama.293.2.194.
22. Saydah SH, Platz EA, Rifai N et al. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(5): 412–418.
23. Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M et al. Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 3108–3115. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0495.
24. Hsu YC, Chi HM, Liou JM et al. Glycated hemoglobin A1c is superior to fasting plasma glucose as an independent risk factor for colorectal neoplasia. *Cancer Causes Control* 2011; 23(2): 321–328. doi: 10.1007/s10552-011-9880-y.
25. Tsushima M, Nomura AM, Lee J et al. Prospective study of the association of serum triglyceride and glucose with colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2005; 50(3): 499–505. doi: 10.1007/s10620-005-2464-5.
26. Borena W, Stocks T, Jonsson H et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2): 291–299. doi: 10.1007/s10552-010-9697-0.
27. Siddiqui AA. Metabolic syndrome and its association with colorectal cancer: a re-

view. *Am J Med Sci* 2011; 341(3): 227–231. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181df9055.

28. van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut* 2011; 60(8): 1094–1102. doi: 10.1136/gut.2010.225011.

29. Wei MY, Garland CF, Gorham ED et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 2958–2969. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0402.

30. Wu K, Feskanich D, Fuchs C et al. A nested case-control study on plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(14): 1120–1129. doi: 10.1093/jnci/djm038.

31. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective

observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569–578. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.

32. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(4–5): 461–472. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.015.

33. Lochhead P, Chan AT. Statins and colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(2): 109–118. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.037.

34. Higurashi T, Nakajima A. Metformin and Colorectal Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 622. doi: 10.3389/fendo.2018.00622.

35. Chan AT. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 407–409. doi: 10.1016/S1470-2045(16)0006-1.

36. Bu WJ, Song L, Zhao DY et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(2): 301–309. doi: 10.1111/bcp.12350.

Poděkování

Rádi bychom poděkovali všem lékařům (Karel Balihar, Nagyija Brogyuk, Jan Bureš, Klára Kmochová, Norbert Král, Eva Kundratová, Petra Mináriková, Filip Neumann, Milana Šáchllová, Bohumil Seifert, Olga Shonová, Svatopluk Solař, Julius Špičák, Ondřej Urban, Petr Volšanský), zdravotním sestram, administrativním pracovnícím (Simona Birtová a Barbara Nápravová), kteří se významně podíleli na studii sledující metabolické rizikové faktory KRK (MRF KRK studie).

Submitted: 22. 9. 2020

Accepted: 1. 10. 2020

MUDr. Tomáš Grega

Oddělení gastrointestinální endoskopie

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha 6

Tomas.Grega@uvn.cz

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašují, že v souvislosti s předmětem článku nemají finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autoři souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Studie byla podpořena granty 17-31909A, NV18-08-00246, MO1012 a Progres Q28 / LF1.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is supported by grants 17-31909A, NV18-08-00246, MO1012 and Progres Q28 / LF1.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers

Partneři České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

Zlatí partneři

abbvie

OLYMPUS

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Stříbrní partneři

janssen
Janssen-Cilag

Pfizer

Takeda

Bronzoví partneři

accord
Make it better

ALFASIGMA

Biogen

FERRING
PHARMACEUTICALS

TILLOTTS PHARMA
ZERIA GROUP
GI-health is our passion™

Current possibilities of predicting the therapeutic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer

Současné možnosti predikce léčebné odpovědi na neoadjuvantní chemoradioterapii u karcinomu konečníku

F. Pazdírek¹, M. Minárik², L. Benešová³, R. Lohynská⁴, J. Hoch¹

¹Department of Surgery, ²nd Medical Faculty, Charles University and University Hospital Motol, Prague

²Elphogene, Prague

³Center for Applied Genomics of Solid Tumors (CEGES), Genomac Research Institute, Prague

⁴Department of Oncology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague

Summary: Neoadjuvant chemotherapy in combination with radiation is currently the standard of care for patients with locally advanced rectal cancer. The main purpose of the treatment is to reduce the risk of recurrence, however at the same time it may be accompanied by severe adverse effects due to post-radiation pelvic damage. An effort towards finding markers allowing the prediction of the therapy response has been undertaken by many groups. In this review we have performed a literature search to identify the main studies directed at the use of clinical, radiological, immunological and molecular (protein, DNA and RNA) markers. We present a summary for each group with an overall conclusion that a certain level of ambiguity and disunity in interpretation of the results currently exists among the reported findings. Apparently, even in the most promising direction of circulating molecular biomarkers further work is needed before a clinical utility can be established.

Key words: rectal cancer – neoadjuvant chemoradiotherapy – circulating tumour ctDNA – prediction – prognosis – response – biomarker

Souhrn: Standardem léčby pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku je neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s radiací. Hlavním cílem léčby je snížit riziko recurence. S léčbou však mohou být spojeny také závažné nežádoucí účinky v důsledku postradiačního poškození v oblasti pánve. Mnoho skupin se snaží najít markery, které by umožňovaly předpovídat odpověď na léčbu. Tento přehledový článek přináší rešerši literatury provedenou za účelem identifikace hlavních studií zaměřených na použití klinických, radiologických, imunologických a molekulárních (proteinových, DNA a RNA) markerů. Pro každou skupinu předkládáme souhrn poznatků. Obecně lze shrnout, že interpretace v současné době získaných poznatků je spojena s určitou mírou nejednoznačnosti a nejednotnosti. Zdá se, že i v nejslibnější oblasti cirkulujících molekulárních biomarkerů je zapotřebí dalšího výzkumu, než bude možné stanovit jejich užitečnost v klinické praxi.

Klíčová slova: karcinom konečníku – neoadjuvantní chemoradioterapie – cirkulující nádorová ctDNA – predikce – prognóza – odpověď – biomarker

Introduction

Current treatment of rectal cancer is based on a multimodal approach involving surgical, radiation and systemic therapies. Tumours in the early stage are being preferentially considered for direct surgical intervention. Patients with locally advanced rectal cancer (LARC), stages II and III are indicated for neoadjuvant treatment consisting of a combination of external irradiation and concomitant systemic chemotherapy (NCRT)

administered prior to surgery. Following surgical treatment local recurrence is the principal risk factor. The main goal of neoadjuvant therapy is to reduce the risk of recurrence, as studies show that NCRT does not significantly improve the overall survival.

Neoadjuvant chemoradiotherapy can be applied in either short or long regimens. With interpatient variation a noticeable therapeutic response can be expected mainly after a long regimen.

In 15–25% of the patients, NCRT leads to complete disappearance of the tumour, in others only a partial regression can be observed as shrinkage of the tumour, reduction in the number or a complete disappearance of positive nodes in the mesorectum. Patients with a complete response to NCRT have an excellent prognosis with almost 90% remaining in remission 5 years after the surgery [1]. Recent studies have shown that these patients may safely be

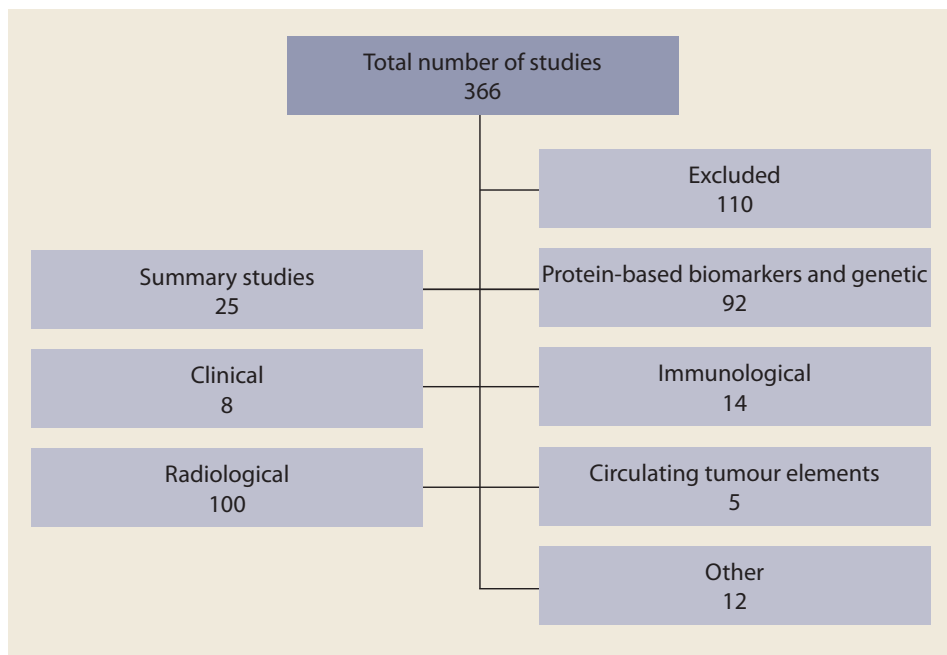


Fig. 1. The total numbers of studies according to the studied biomarker, MEDLINE® database search, only English-language literature was selected.

Obr. 1. Celkové počty studií v jednotlivých letech dle studovaného biomarkeru, hledání v databázi MEDLINE® (byla vybrána pouze literatura v anglickém jazyce).

deferred from surgical resection (non-operative management [NOM] or watch and wait approach) under strictly set criteria and the patients are followed up intensively [1–3].

On the other hand, in up to 40% of the patients, the tumour extent remains unaffected by the treatment. Patients undergoing NCRT are exposed to a number of adverse side effects due to post-radiation pelvic damage, which can result in fibrosis, anal sphincter dysfunction, incontinence and sexual dysfunction. The neoadjuvant treatment also increases the risk of postoperative complications and aggravates the symptoms of LARS (Low Anterior Resection Syndrome). The aim is to choose the appropriate group of patients profiting the most from the individualised treatment. For these so-called nonresponders, it would be more appropriate to modify (intensify regimen with total neoadjuvant approach) or in some cases omit preoperative treatment and thus eliminate its side effects [4]. Over the past years a number of markers have been proposed to assess the likelihood of response in order to avoid unnecessary damage in LARC

patients and to save uneconomical consumption of financial resources. Here we present a brief overview or a full spectrum of these markers ranging from clinical, radiological and immunological parameters to molecular biomarkers (including proteins and RNA/DNA) to more recently explored plasma-circulating tumour-derived elements (circulating tumour cells, CTC and circulating tumour DNA, ctDNA).

Database search

Using Reference Manager software (Thomson ISI, Philadelphia, PA) we have performed MEDLINE® database search in article titles and abstracts for keywords ([prediction] OR [predictive]) AND (response) AND (neoadjuvant) AND ([therapy] OR [treatment]) AND ([rectal cancer] OR [colorectal cancer]). Only English-language literature was selected. By entering these keywords, we have obtained a total of 366 relevant literature references. We have subsequently excluded 110 references not directly related to the topic of NCRT in LARC patients. In addition we have found 25 summary studies, of which 5 were meta-analyses or systematic

reviews. The total numbers of studies according to the studied biomarker are given in Fig. 1. The number of studies in each year is also given in detail in Graph 1. Based on the search, markers can be divided into clinical, radiological, protein-based biomarkers, genetic, immunological and circulating tumour elements.

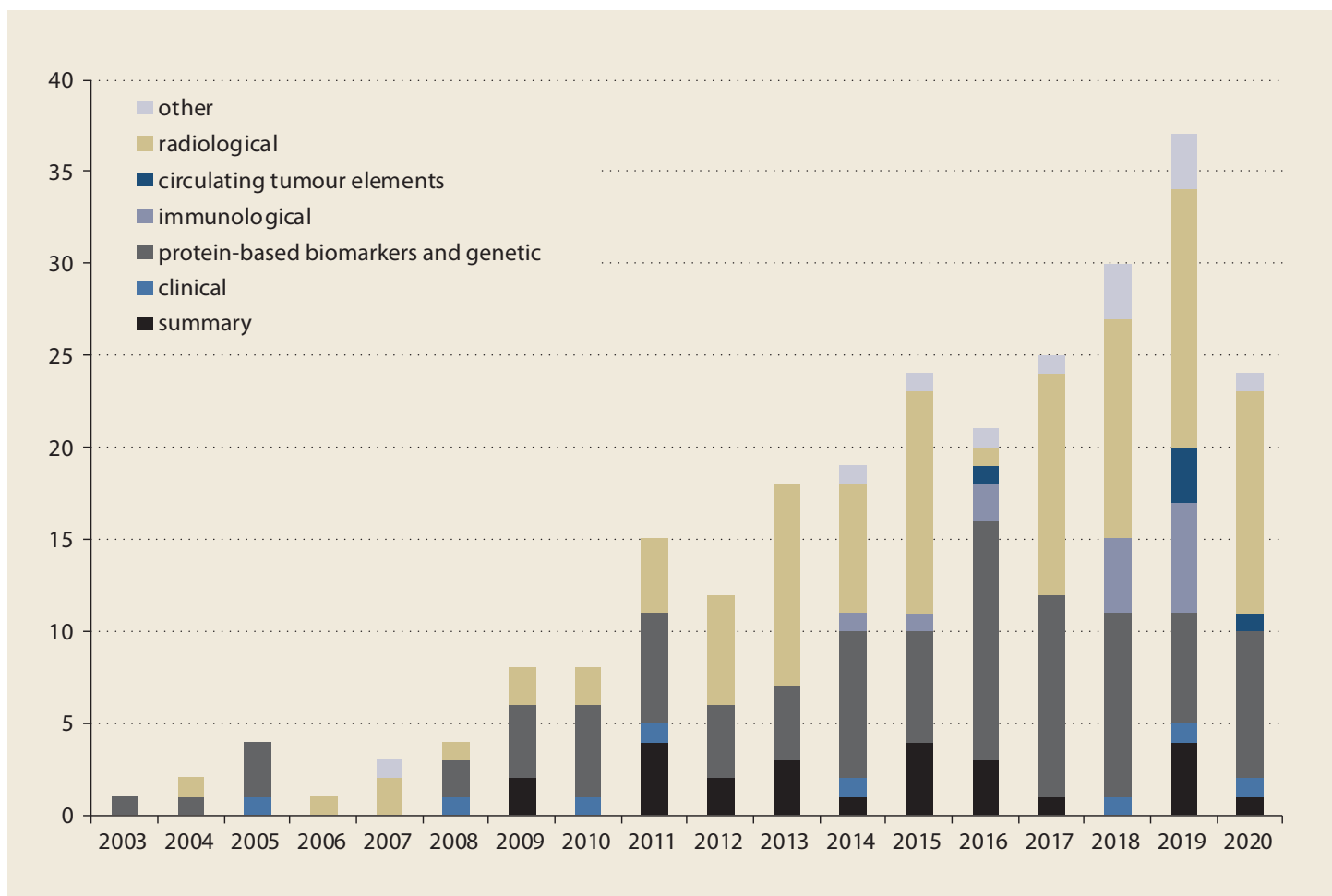
A. Clinical markers

Tumour size, tumour location – distance from the anal margin, tumour differentiation

A number of studies has been performed to investigate whether tumour size, degree of differentiation and T and N stage can be a prognostic marker of NCRT in rectal tumours. Some work has shown that pathological complete response (pCR) was more often associated with small tumour size, good tumour differentiation and early T and N [5,6]. These results have not been confirmed in all studies [7]. In terms of localisation, tumours of the middle and distal third of the rectum have a better response to NCRT than tumours of the proximal third [8,9]. Well-differentiated tumours also have a better clinical response to preoperative treatment [10]. After preoperative chemoradiotherapy it is common to detect lower numbers of lymph nodes and studies have been published on a significant association of pCR and the number of detected lymph nodes, patients with <12 nodes have a significantly higher proportion of pCR ($p = 0.004$) [11]. In an extensive retrospective work, Lorimer et al analysed a cohort of 27,532 patients from 1,179 hospitals [12]. He found that the likelihood of achieving pCR was independently associated with earlier diagnosis, female gender, lower T and N stages, a prolonged interval between the termination of chemoradiotherapy and surgery, as well as treatment in an institution with a higher patient volume.

Anaemia

Tumour hypoxia is associated with resistance to radiotherapy [13]. Oxygenation



Graph 1. The number of studies in each year.

Graf 1. Počty studií v jednotlivých letech.

tion of the tumour depends on its vascular supply, microcirculation and on the amount of haemoglobin in the blood. A large proportion of cancer patients suffer from anaemia. Anaemia is caused by the tumour or the treatment itself. Anaemia has been shown to be a negative prognostic factor in head and neck, lung, cervical and oesophageal tumours. Similarly, in rectal tumours, anaemia can have a negative effect on response, local recurrence and OS [14]. The work of Lee et al showed that anaemic patients (haemoglobin lower than 90 mg/l) with locally advanced rectal cancer undergoing NCRT achieved a lower percentage of pCR than patients without anaemia ($p = 0.012$). Multivariate analysis showed that anaemia before treatment ($p = 0.035$), tumour stage T and nodal involvement ($p = 0.020$ and 0.032) were independent prognostic factors for local disease control [15]. On

the other hand, T. Clarke et al did not demonstrate an association between pretreatment haemoglobin levels and pCR [16].

B. Radiological markers

MRI is routinely used for preoperative staging of rectal tumours. Determining the T and N stages can be used for prediction as described above. Measurement of the tumour volume did not show an association with pCR [17]. On the contrary, a comparison of tumour signal intensity yielded better results. Patients with TRG 1 had a higher preoperative tumour signal intensity than patients with TRG 2, 3. However, there was no difference in signal between the TRG 1 and 4 group of patients [18]. Contrast-enhanced MRI and MRI (DWI) better reflect tumour perfusion and cell density, better reflect tumour biology, and could potentially be used for prediction. In

particular, tumour areas with poor perfusion and signs of hypoxia may be resistant to the effects of NCRT [13]. In MRI using a contrast agent, it is possible to determine the perfusion index (PI), taking into account the microcirculation in the tumour. A high perfusion index (PI) indicates hypoxia in the tumour and may predict a poor response to NCRT. DeVries showed that the PI value was significantly increased in the group of responders compared to the group of nonresponders [19]. Unfortunately, low PI has not been shown to predict pCR [19–21]. Another important parameter determined in MRI (DWI) is the ADC (apparent diffusion coefficient), which describes the degree of proton mobility of free water molecules. In necrotic tissue we find a rapid diffusion of protons of water molecules due to impaired membrane integrity and ADC is high. By contrast,

tissues with a high cell density show low ADC.

DWI has been studied by a number of authors with conflicting results. In the previously mentioned work of DeVries, it was shown that in the group of non-responders there was a higher level of ADC ($p < 0.001$). Lambrecht et al showed promising data in 22 patients. Low pretreatment ADC was associated with a higher number of pCR ($p 0.003$) [22]. By contrast, Barbaro et al found that low pretreatment ADC was associated with a poor response to NCRT [23]. Elmi et al found that higher pretreatment ADCs corresponded to a response to treatment with a sensitivity of 75% and a specificity of 48% [24]. The results are therefore contradictory. The position of MRI after the end of chemoradiotherapy and evaluation of possible tumour regression is important. The best results are obtained when MRI is done at least 6 weeks after the end of NCRT. In the work of Maas et al 50 patients were examined 6–8 weeks after the end of NCRT. Clinical examination (DRE), endoscopic examination and MRI (T2W, DWI) were performed. 34% of the patients achieved pCR. MRI alone had a success rate of 79% in predicting pCR, in combination with clinical examination and endoscopy this success rate increased to 98% [25]. In the following work, the success rate of MRI prediction alone exceeded 90% [26]. Using MRI, we are also able to determine the degree of tumour regression by the relative proportion of fibrosis and viable tumour tissue. These results correlate with histopathologically determined regression (TRG) [27]. FDG PET/CT is not used as a standard method to determine preoperative staging in rectal tumours. Pretreatment use of PET CT to predict NCRT has yielded conflicting results. The standardised uptake value (SUV) or SUVmax is used to determine the degree of FDG (fluoro-D-glucose) tumour saturation in PET/CT. There is work focused on monitoring the dependence of SUV and pCR, unfortunately without

statistical significance. Goldberg et al monitored whether SUV values before treatment and after the first week of NCRT could predict pCR. She found that the decrease in SUVmax was more pronounced among responders [28]. The work of Kim et al was similarly designed, except that a control PET/CT was performed 5–6 weeks after the end of the NCRT. The assessed SUVmax found at the second examination was lower in the group of responders [29]. Martoni et al demonstrated that SUV values below 27 before treatment predict pCR with high sensitivity but very low specificity (10.6%) [30]. Neither of the imaging methods is reliable to determine prediction before NCRT starts. The use of MRI in the early stages of NCRT seems promising.

C. Protein-based biomarkers Carcinoembryogenic antigen (CEA)

Molecular prediction is based on the search for specific markers present in blood plasma or directly in tumour tissue. These markers are associated with cellular regulation, DNA repair, the onset and progression of cancer and the molecular mechanisms responsible for tumour chemoradiosensitivity.

The CEA (carcinoembryogenic antigen) oncomarker is a membrane glycoprotein that is formed in epithelial cells during foetal development. It affects cell adhesion, but its complete function is unknown. It also has an indirect immunosuppressive effect on T-lymphocytes. The half-life in the body is 7 to 14 days, the physiological serum level is up to 3 $\mu\text{g/ml}$, in smokers it is slightly increased to 5 $\mu\text{g/ml}$. It may be increased in liver cirrhosis and gastrointestinal inflammation. Its sensitivity in colorectal cancer reaches up to 71%, but this only applies to advanced and metastatic tumours, in the early stages the sensitivity is less than 25%. Thus, CEA cannot be used as a diagnostic marker, but CEA levels adjusted by tumour size could reflect the malignancy of rectal cancer. Moreover, CEA levels could be used as

a marker for monitoring the progression of cancer [31].

A number of studies has been performed looking for a relationship between pretreatment CEA levels and the outcome of preoperative chemoradiotherapy.

A large retrospective study analysed a group of 530 patients with rectal cancer undergoing NCRT. The patients were irradiated with a total dose of 50.4 Gy and given 5-FU at the same time, followed by surgery. Overall, 20% of the patients achieved pCR. The mean pretreatment CEA level in non-smokers with cPR was 2.9 ng/ml, in those who did not achieve cPR the pretreatment level was 8.3 ng/ml. Interestingly, in this work, only 57% of the patients included in the analysis had CEA levels available [32]. Similarly, an extensive study from the MD Anderson Cancer Center has shown that pretreatment levels of CEA > 2.5 ng/ml are associated with significantly lower numbers of pCRs [6]. A cohort of 323 patients from China showed that pretreatment CEA levels ≤ 5 ng/ml were an independent predictor of increasing the chance of achieving pCR [33]. The works of other authors ended with a similar conclusion [34–36]. The change in CEA levels before and after NCRT were also been investigated. In particular, a low level of CEA, or a decrease after the end of NCRT, could indicate a good response to NCRT [37].

According to recent work analysing a group of 354 patients, the group of patients who achieved pCR had significantly lower CEA levels at baseline compared to the group that did not achieve pCR [10].

These encouraging results are counteracted by the work of Kalady et al who failed to demonstrate an association between pretreatment CEA and pCR in a cohort of 242 patients. The only endpoint that had a positive effect on achieving pCR was a time of longer than 8 weeks following surgery [7]. Also, Clarke et al did not show a correlation between pretreatment levels of CEA and pCR [16].

Nevertheless, it appears that elevated pretreatment levels of CEA may adversely affect the response to chemoradiotherapy in rectal tumours.

Thymidylate synthase (TS)

TS is an enzyme involved in the metabolism of thymidine. During its inhibition, certain metabolic products accumulate and thus DNA is damaged. The effect of 5-FU is mediated by binding to TS. 5-FU acts as an antimetabolite and irreversibly inhibits TS. High TS expression in CRC is associated with 5-FU resistance. TS can be examined at the protein level by IMC or at the RNA level by reverse transcriptase. At the same time, the TS gene polymorphism is investigated. In the work of Jakob et al low pretreatment expression of the TS gene in tumour tissue led to a good therapeutic response; in addition, together with Ki-67, it had a positive prediction in achieving pCR [38]. The work of Negri et al did not confirm this [39]. Research on TS polymorphism has not yielded better results either [40].

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR is a transmembrane protein belonging to the growth factor receptor tyrosine kinase (HER) family. Upon binding of the ligand to the extracellular domain of the receptor, intracellular tyrosine kinase residues are autophosphorylated, leading to activation of a signalling cascade involving the RAS / RAF / MAPK, PI3K / AKT and STAT / AKT pathways, important for cancer development and progression. The RAS (KRAS) pathway to MAPK is involved in cell cycle regulation, gene transcription and cell division. The PI3K / AKT pathway regulates signals affecting cell survival and signals preventing apoptosis. The EGFR receptor also activates the STAT / AKT pathway, which acts to transcribe genes involved in the cell survival process. Autoantibodies targeting the EGFR receptor play an important role in the treatment of metastatic colorectal cancer. The effectiveness of

this treatment depends on the status of KRAS. In patients in whom KRAS is mutated, treatment is ineffective. Some studies have shown that low EGFR expression leads to a good therapeutic response, others have shown the opposite. Research into the EGFR polymorphism has also yielded conflicting results [40–42]. The determination of the KRAS mutation and its use to predict pCR has also not been confirmed [43,44].

Survivin

Survivin is a small molecule involved in cell cycle regulation and inhibition of apoptosis, expressed during embryogenesis as well as numerous cancers. Its expression in the tumour correlates with a more aggressive tumour phenotype and chemotherapeutic resistance [45]. In rectal tumours, the effect of survivin expression on chemoradiotherapy was investigated and controversial results were found. Terzi et al found no correlation between survivin expression and response to preoperative chemoradiotherapy and prognosis [46]. Kim et al, by contrast, found that high immunohistochemical expression of survivin in a pretreatment tumour biopsy was associated with a lower response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal tumours [47].

Cyclooxygenases

Cyclooxygenase is represented in two isoforms (COX1,2) involved in the metabolic conversion of arachidonic acid to prostaglandins, including prostaglandin E₂, which is one of the major mediators of inflammation and angiogenesis. COX2 can inhibit apoptosis, promote angiogenesis and modulation of cell differentiation, and increase tumour aggressiveness and metastatic potential [48].

Unfortunately, COX research in predicting the response to NCRT in locally advanced rectal cancer has yielded conflicting results [49,50]. A number of other proteins has been investigated. The results are contradictory. Increased activity of 86 kinases can with high success

predict pCR [51]. The dependence of p21, Bax, Bcl-2, Ki-67 expression on pCR was different in different work [52–57].

p53 protein

The p53 protein is a transcription factor that, among other functions, prevents the formation of tumours, hence it is a tumour suppressor. The p53 protein regulates the expression of many other factors that can control cell growth, apoptosis (programmed cell death), DNA repair, ageing of cell populations and angiogenesis. P53 looks for damaged sites on DNA and, if it finds such sites, starts transcription of the p21 gene, which stops cell division until the damaged site is repaired. If this is not possible, the cell will trigger programmed cell death. The function of the p53 protein is regulated by a number of mechanisms, including oxidative stress, osmotic shock, fever, cell membrane damage, DNA damage and more. Inactivation of p53 is important in the development of colorectal cancer. P53 also plays an important role in the effect of NCRT on the tumour, so its role has been investigated extensively. Immunohistochemical detection of p53 protein in tumour tissue revealed that cells expressing a wild type p53 protein were chemoradiosensitive, while those expressing the mutated p53 protein were resistant. Some work confirmed that wild type p53 (unmutated gene or decreased expression of p53 protein) is associated with a good response to NCRT [58–60]. In other works, this was not confirmed [41,52].

D. Genetic DNA/RNA markers

Chromosomal aberrations

Acquisition or loss of a portion of a chromosome can lead to alterations in oncogenes and tumour suppressor genes that are important for the development and progression of colorectal cancer. When Chen et al examined chromosomal aberrations, he found fewer regions obtained, and a specific loss of the 12p13.31 region in patients with pCR. Analysis of this region revealed

8 genes related to the tumour's response to treatment [61].

Mutations and methylations in cancerous tissue

Early works on detecting somatic mutations in known tumour suppressor genes and oncogenes suggested that evaluation of the cancerous tissue for mutation status of the *TP53* gene could be used in prediction of the response to NCRT treatment. A meta-analysis published by Chen et al in 2012 confirmed that a wild type *TP53* is associated with a better response, however this hypothesis has not been confirmed by others [60].

Sun et al have examined the presence of the *KRAS* mutation and *MGMT* (methylation promoter) in patients with CRC. The *KRAS* mutation decreased significantly after NCRT in the nonresponder group. By contrast, a higher pretreatment level of *MGMT* was found in the group of responders [62].

Inherited single nucleotide DNA polymorphisms (SNPs)

SNPs are inherited genetic variants that indicate the general predisposition of the organism to the tumour processes and also the response to the treatment – e.g. the ability to repair DNA in connection with radiation-chemotherapeutic action. Spindler et al investigated SNPs in *TS*, *EGFR*, *Sp1-216* and its association with pCR. The *TS* 2/2 genotype and heterozygote of the *EGFR* A61G gene predicted cPR with high success [63]. Other authors have not been as successful [64].

RNA expression profiling

The microarray technique is already used in the prediction and individualisation of cancer treatment for breast cancer (Oncotype DX, MammaPrint). Similarly, genes are being sought to predict the effect of NCRT in rectal tumours. These groups of genes include DNA repair genes, genes regulating apoptosis, and signalling pathways for cell growth. Ghadimi et al demonstrated signifi-

cantly different expression in 54 genes in the group of responders and nonresponders. The predictive value of this test was 84%, sensitivity 78% and specificity 86% [65]. Similarly, Rimkus et al identified a set of 42 genes associated with pCR prediction with a sensitivity of 71% and a specificity of 86% [66].

The Korean group identified 95 genes predicting pCR in a cohort of 31 patients. The accuracy of this prediction was 84%. Brettingham-Moore et al performed a microarray analysis on a group of 51 patients. She tried to verify a panel of genes used for prediction by Ghadimi, Rimkus and Kim. It has failed to demonstrate correlation in the expression of these genes and prediction of the therapeutic response [67]. Similar to DNA analysis, microRNA gene expression (miRNA) analysis was performed. Differential expression of 53 miRNAs was found in responders versus nonresponders. The largest difference was found for 14 miRNAs. *MiRNA-622* and *MiRNA-630* showed 100% sensitivity and specificity in pCR prediction [68]. The authors believe that miRNA affects genes involved in the repair of cells damaged by radiotherapy. *MiRNA-630* has previously been shown to adversely affect the DNA repair capacity of oxaliplatin-damaged cells, specifically NSCLC. Kheir-elseid et al extracted miRNA from 12 paraffin blocks in rectal tumours. He found that *miRNA-16*, 590, 153 predicted pCRs with 100% accuracy. This is a very promising technique due to the good availability of paraffin blocks, unfortunately it has not yet been tested on a wider cohort [69]. Lopes-Ramos et al identified 27 differentially expressed genes between patients with pCR and patients with incomplete responses to NCRT. Predictive gene signatures using subsets of these 27 differentially expressed genes peaked at 81.8% accuracy. However, signatures with the highest sensitivity showed poor specificity and vice versa, when applied in an independent set of patients. These results indicate that currently available predictive signa-

tures are highly dependent on the sample set from which they are derived, and their accuracy is not superior to current imaging and clinical parameters used to assess response to NCRT [70].

Spontaneous apoptosis

The degree of spontaneous apoptosis was examined as a marker of radiosensitivity. Several studies have shown an association between the presence of spontaneous apoptosis in pretreatment tumour biopsies and the subsequent complete response to NCRT. By contrast, McDowell and Tannapfel et al have not shown any such association [71,72].

E. Immunological markers

Lymphocytes play an important role in the body's immune response to the tumour and also mediate the effect of NCRT. Since the decrease in T lymphocytes in the experiment worsened the effect of radiation in mice, both the numbers of lymphocytes in the peripheral blood and in the tumour are examined [73]. A higher proportion of CD8 + lymphocytes in the tumour have been shown to be an independent prognostic factor for achieving pCR after NCRT [74]. Peripheral blood lymphocytes are higher in patients with pCR [75]. Tada et al confirmed that pretreatment circulating lymphocyte counts are higher in patients with a good NCRT response than in the minimal response group. Furthermore, in the proportion of these lymphocytes, T and Th lymphocytes predominate at the expense of B lymphocytes. T and B cell levels decline during chemoradiotherapy [76]. Similar results have been shown in tumours of the uterus, cervix, breast and nasopharynx. Higher pretreatment number of lymphocytes had a beneficial effect on the prognosis of patients. Not all authors have succeeded in confirming this [16]. The relationship between circulating and tumour infiltrating lymphocytes (TIL) is not clear yet. Milne et al showed that the level of circulating lymphocytes does not correlate with the number of TILs in

ovarian cancer. Circulating lymphocytes and TIL correlate favourably with the patients' prognosis, but independently of each other [77].

F. Circulating tumour elements including circulating tumour cells (CTC) and circulating tumour DNA (ctDNA)

CTC

Cells are released from the tumour into the bloodstream. Tumour cells can then be detected in the peripheral blood, but also in the bone marrow. The presence of CTC is thought to be associated with the ability of the tumour to establish metastases and thus a worse prognosis. In non-metastatic breast cancer, CTC has a prognostic value. Patients with CTC before treatment have a worse prognosis, which is also negatively associated with the number of circulating tumour cells [78]. The inclusion of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of patients with non-metastatic HER2-negative but CTC-positive breast tumours did not lead to the elimination of circulating tumour cells [79].

In prostate cancer, the disappearance of CTC after 13 weeks of treatment is associated with a good prognosis and has a better predictive value than a decrease in PSA.

Approximately 20–30% of patients with advanced colorectal cancer have more than one CTC in 7.5 ml of peripheral blood [80]. The presence of CTC in the blood is then associated with worse OS in these patients. Magni et al monitored CTC levels at baseline and during multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. She found that 18.9% of the patients had at least one CTC at the start of treatment. CTC decreased during NCRT. It did not show a relationship between the presence of CTC and the T, N stage. She found that patients with a good response to CRT had a decrease in CTC after stopping neoadjuvant treatment. The presence of CTC alone at the beginning of treatment was not a statistical prognostic

factor [81]. Similarly, Sun et al investigated the amount of CTC in locally advanced rectal cancer. In patients with a good response to NCRT, the amount of CTC decreased significantly after CRT was stopped. Responders had higher amounts of CTC in the peripheral blood before treatment and less CTC after the end of CRT than non-responders [82]. In Troncarelli Flores et al, CTCs were also examined for kinetics and expression of TS and RAD23B protein. The cohort consisted of 30 patients. CTC levels were determined before and after NCRT. In most patients, CTC levels decreased during treatment. None of the patients who achieved pCR showed TS and RAD23B protein expression in CTC [57].

Cell-free DNA (cfDNA) and circulating tumour DNA (ctDNA)

Cell-free DNA (cfDNA) is characterised as short fragments (150–200 bp in length) released into the bloodstream from cells undergoing necrosis or apoptosis or generated by a mechanism of an active release [83]. It consists of two fractions, one originating from normal (non-cancerous) cells and another from the cancerous cells. The latter is referred to as circulating tumour DNA (ctDNA). CfDNA and, later, ctDNA have been studied in association with prediction of response to NCRT in LARC patients. Zitta et al determined cell-free DNA levels before treatment, after cessation of CHRT and after surgery. The group was divided into nonresponders and responders. The median pre-treatment cfDNA level was 4.2 ng/ml, 1 ng/ml after CRT completion and 4.1 ng/ml after surgery. He found that pre-treatment cfDNA levels of nonresponders and responders did not differ. At the end of treatment, however, the cfDNA levels were higher in the nonresponder group. In virtually all patients, the cfDNA levels decreased after NCRT. The limit of this work was the small number of patients [84]. In 2011, Agostini published a cohort of 67 patients with LARC. He measured cfDNA levels before and after NCRT. It deter-

mined the total concentration of cfDNA, the proportion of long and short DNA fragments, the so-called DNA integrity index. Like Zitt, he did not detect a correlation between pre-treatment cfDNA levels and responses to NCRT. He was able to show that in patients with a good response to treatment, the index of responders was significantly lower in responders than in nonresponders after the end of NCRT DNA integrity [85]. In the work of Sun et al not only was total free DNA sought, but specific tumour mutations in blood plasma were sought as well. Sun has verified that the amount of cfDNA in patients with CRC is significantly higher than in healthy individuals. He also determined the concentration of two DNA fragments (100 bp and 400 bp) in the plasma before and after NCRT. He found that the fragment concentration of 400 bp was significantly lower after NCRT termination in the responder group [62]. In the following works, specific circulating tumour DNA was already sought. Carpinetti et al identified specific DNA fragments in each of the 4 patients by harvesting tumour tissue and then whole-gen sequencing of tumour DNA [86]. He then looked for these fragments in blood plasma and found that patients with a good response to treatment had a decrease in ctDNA during NCRT. Recurrence of ctDNA levels was associated with disease progression and preceded an increase in CEA and the manifestation of recurrence on imaging. Unfortunately, the study was only done on a very small number of patients, hence further work is needed.

The main challenge of ctDNA detection is its differentiation from a high background of cfDNA naturally occurring in plasma. In our recent work, we have demonstrated a two-level approach to ctDNA testing using a rapid method with lower sensitivity followed by examining the negative samples using a more costly, high-sensitive approach. We have only confirmed the negative prognostic value of baseline ctDNA positivity, while no predictive value was

found for ctDNA dynamics during the first week of the treatment [86].

As we mentioned, neoadjuvant chemoradiotherapy can cause significant side effects, especially adverse effects and in particular post-radiation pelvic damage, which can result in fibrosis, anal sphincter dysfunction, incontinence and sexual dysfunction. The neoadjuvant treatment also increases the risk of postoperative complications. Those patients who have minimal or no response to NRCT do not benefit from this treatment and are burdened by its adverse effects. Treatment administered in this way then delays surgery, prolongs incapacity and increases the funds spent on treatment. It is also evident from the research that the number of studies has been growing steadily in recent years and their field focus has expanded. Initially, clinical and molecular markers were investigated, now the research focuses on genetic markers, the use of imaging methods for prediction and most recently, the prediction of therapeutic response based on the determination and analysis of ctDNA. It is clear that none of the markers examined is sufficiently reliable to predict the therapeutic response to NCRT in rectal tumours. Another problem is that the determination of some promising markers is time- and money-consuming and is not suitable for routine clinical practice.

Conclusion

In summary, currently no clinical or laboratory marker is sufficiently reliable to predict therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. Some are promising, however. The localisation of the tumour itself is important in relation to the therapeutic response. Many studies have shown that a low pretreatment CEA level is more often associated with a good response to NCRT in rectal tumours. Among radiological markers, the use of MRI early during NCRT seems to be promising. Recently, the use of ctDNA to predict treatment response has been investigated. Studies suggest that declining

ctDNA levels during treatment may be a predictor of a successful response to NCRT, and in particular the dynamics of early changes in ctDNA levels at the onset of NCRT. Further research is still to be done in this area.

References

1. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835–844. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
2. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(4): 822–828. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
3. Appelt AL, Pløen J, Harling H et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 919–927. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
4. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiation Oncol* 2020; 147: 75–83. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.011.
5. Garland ML, Vather R, Bunkley N et al. Clinical tumour size and nodal status predict pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(3): 301–307. doi: 10.1007/s00384-013-1821-7.
6. Qiu HZ, Wu B, Xiao Y et al. Combination of differentiation and T stage can predict unresponsiveness to neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13(12): 1353–1360. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02570.x.
7. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L et al. Predictive factors of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250(4): 582–589. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
8. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(22): 3687–3694. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3858.
9. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109(9): 1750–1755. doi: 10.1002/cncr.22625.
10. Engel RM, Oliva K, Koulis Ch et al. Predictive factors of complete pathological response in

patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35(9): 1759–1767. doi: 10.1007/s00384-020-03633-8.

11. Bustamante-Lopez LA, Rizkallah Nahas CS, Carlos Nahas S et al. Pathologic complete response implies a fewer number of lymph nodes in specimen of rectal cancer patients treated by neoadjuvant therapy and total mesorectal excision. *Int J Surg* 2018; 56: 283–287. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.07.001.
12. Lorimer D, Motz BM, Kirks RC et al. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology* 2017; 24(8): 2095–2103. doi: 10.1245/s10434-017-5873-8.
13. Vaupel P, Thews O, Hoekel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001; 18(4): 243–259. doi: 10.1385/MO:18:4:243.
14. Box B, Lindsey I, Wheeler JM et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: improved tumor response, local recurrence, and overall survival in nonanemic patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(6): 1153–1160. doi: 10.1007/s10350-004-0939-7.
15. Lee H, Park HCh, Park W et al. Negative impact of pretreatment anemia on local control after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Radiat Oncol J* 2012; 30(3): 117–23. doi: 10.3857/roj.2012.30.3.117.
16. Clarke TL, White DA, Osborne ME et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with serum biomarkers. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99(5): 373–377. doi: 10.1308/rcsann.2017.0030.
17. Hötker AM, Tarlinton L, Mazaheri Y et al. Multiparametric MRI in the assessment of response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: A comparison of morphological, volumetric and functional MRI parameters. *Eur Radiol* 2016; 26(12): 4303–4312. doi: 10.1007/s00330-016-4283-9.
18. Kluza E, Rozeboom ED, Maas M et al. T2 weighted signal intensity evolution may predict pathological complete response after treatment for rectal cancer. *Eur Radiol* 2013; 23(1): 253–261. doi: 10.1007/s00330-012-2578-z.
19. DeVries AF, Kremser Ch, Hein PA et al. Tumor microcirculation and diffusion predict therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4): 958–965. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00208-6.
20. DeVries AF, Griebel J, Kremser C et al. Tumor microcirculation evaluated by dynamic magnetic resonance imaging predicts therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61(6): 2513–2516.
21. Kremser C, Trieb T, Rudisch A et al. Dynamic T(1) mapping predicts outcome of chemoradiation therapy in primary rectal carcinoma: sequence implementation and data analysis.

- J Magn Reson Imaging 2007; 26(3): 662–671. doi: 10.1002/jmri.21034.
22. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzerr F et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 863–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.063.
23. Barbaro B, Vitale R, Valentini V et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2): 594–599. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.017.
24. Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D et al. Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clin Radiol* 2013; 68(10): e524–e31. doi: 10.1016/j.crad.2013.05.094.
25. Maas M, Lambregts DMJ, Nelemans PJ et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(12): 3873–3880. doi: 10.1245/s10434-015-4687-9.
26. Lambregts DM, Rao SX, Sassen S et al. MRI and Diffusion-weighted MRI Volumetry for Identification of Complete Tumor Responders After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Bi-institutional Validation Study. *Ann Surg* 2015; 262(6): 1034–1039. doi: 10.1097/SLA.0000000000000909.
27. Yoen H, Park HE, Kim SH et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grade on MR in Rectal Cancer: A Large-Scale, Single-Center Experience. *Korean J Radiol* 2020; 21(9): 1065–1076. doi: 10.3348/kjr.2019.0797.
28. Goldberg N, Kundel Y, Purim O et al. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using (18) F-FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study. *Radiation Oncology (London, England)* 2012; 7: 124. doi: 10.1186/1748-717X-7-124.
29. Kim JW, Kim HCh, Park JW et al. Predictive value of (18)FDG PET-CT for tumour response in patients with locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(9): 1217–1224. doi: 10.1007/s00384-013-1657-1.
30. Martoni AA, Fabio DD, Pinto C et al. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 650–656. doi: 10.1093/annonc/mdq433.
31. Cai D, Huang ZH, Yu HC et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25(33): 4945–4958. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4945.
32. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A et al. CEA – a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(7): 859–868. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828e5a72.
33. Zeng WG, Liang JW, Wang Z et al. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Chin J Cancer* 2015; 34(10): 468–474. doi: 10.1186/s40880-015-0033-7.
34. Moreno García V, Cejas P, Blanco Codesido M et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(7): 741–748. doi: 10.1007/s00384-009-0682-6.
35. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaise-martin C et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(2): 483–491. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.025.
36. Wang L, Zhong XG, Peng YF et al. Prognostic value of pretreatment level of carcinoembryonic antigen on tumour downstaging and early occurring metastasis in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy (30 Gy in 10 fractions). *Colorectal Dis* 2014; 16(1): 33–39. doi: 10.1111/codi.12354.
37. Kleiman A, Al-Khamis A, Farsi A et al. Normalization of CEA Levels Post-Neoadjuvant Therapy is a Strong Predictor of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(6): 1106–1112. doi: 10.1007/s11605-015-2814-3.
38. Jakob C, Liersch T, Meyer W et al. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(7): 1060–1066. doi: 10.3748/wjg.14.1060.
39. Negri FV, Campanini N, Camisa R et al. Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 143–147. doi: 10.1038/sj.bjc.6604131.
40. Spolverato G, Pucciarelli S, Bertorelle R et al. Predictive factors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Cancers (Basel)* 2011; 3(2): 2176–2194. doi: 10.3390/cancers3022176.
41. Kudrimoti M, Lee EY, Kang Y et al. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *J Ky Med Assoc* 2007; 105(1): 18–22.
42. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al. Prognostic role of EGFR gene copy number and KRAS mutation in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Br J Cancer* 2010; 103(7): 1019–1024. doi: 10.1038/sj.bjc.6605853.
43. Grimminger PP, Danenberg P, Dellas K et al. Biomarkers for cetuximab-based neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(10): 3469–3477. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2273.
44. Garcia-Aguilar J, Chen Z, Smith DD et al. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 254(3): 486–493. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822b8cfa.
45. Garg H, Suri P, Gupta JC, Talwar GP et al. Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell Int* 2016; 16: 49. doi: 10.1186/s12935-016-0326-1.
46. Terzi C, Canda AE, Sagol O et al. Survivin, p53, and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(1): 37–45. doi: 10.1007/s00384-007-0376-x.
47. Kim K, Chie EK, Wu HG et al. High survivin expression as a predictor of poor response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(8): 1019–1023. doi: 10.1007/s00384-011-1180-1.
48. Bettogowda C, Sausen M, Leary RJ et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6(224): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
49. Shinto E, Hashiguchi Y, Ueno H et al. Pre-treatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(9): 1098–1106. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182218155.
50. Giralt J, Navalpotro B, Hermsilla E et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 in patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Oncology* 2006; 71(5–6): 312–319. doi: 10.1159/000107105.
51. Folkvord S, Flatmark K, Dueland S et al. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer by multiplex kinase activity profiling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2): 555–562. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.036.
52. Huh JW, Lee JH, Kim HR. Pretreatment expression of 13 molecular markers as a predictor of tumor responses after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259(3): 508–515. doi: 10.1097/SLA.0b013e31829b3916.
53. Chang HJ, Jung KH, Kim DY et al. Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma. *Hum Pathol* 2005; 36(4): 364–371. doi: 10.1016/j.humphath.2005.01.018.

54. Moral M, Fdez-Aceñero MJ, Cuberes R et al. Factors influencing prognosis after neo-adjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma. *Acta Chir Belg* 2009; 109(3): 345–351. doi: 10.1080/00015458.2009.11680437.
55. Lin LC, Lee HH, Hwang WS et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol* 2006; 15(4): 211–216. doi: 10.1016/j.suronc.2007.01.001.
56. Sturm I, Rau B, Schlag PM et al. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *BMC Cancer* 2006; 6: 124. doi: 10.1186/1471-2407-6-124.
57. Troncarelli Flores BC, Souza E Silva V, Abdallah EA et al. Molecular and Kinetic Analyses of Circulating Tumor Cells as Predictive Markers of Treatment Response in Locally Advanced Rectal Cancer Patients. *Cells* 2019; 8(7): 641. doi: 10.3390/cells8070641.
58. Spitz FR, Giacco GG, Hess K et al. p53 immunohistochemical staining predicts residual disease after chemoradiation in patients with high-risk rectal cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3(10): 1685–1690.
59. Rebuschung C, Gérard JP, Gayet J et al. Prognostic value of P53 mutations in rectal carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 100(2): 131–135. doi: 10.1002/ijc.10480.
60. Chen MB, Wu XY, Yu R et al. P53 status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One* 2012; 7(9): e45388. doi: 10.1371/journal.pone.0045388.
61. Chen Z, Liu Z, Li W et al. Chromosomal copy number alterations are associated with tumor response to chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50(9): 689–699. doi: 10.1002/gcc.20891.
62. Sun W, Sun Y, Zhu M et al. The role of plasma cell-free DNA detection in predicting preoperative chemoradiotherapy response in rectal cancer patients. *Oncol Rep* 2014; 31(3): 1466–1472. doi: 10.3892/or.2013.2949.
63. Spindler KLG, Nielsen JN, Lindebjerg J et al. Germline polymorphisms may act as predictors of response to preoperative chemoradiation in locally advanced T3 rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(9): 1363–1369. doi: 10.1007/s10350-007-0264-z.
64. Hur H, Kang J, Kim NK et al. Thymidylate synthase gene polymorphism affects the response to preoperative 5-fluorouracil chemoradiation therapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 669–676. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.049.
65. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ et al. Effectiveness of Gene Expression Profiling for Response Prediction of Rectal Adenocarcinomas to Preoperative Chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1826–1838. doi: 10.1200/JCO.2005.00.406.
66. Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL et al. Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(1): 53–61. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.022.
67. Brettingham-Moore KH, Duong CP, Greenawalt DM et al. Pretreatment transcriptional profiling for predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9): 3039–3047. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2915.
68. Della Vittoria Scarpati G, Falcetta F, Carlomagno Ch et al. A specific miRNA signature correlates with complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1113–1119. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.030.
69. Kheirelseid EA, Miller N, Chang KH et al. miRNA expressions in rectal cancer as predictors of response to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(2): 247–260. doi: 10.1007/s00384-012-1549-9.
70. Lopes-Ramos CM, Habr-Gama A, de Souza Quevedo B et al. Overexpression of miR-21-5p as a predictive marker for complete tumor regression to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *BMC Med Genomics* 2014; 7: 68. doi: 10.1186/s12920-014-0068-7.
71. McDowell DT, Smith FM, Reynolds JV et al. Increased spontaneous apoptosis, but not survival expression, is associated with histomorphologic response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(11): 1261–1269. doi: 10.1007/s00384-009-0755-6.
72. Tannapfel A, Nüsslein S, Fietkau R et al. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 585–591. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00765-5.
73. Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63(5): 1229–1235.
74. Yasuda K, Nirei T, Sunami E et al. Density of CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes in biopsy samples can be a predictor of pathological response to chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer. *Radiat Oncol* 2011; 6: 49. doi: 10.1186/1748-717X-6-49.
75. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K et al. Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 64. doi: 10.1186/1471-2407-11-64.
76. Tada N, Kawai K, Tsuno NH et al. Prediction of the preoperative chemoradiotherapy response for rectal cancer by peripheral blood lymphocyte subsets. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 30. doi: 10.1186/s12957-014-0418-0.
77. Milne K, Alexander Ch, Webb JR et al. Absolute lymphocyte count is associated with survival in ovarian cancer independent of tumor-infiltrating lymphocytes. *J Transl Med* 2012; 10: 33. doi: 10.1186/1479-5876-10-33.
78. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 406–414. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70069-5.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: This work was supported by Czech Ministry of Health grant 17-31909A.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements” for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašují, že v souvislosti s předmětem článku nemají finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autoři souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Tato práce byla podpořena projektem MZd ČR – grant 17-31909A.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

79. Ignatiadis M, Rack B, Rothé F et al. Liquid biopsy-based clinical research in early breast cancer: The EORTC 90091-10093 Treat CTC trial. *Eur J Cancer* 2016; 63: 97–104. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.024.

80. Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(5): 1714–1726. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.008.

81. Magni E, Botteri E, Ravenda PS et al. Detection of circulating tumor cells in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant therapy followed by curative surgery. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(9): 1053–1059. doi: 10.1007/s00384-014-1958-z.

82. Sun W, Guichao Li, Wan J et al. Circulating tumor cells: A promising marker of predicting tumor response in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemo-radiation therapy.

Oncotarget 2016; 7(43): 69507–69517. doi: 10.18632/oncotarget.10875.

83. Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T et al. Life and death of circulating cell-free DNA. *Cancer Biol Ther* 2019; 20(8): 1057–1067. doi: 10.1080/15384047.2019.1598759.

84. Zitt M, Müller HM, Rochel M et al. Circulating cell-free DNA in plasma of locally advanced rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiation: a potential diagnostic tool for therapy monitoring. *Dis Markers* 2008; 25(3): 159–165. doi: 10.1155/2008/598071.

85. Agostini M, Pucciarelli S, Enzo MV et al. Circulating cell-free DNA: a promising marker of pathologic tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9): 2461–2468. doi: 10.1245/s10434-011-1638-y.

86. Carpinetti P, Donnard E, Bettoni F et al. The use of personalized biomarkers and liquid bio-

psies to monitor treatment response and disease recurrence in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Oncotarget* 2015; 6(35): 38360–38371. doi: 10.18632/oncotarget.5256.

Submitted/Doručeno: 20. 9. 2020

Accepted/Přijato: 1. 10. 2020

Filip Pazdírek, MD

Department of Surgery

2nd Medical Faculty

Charles University and University Hospital

Motol, Prague

V Úvalu 84/1

150 06 Praha 5

filip.pazdirek@gmail.com

**PRAGUE
ENDOSCOPY
DAYS**

**January 28-29, 2021
VIRTUAL CONGRESS**

www.pragueendoscopydays.cz

**IKE
+
M**

Fenotyp akútneho hepatálneho zlyhania pri inaparentnom malobunkovom karcinóme pľúc

Phenotype of acute liver failure in inapparent small cell lung cancer

X. Faktorová¹, T. Staškovanová¹, K. Bilíková¹, R. Hokša², T. Tvrdik³, Z. Ďurkovičová¹, M. Szántová¹

¹ III. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

² Ústav patologickej anatómie LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

³ I. rádiologická klinika LFUK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Súhrn: Akútne zlyhanie pečene je definované prejavmi hepatálneho zlyhania od 7 do 21 dní u predtým zdravej pečene. Najčastejšími príčinami sú vírusová hepatitída B, A, E, hepatotoxicita indukovaná liekmi alebo toxínmi (*Amanita phalloides*), zriedka Wilsonova choroba, autoimunitná hepatitída, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndróm alebo cievne príčiny (Buddov-Chiariho syndróm, hypoxická hepatitída). Uvádzame popis 71-ročnej pacientky s metabolickým syndrómom prijatej s cholestázou, progresiou slabosti, bolesťami brucha a dyspnoe. Pre suspektnú pleuropneumóniu bola započatá liečba ceftriaxon/metronidazol, ktorú sme na 5. deň pre progresiu cholestázy a suspektnú liekovú hepatotoxicitu vysadili. Zobrazovacie metódy (ultrasonografia, CT, magnetická rezonancia) zistili mnohopočetné drobné ložiská v pečeni, suspektné z metastatického postihnutia, ktoré pozitronová emisná tomografia s výpočtovou tomografiou nepotvrdila. Vzhľadom na rýchlu progresiu stavu s rozvojom ikteru, ascitu, hepatálnej encefalopatie sa nepodarilo zrealizovať biopsiu pečene a pacientka na 17. deň hospitalizácie exitovala. Origo neoplázie sa intravitálne ani pri patologicko-anatomickej sekcii nezistili. Až histologické vyšetrenie *post mortem* odhalilo malobunkový karcinóm pľúc (SCLC – small cell lung cancer) s difúznou hepatálnou disemináciou. Kazuistika pripomína vysokú invazivitu SCLC s možnosťou nezvyčajnej manifestácie formou akútneho hepatálneho zlyhania.

Kľúčové slová: akútne hepatálne zlyhanie – malobunkový karcinóm pľúc – hepatotoxicita – difúzne metastázy

Summary: Acute liver failure is defined by the manifestation of liver failure from 7th to 21st day in a previously healthy liver. The most frequent causes are viral hepatitis B, A, E, drug or toxin-induced hepatotoxicity (*Amanita phalloides*), rarely Wilson's disease, autoimmune hepatitis, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome, or vascular causes (Budd-Chiari syndrome, hypoxic hepatitis). We present a 71-year-old female patient with metabolic syndrome admitted to hospital with cholestasis, progression of weakness, abdominal pain, and breathlessness. Because of suspected pleuropneumonia, the treatment with ceftriaxone/metronidazole was initiated. Due to cholestasis progression and suspicion of drug-induced liver toxicity, the treatment was stopped on 5th day. Imaging methods (ultrasonography, CT, magnetic resonance imaging) found multiple small liver lesions, suspected metastatic involvement, which was not confirmed by positron emission tomography – computed tomography. Due to the rapid progression of the patient's condition with the onset of icterus, ascites, encephalopathy, a liver biopsy was not done. The patient died on the 17th day of hospitalization. The primary tumour was not detected during her life, and not by pathological section. The diffuse metastasis of small cell lung cancer (SCLC) in the liver was found by histological post mortem examination. The case report suggests high invasiveness of SCLC with a possibility of unusual manifestation in a form of acute hepatic failure.

Key words: acute liver failure – small cell lung cancer – hepatotoxicity – diffuse metastasis

Úvod

Akútne hepatálne zlyhanie (ALF – acute liver failure) je definované ako akútna epizóda pečenej dysfunkcie u predtým zdravej pečene. Ide o zriedkavý syndróm charakterizovaný abnormalitami pečenej krvných testov s rozvojom

koagulopatie hepatálnej etiológie, hyperbilirubinémie a hepatálnej encefalopatie. ALF sa často nesprávne používa na opis akútneho zhoršenia pečenej funkcie u pacientov s chronickým ochorením pečene (tento stav sa nazýva akútne hepatálne zlyhanie pri chronic-

kom ochorení pečene ACLF (acute on chronic liver failure) [1].

Malobunkový karcinóm pľúc (SCLC – small cell lung cancer) predstavuje skupinu biologicky agresívnych tumorov s rýchlym rastom a skorým metastázovaním do uzlín a vzdialených orgán-



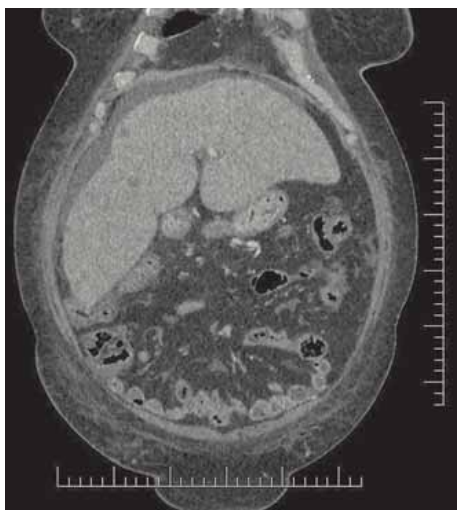
Obr. 1. RTG hrudníka – pruhovité zatieneenie vpravo s tekutinou v interlóbiu – zápalová infiltrácia.

Fig. 1. Chest X-ray – stripe shading perihilously on the right with fluid in the interlobium – inflammatory infiltration.



Obr. 2. CT – pruhovitá formácia perihilózne vpravo – dylektáza, lymfadenopatia mediastína.

Fig. 2. CT – stripe formation perihilously on the right – dylectasis, mediastinal lymphadenopathy.



Obr. 3. CT - koronálna multiplanárna rekonštrukcia, venózna fáza, hypodenzné ložiská v pravom laloku, ascites.

Fig. 3. CT – coronary multiplanar reconstruction, venous phase, hypodense lesions in the right lobe, ascites.

nov (najčastejšie do mozgu) [2]. SCLC predstavuje približne 13 – 15 % všetkých pľúcnych tumorov. Zobrazovacie metódy (vrátane CT s kontrastom) dokážu identifikovať väčšinu metastatických lézií v pečeni. Difúzny typ metastáz v pečeni pri SCLS je zriedkavý, môže byť horšie zobraziteľný, čo môže sťažiť diagnostický proces. SCLC je asociovaný s nepriaznivou prognózou a limitova-

nými možnosťami terapie, zvlášť v prípade pečenných metastáz [3].

Popis prípadu

Pacientka, 71 rokov, s anamnézou arteriovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, chronickej obštrukčnej choroby pľúc GOLD IIB, diabetes mellitus 2. typu na perorálnych antidiabetikách, obezity a abúzom dlhodobého fajčenia bola hospitalizovaná pre niekoľko dňovú dýchavicu pri minimálnej fyzickej záťaži, pobolievanie brucha a celkovú slabosť.

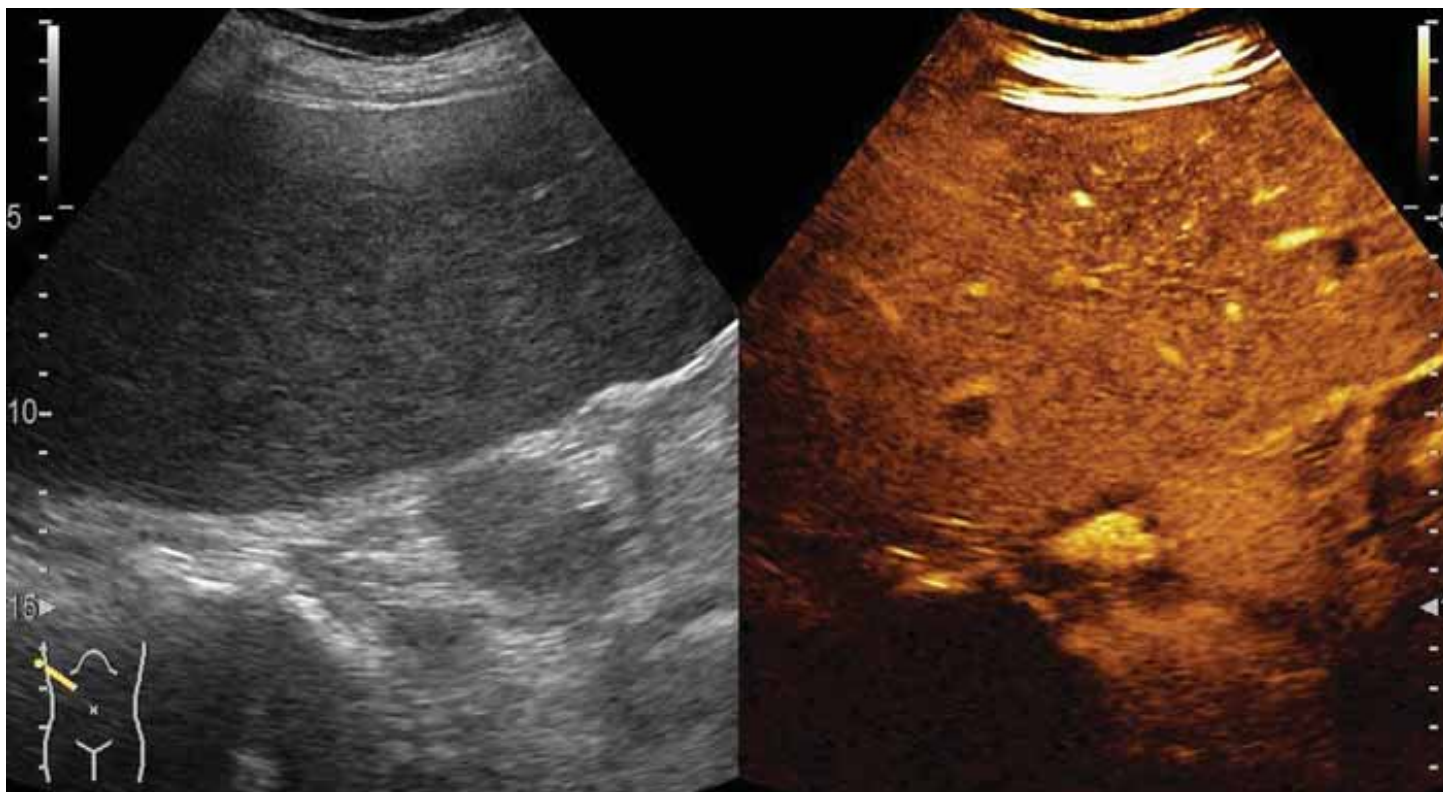
Z osobnej anamnézy bola u pacientky známa steatóza pečene v rámci metabolického syndrómu, dovtedy bez klinických prejavov a bez liečby. Pacientka bola po cholecystektómii v minulosti, bez choledocholitiázy. Vo vstupnom fyzikálnom vyšetrení dominovala palpačná citlivosť v epigastriu, bez hmatnej rezistencie v bruchu, perimaleolárne opuchy dolných končatín bilaterálne, auskultačne bolo dýchanie vezikulárne, s vrzotmi a piskotmi bilaterálne. Predhospitalizačne bola pacientka afebrilná, anikterická, bez prejavov krvácania.

Laboratórne pri prijatí sme zaznamenali mierne zvýšený C-reaktívny proteín (25 mg/l), pri negatívnom prokal-

citoníne, miernu hyperbilirubinémiu (bilirubín celkový 37 $\mu\text{mol/l}$, bilirubín konjugovaný 20 $\mu\text{mol/l}$) a 2,5-násobky aminotransferáz (aspartátaminotransferáza (AST) 1,41 $\mu\text{kat/l}$, alaninaminotransferáza (ALT) 1,49 $\mu\text{kat/l}$) a 3 – 7-násobok cholestatických enzýmov (gama-glutamyltransferáza (GMT) 7,67 $\mu\text{kat/l}$, alkalická fosfatáza (ALP) 3,50 $\mu\text{kat/l}$). V krvnom obraze dominovala leukocytóza s neutrofiliiou bez anémie a trombocytopenie. Vírusovú hepatitídu, vrodené metabolické ochorenie pečene (Wilsonovu chorobu, hereditárnu hemochromatózu) ani primárnu biliárnu cirhózu či autoimunitnú hepatitídu sme nezistili.

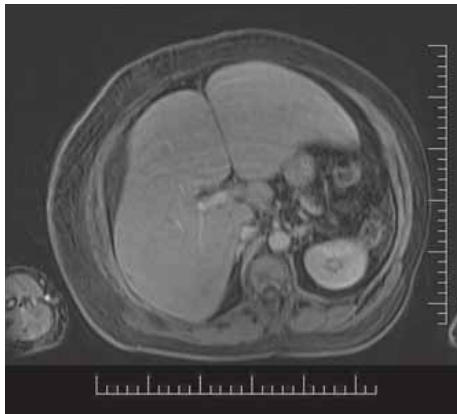
V rámci diferenciálnej diagnostiky dýchavice a zápalového syndrómu sme realizovali rentgenový snímok hrudníka s nálezom pruhovitého zatieneenia perihilózne vpravo a tekutinou v interlóbiu (zápalová infiltrácia) (obr. 1). CT pulmoangiografia nezistila embóliu do pľúc, jednoznačne nepotvrdila ani nevyvlúčila zápal, zobrazila lymfadenopatiu mediastína (obr. 2). Mikrobiologické vyšetrenia (tampón z nosa / tonzíl / moč) boli negatívne.

Empiricky bola započatá liečba dvojkombináciou antibiotík (ceftriaxon/metronidazol), avšak bez očakávaného



Obr. 4. Kontrastná ultrasonografia – pohľad na pravý lalok z interkostálneho prístupu, vidieť dve ložiská s wash-out vo venózne fáze.

Fig. 4. Contrast-enhanced ultrasonography – the view of the right lobe from an intercostal approach, two lesions with washout in the venous phase.



Obr. 5. T1-vážený obraz, venózna fáza, označené viaceré ložiská s wash-out v pravom aj ľavom laloku, ascites.

Fig. 5. T1-weighted image, venous phase, several lesions with washout in both lobes, ascites.



Obr. 6. Makroskopický pohľad na pečeň pri pitve.

Fig. 6. Macroscopic view of the liver at autopsy.

efektu. Naopak, po 4 dňoch sme zaznamenali vzostup pečeňových enzýmov a s predpokladom hepatotoxicity indukovanej antibiotikami sme ich na 5. deň vysadili. Zahájili sme hepatoprotektívnu liečbu silymarínom v kombinácii s kyselou ursodeoxycholovou. U pacientky

postupne progredovala slabosť, opuchy dolných končatín, bolesti brucha, pridružil sa ikterus kože a sklér. Sérologické vyšetrenie hepatotropných vírusov (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV) bolo negatívne vrátane anti-toxoplazma protilá-

tok, orgánovo-špecifických autoprotilátok a protilátok imunoglobulínu G4.

Pri ultrasonografickom (USG) vyšetrení abdomenu sa zobrazil minimálny ascites (nevhodný na punkciu) a mnohopočetné drobné ložiská pečene. CT brucha

post mortem preukázalo metastázy malobunkového karcinómu pľúc v pečeni (obr. 6 – 9). Nález primárneho tumoru pľúc sa nezobrazil pri RTG ani CT vyšetrení, dokonca ani počas patologicko-anatomickej sekcie sa origo v pľúcach nenašlo.

Diskusia

Zo všetkých pľúcnych tumorov predstavuje SCLC asi 13 – 15 %. SCLC je vysoko invazívny tumor s vysokou možnosťou metastáz do pečene. Napriek tomu je však akútne zlyhanie pečene v prípade metastáz extrémne zriedkavé. Vo väčšine prípadov je prognóza pacientov so SCLC veľmi nepriaznivá z dôvodu neskorého stanovenia diagnózy [4]. Pri difúznom poškodení pečene v rámci SCLC je náročné určiť diagnózu neinvazívnou cestou a často sa stanoví až *post mortem* [5–13].

V mnohých, doteraz opísaných prípadoch, boli klinické príznaky z poškodenia pečene jediné a dominujúce, vo väčšine bez akýchkoľvek pľúcnych prejavov. Pri podozrení na pečenné metastázy pri zlyhávaní pečene v rámci diagnostiky využívame dostupné zobrazovacie metódy vrátane MRCP a PET-CT, avšak v prezentovanom prípade tieto nepreukázali jednoznačný onkologický proces u pacientky. RTG, CT ani PET-CT vyšetrenie pľúc taktiež onkologický proces v pľúcach neodhalili. CT-pulmoangiografia nezistila embolizáciu do pľúc, nie je však metódou na pátranie po ložiskových zmenách v pľúcach. Ani PET-CT neidentifikovalo zvýšený obrat glukózy v mieste origa a sekundarizmov. Na zamyslenie stojí prínos CT s vysokým priestorovým rozlíšením pľúc, ktoré mohlo posunúť diagnostický proces k správnejmu určeniu diagnózy.

Hepatotoxicita indukovaná ceftriaxonom nie je zriedkavá, zvlášť na pracoviskách, kde je tento často používaný (napr. neurochirurgia). Liekovou hepatotoxicitou sú všeobecne častejšie postihnuté osoby s nadváhou, obezitou a preexistujúcou nealkoholovou tukovou chorobou pečene, ako bola i naša pacientka.

Tab. 1. Primárne a sekundárne príčiny akútneho hepatálneho zlyhania a potreba transplantácie [1].

Tab. 1. Primary and secondary causes of acute liver failure and need for transplantation [1].

Skupina chorôb	Primárne akútne hepatálne zlyhanie (ALF) urgentnú transplantáciu je potrebné zvážiť	Sekundárne hepatálne zlyhanie a akútne hepatálne zlyhanie pri chronickom ochorení pečene (ACLF) urgentná transplantácia nie je indikovaná
ALF	liekmi indukované ALF akútna vírusová hepatitída toxími indukované ALF Buddov-Chiariho syndróm autoimunitná hepatitída ochorenia asociované s graviditou	hypoxická (ischemická) hepatitída systémové choroby: hemofagocytické syndrómy metabolické choroby infiltratívne choroby lymfómy infekcie (napr. malária)
chronické choroby pečene s fenotypom ALF	fulminantný priebeh Wilsonovej choroby autoimunitná choroba pečene Buddov-Chiariho syndróm HBV reaktivácia	resekcia pečene pre sekundarity alebo primárny tumor pečene alkoholová hepatitída
ALF – akútne hepatálne zlyhanie, HBV – vírus hepatitídy		

Vzostup hepatálnych enzýmov bol razantnejší po začatí antibiotickej liečby, čo nás viedlo k úvahe o hepatotoxicite. Po vysadení liečby sme však nezaznamenali očakávaný pokles enzýmov a klinické zlepšenie. Napriek úvahe o malígnej povahe ložísk pri primárnej neoplázii sa nám origo nepodarilo identifikovať.

Raritne, asi v 2–4 % prípadov, sa malobunkový karcinóm vyskytuje ako primárny tumor pečene, či iných orgánov a tkanív, ako napríklad: slinné žľazy, štítna žľaza, hrtan, trachea, pohrudnica, pažerák, týmus, žalúdok, črevá, pankreas, močový mechúr, cervix, maternica, prostata, koža, hlava a krk [14–16].

Domnievame sa, že i keď by sa nám podarilo objasniť intravitálne príčinu hepatálnej insuficiencie včas indikovanou cieľnou hepatálnou biopsiou, v danom štádiu a rozsahu choroby by sme ochorenie nedokázali zvrátiť.

Akútne hepatálne zlyhanie podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre výskum pečene (EASL – European Association for the Study of the Liver) môžeme rozdeliť na primárne a sekundárne (tab. 1) [1]. Kým pri primárnom je potrebné zvážiť urgentnú transplantáciu pečene, pri sekundárnom táto úvaha odpadá. Terminologicky správne išlo o chronickú chorobu pečene (neal-

koholová steatóza s difúznymi metastázami) s fenotypom akútneho hepatálneho zlyhania. Hlavnými prejavmi sú ikterus, koagulopatia a hepatálna encefalopatia do 12 týždňov od vzniku ikteru. Podľa dynamiky prejavov rozlišujeme hyperakútne (do 1 týždňa), akútne (do 4 týždňov) a subakútne hepatálne zlyhanie (do 12 týždňov). Zo sekundárnych neoplázií sú najčastejšou príčinou akútnej hepatálnej infiltrácie lymfómy. I keď SCLC je raritne príčinou akútneho hepatálneho zlyhania, vysoký invazívny potenciál SCLC umožňuje i takúto manifestáciu. Kazuistika pripomína potrebu myslieť na túto možnosť.

Záver

Prípad opisuje raritné akútne zlyhanie pečene sekundárnej etiológie na podklade iniciálne metastatického SCLC. Náročná vizualizácia zobrazovacími modalitami, agresivita tumoru a zriedkavosť pľúcnych príznakov prispievajú k neskorému stanoveniu diagnózy, v mnohých prípadoch až po smrti. Pri podozrení na difúzny metastatický proces bez nálezu primárneho origa hrá včasná biopsia pečene významnú úlohu. Otázny je však efekt terapie aj v prípade úspechu identifikácie SCLC v takomto pokročilom štádiu ochorenia.

Prevalencia hypovitaminózy D a poruchy glukózovej tolerancie u pacientov s neuroendokrinnými tumormi podstupujúcich liečbu somatostatínovými analógmi

Prevalence of hypovitaminosis D and impaired glucose tolerance in patients with neuroendocrine tumours undergoing somatostatin analogues therapy

L. Nosáková¹, P. Bánovčin¹, M. Pindura², P. Uhrík¹, R. Hyrdel¹

¹ Interná klinika gastroenterologická JLFUK a UN Martin, Slovenská republika

² Chirurgická klinika a transplantáčnne centrum JLFUK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn: Úvod: Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho traktu (GEP-NET – gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) sa považujú za zriedkavé nádorové ochorenia reprezentujúce heterogénnu skupinu tumorov. Somatostatínové analógy (SSA) sú bežne používané v paliatívnej liečbe GEP-NET. Cieľom práce bolo stanoviť potencionálne nežiadúce účinky liečby SSA. **Metodika a súbor pacientov:** Súbor tvorili pacienti aktívne podstupujúci liečbu SSA ambulantnou formou. Hodnotili sme údaje o dĺžke trvania ochorenia, liečby SSA a typ preparátu SSA. Následne pacienti podstúpili vyšetrenie hladiny vitamínu D a glykémie. **Výsledky:** Celkovo sme vyhodnotili 16 pacientov (8 žien a 8 mužov). Priemerný vek bol 61 rokov (43 – 82 rokov). Hypovitaminóza D bola prítomná u 13 pacientov (81,25 %). Hladina vitamínu D sa pohybovala v rozmedzí 12,2 – 55,8 ng/ml. Porucha glukózovej tolerancie bola prítomná u 44 % pacientov. Glykémia sa pohybovala v rozmedzí 4,5 – 7,6 mmol/l. **Záver:** SSA sú vo všeobecnosti považované za bezpečné a dobre tolerované. V našej práci sme poukázali na relatívne vysokú prevalenciu hypovitaminózy D a poruchy glukózovej tolerancie.

Kľúčové slová: neuroendokrinné tumory – somatostatínové analógy – hypovitaminóza D – glykémia

Summary: Introduction: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (GEP-NETs) are rare tumors representing a heterogeneous group of tumors. Somatostatin analogs (SSA) are commonly used in the palliative treatment of GEP-NETs. The aim of the study was to determine the potential side effects of SSA treatment. **Methods and group of patients:** The set consisted of patients undergoing the treatment with somatostatin analogues in an outpatient form. We evaluated the data about disease duration, SSA treatment, and type of SSA preparation. Subsequently, patients underwent vitamin D and blood glucose tests. **Results:** We evaluated a total of 16 patients (8 women and 8 men). The mean age was 61 years (43–82 years). Hypovitaminosis D was present in 13 patients (81.25%). Vitamin D levels ranged from 12.2 to 55.8 ng/ml. Glucose tolerance impairment was present in 44% of patients. Blood glucose ranged from 4.5 mmol/l to 7.6 mmol/l. **Conclusion:** Somatostatin analogues are generally considered as safe and well tolerated. In our work, we pointed to the relatively high prevalence of hypovitaminosis D and impaired fasting glucose.

Key words: neuroendocrine tumors – somatostatin analogues – hypovitaminosis D – glycemia

Úvod

Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho traktu – neuroendokrinné neoplázie (NEN) a neuroendokrinné nádory

(NET – neuroendocrine tumors) reprezentujú heterogénnu skupinu tumorov s rozličným funkčným a biologickým správaním v závislosti od lokalizácie, veľ-

kosti a klinických symptómov. Vyskytujú sa v rozličných častiach tráviacej sústavy a sumárne ich nazývame gastroenteropancreatické neuroendokrinné

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov.

Tab. 1. Characteristics of the group of patients.

Charakteristika súboru pacientov	N = počet
počet pacientov	n = 16
ženy	n = 8
muži	n = 8
priemerný vek	61 rokov (42 – 82 rokov)
na liečbe lanreotidom	n = 7
na liečbe oktreetidom	n = 9
NET G1	n = 11
NET G2	n = 4
NET – neuroendokrinný tumor	

tumory (GEP-NET – gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) [1,2]. NET sú vo všeobecnosti považované za zriedkavé a ich incidencia sa odhaduje na 5,25/100 000/rok. Prevalencia je približne 35/100 000/rok [3].

Čo sa liečby týka, jedinou kuratívnu liečbou je liečba chirurgická. Vzhľadom k faktu, že sa väčšinou jedná o nádory s nízkym proliferáčnym indexom, rádioterapia a chemoterapia majú len okrajový význam v terapii, indikované sú väčšinou len pri nádoroch s vysokým Ki-67 indexom. Naopak biologická terapia má zásadný význam. V terapii NET sa využívajú viaceré biologiká, ako sú somatostatínové analógy (SSA), inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin) a inhibítory tyrozínkinázy. SSA sa v klinickej praxi používajú od roku 1980. Experimentálne štúdie ukázali, že dlhodobé podávanie SSA spomaľuje rast mnohých nádorov transplantovaných zvieratám, vrátane neuroendokrinných [4]. Mechanizmus účinku, ktorým SSA vplývajú na bunky neuroendokrinných tumorov, je komplexný a nie úplne známy. Je známe, že SSA sú schopné inhibovať rozličné bunkové funkcie, ako sú sekrécia, motilita a proliferácia. Môžu pôsobiť na úrovni neurotransmiterov, parakrínne, autokrínne, dokonca lokálne v luméne čreva. Protinádorový efekt SSA je navodený cytostatickým a cytotoxickým

kým pôsobením. SSA majú priamy antiproliferačný efekt na nádorové bunky, inhibujú mitogenickú aktivitu a navodzujú apoptózu. Okrem toho majú inhibičný vplyv na angiogézu blokovaním tvorby VEGF (vascular endothelial growth factor) a iných rastových faktorov [5,6]. Ich účinok je daný exprimáciou somatostatínových receptorov (SSTR), pričom podtyp SSTR 2 býva u NET exprimovaný najčastejšie. Zaujímavosťou je, že pozorujeme rozdiely v expresii SSTR nielen medzi rôznymi typmi NET, ale aj medzi NET toho istého typu. Vo všeobecnosti platí, že zle diferencované neuroendokrinné karcinómy (NEC – neuroendocrine carcinomas) (G3) majú nižšiu expresiu k SSTR ako dobre diferencované NEN (G1, G2). SSA sú štandardnou liečebnou metódou dľa odporúčaní ENETS (Europe Neuroendocrine Tumor Society). Indikovaná je u pacientov s midgut karcinoidmi na zvládnutie karcinoidového syndrómu, s funkčnými GEP-NET, s pokročilými neuroendokrinnými midgut tumormi alebo tumormi s neznámou lokalizáciou [7–10]. V súčasnosti máme k dispozícii dva preparáty používané v liečbe NET – oktreetid a lanreotid v depotnej forme podávané subkutánne 1× mesačne. Pasireotid je u nás registrovaný len v indikácii akromegálie. V našej práci sme sa rozhodli analyzovať potencionálne nežiaduce účinky liečby SSA u pacientov s NET podstupujúcich ambulatnú liečbu.

Súbor pacientov a metodika

Súbor pacientov tvorili pacienti Internej kliniky gastroenterologickej Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského (JLF UK) a Univerzitnej nemocnice Martin (UN Martin), ktorí aktívne podstupujú liečbu SSA ambulatnou formou a sú dispenzarizovaní v gastroenterologickej ambulancii našej kliniky. Pred zaradením do súboru bol pacientom dôkladne vysvetlený postup všetkých vyšetrení a všetci pacienti podpísali informovaný súhlas schválený etickou komisiou JLF UK. V prvom bode pacienti podstúpili dôkladný odber anamnézy so

zameraním sa na dĺžku trvania ochorenia, dátum stanovenia diagnózy, dátum začiatku liečby SSA a typ preparátu SSA. Taktiež nás zaujímal čas do stanovenia správnej diagnózy. Tieto údaje boli doplnené o konkrétny typ NEN, rozsah pokročilosti ochorenia, stupeň diferenciácie nádoru (G1, event. G2) a informácie získané z histologického vyšetrenia. Následne pacienti podstúpili vyšetrenie hladiny vitamínu D a glykémie. Odoberali sme 15 ml natívnej krvi pacientov po 10 – 12 hod. lačnení. Vitamín D sme stanovovali metódou ECL (Roche). Vzorky sme expedovali na vyhodnotenie do biochemického a hematologického laboratória UN Martin. Po obdržaní výsledkov sme získané výsledky hodnotili podľa referenčných hodnôt našich laboratórií.

Výsledky

Celkový počet pacientov podstupujúcich ambulatnú liečbu SSA na našej ambulancii bolo 16, z toho 8 žien a 8 mužov. Charakteristika pacientov je sumárne uvedená v tab. 1. Priemerný vek bol 61 rokov (43 – 82 rokov). Pacienti boli podľa typu konkrétneho NET nastavení na liečbu depotným lanreotidom (n = 7) alebo oktreetidom (n = 9). Zastúpenie jednotlivých typov NET je znázornené v grafe 1. Najčastejšie sa vyskytujúcim NET u našich pacientov je NET tenkého čreva (n = 5). Na druhom mieste sú zhodne NET pankreasu, NET duodena a NET neznámeho origa. Čo sa biologickej povahy ochorenia týka, drvivá väčšina pacientov (n = 11) mala NET histopatologický, zaradený do skupiny G1, teda Ki-67 index bol < 2 %. Štyria pacienti majú NET G2, čo znamená že Ki-67 index bol stanovený v rozmedzí 2 – 20 %. U jedného pacienta sa presná biologická povaha nádoru nedala určiť. V tomto súbore pacientov podstúpilo chirurgickú liečbu väčšina z nich, celkovo 14 pacientov, z toho niektorí dokonca opakovane.

Najčastejším nežiadúcim účinkom v súbore našich pacientov bola hnačka (u 9 pacientov), ktorá ale odoznela pár dní po podaní SSA. Menej často sa vysky-

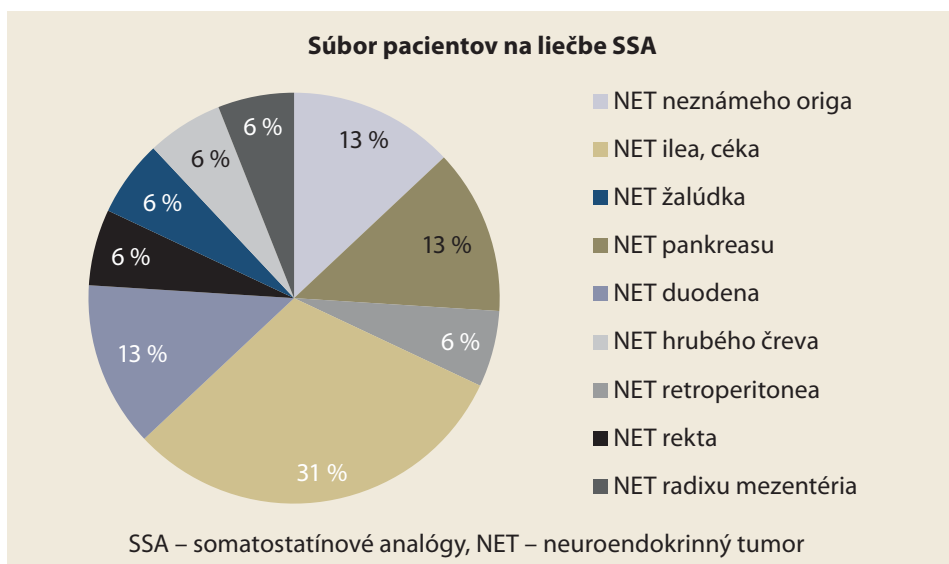
tovali prechodné bolesti brucha (u 5 pacientov). Čo sa týka prítomnosti cholecystolitiázy, 13 pacientov v období pred diagnostikovaním NET podstúpilo cholecystektómiu. Zvyšní traja podstúpili ultrasonografiu, u jedného bola prítomná asymptomatická cholecystolitiáza.

Dĺžku liečby sme stanovovali k februáru 2019. Priemerná dĺžka liečby SSA v našom súbore je 38,6 mesiaca. Najdlhšie liečený pacient v našom súbore je úspešne nastavený na liečbu od januára roku 2009. Čo sa týka dĺžky klinických prejavov od začiatku ochorenia po stanovenie diagnózy, priemerný čas bol u našich pacientov 10,5 mesiacov. Najdlhšie obdobie trvania diagnostického procesu bolo 3 roky. Naopak najkratšie obdobie bolo 0 mesiacov, teda bezpríznakový priebeh konkrétne u troch pacientov, ktorým sa ochorenie zistilo náhodne pri vyšetrení pacienta z iných príčin. Hladina vitamínu D sa u našich pacientov pohybovala v rozmedzí 12,2 – 55,8 ng/ml. Iba u troch pacientov bola prítomná normálna (referenčná) hladina vitamínu D. U 13 pacientov (81,25 %) bola prítomná hypovitaminóza vitamínu D rôzneho stupňa. Hladiny vitamínu D u pacientov v našom súbore znázorňuje graf 2. Žiadny z týchto pacientov nemal v predchorobí diagnostikovanú osteoporózu, v anamnéze sa nevyskytla prítomnosť patologických zlomenín.

Ďalším vyšetrovaným parametrom bola hladina glykémie nalačno. Tá sa pohybovala v našom súbore v rozmedzí 4,5 – 7,6 mmol/l (graf 3). Celkovo sedem pacientov malo zvýšenú hladinu glykémie v krvi nalačno. Týmto pacientom bolo doporučené odborné vyšetrenie s doplnením gamaglutamyltransferázy.

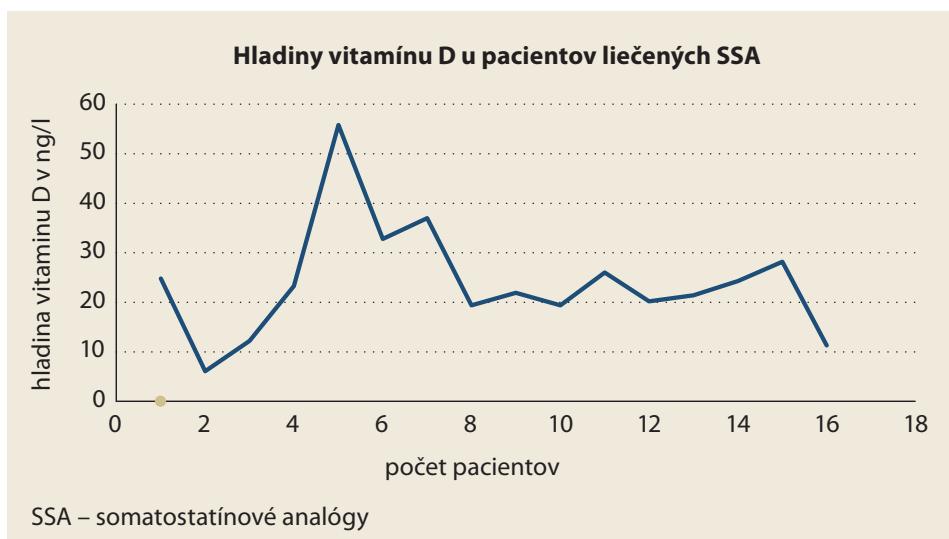
Diskusia

Liečba SSA je vo všeobecnosti považovaná za bezpečnú a dobre tolerovanú. Preukázať jej vplyv na ľudský organizmus bolo jedným z cieľov našej práce. Najčastejšie nežiadúce účinky SSA bývajú hnačka, flatulencia, steatorea, bolesti brucha, rozvoj cholecystolitiázy. Týmto nežiadúcimi účinkami sme sa v našej



Graf 1. Zastúpenie jednotlivých neuroendokrinných nádorov v súbore našich pacientov.

Graph 1. Representation of individual neuroendocrine tumours in the group of our patients.



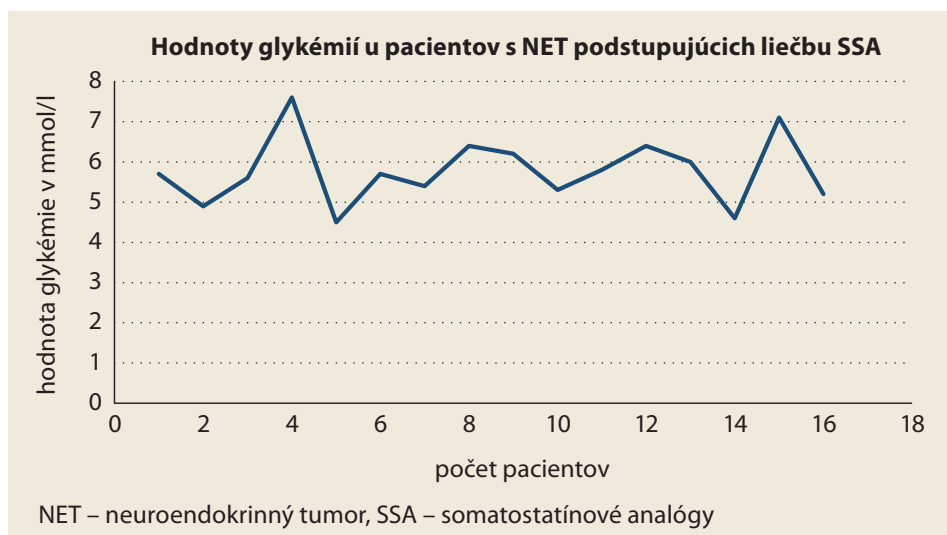
Graf 2. Hladiny vitamínu D u pacientov s neuroendokrinným nádorom podstupujúcich liečbu somatostatínovými analógmi.

Graph 2. Vitamin D levels in neuroendocrine tumour patients undergoing treatment with somatostatin analogues.

práci zaoberali len okrajovo. Celkovo sme získali dáta od 16 pacientov podstupujúcich aktívne ambulantnú liečbu depotnými SSA. Najčastejším NET u našich pacientov bol NET tenkého čreva. Histopatologicky, v zmysle diferenciácie nádoru a proliferáčnej aktivity hodnotenej Ki-67 indexom, sa jednalo väčšinou o nádory G1, v G2 skupine sa nachádzali štyri pacienti. To zodpovedá zloženiu pacientov vo svetových randomizovaných štúdiách zaberajúcich sa liečbou

jednotlivými SSA, ako PROMID a CLARINET [11–13]. Najčastejším nežiadúcim účinkom v súbore našich pacientov bola hnačka, ktorá ale odoznela pár dní po podaní SSA. Čo sa týka prítomnosti cholecystolitiázy, 13 pacientov v období pred diagnostikovaním NET podstúpilo cholecystektómiu. Zvyšní traja podstúpili ultrasonografiu, u jedného bola prítomná asymptomatická cholecystolitiáza.

Vo svetovej literatúre je dostupných niekoľko štúdií zaoberajúcich sa trvaním



Graf 3. Hodnoty glykémii u pacientov s neuroendokrinným nádorom podstupujúcich liečbu somatostatínovými analógmi.

Graph 3. Blood glucose values in patients with neuroendocrine tumours undergoing treatment with somatostatin analogues.

diagnostického procesu. Napr. v štúdií Basuroya et al stanovili priemernú dobu od objavenia sa prvých príznakov po stanovenie správnej diagnózy 53,8 mesiacov. V tejto štúdií vyšetrili 229 pacientov s NET [13]. V ďalšej štúdií realizovanej Basuroyom porovnávali dĺžku diagnostického procesu u pacientov s pankreatickými NET oproti pacientom s inými gastrointestinálnymi NET. U pacientov s pankreatickými NET bol medián trvania 24 mesiacov, u pacientov s ostatnými typmi NET to bolo 36 mesiacov [14].

Priemerná dĺžka trvania diagnostického procesu v našom súbore bola 10,5 mesiaca. Najdlhší interval trval 3 roky. Najkratší bol u náhodne zistených nádoroch, resp. metastáz u asymptomatických pacientov, ktorým sa diagnostickým procesom podarilo stanoviť origo NET. To je pravdepodobne príčina kratšieho trvania diagnostického procesu v porovnaní s údajmi udávanými vo svetovej literatúre.

Ďalšou z hypotéz bolo, že SSA inhibičným vplyvom na gastrointestinálne hormóny znižujú vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch. Najprv sme sa zamerali na vitamín D. Vyšetřili sme celkovo 16 našich pacientov. Hladina vitamínu D sa pohybovala v rozmedzí 12,2 – 55,8 ng/ml. U 13 (81,25 %) pacientov bola prítomná hypovitaminóza vitamínu D. Vzhľadom

k týmto výsledkom sme teda ďalej predpokladali, že ak je u pacientov prítomná hypovitaminóza vitamínu D, môže byť u týchto pacientov narušená aj rovnováha kalciovo-fosfátového metabolizmu. Vyšetřili sme teda hladinu kalcia, fosforu a parathormónu u všetkých našich pacientov. Tieto hladiny však boli normálne u všetkých našich pacientov, a teda túto hypotézu sme nepotvrdili.

O vzťahu deficitu vitamínov rozpustných v tukoch a liečby SSA je dostupný len jeden článok publikovaný v *Aliment Pharmacol Ther*. V tejto Fiebrichovej et al štúdií sa zamerali na pacientov s akromegáliou a karcinoidovým syndrómom liečených dlhodobými SSA. Do štúdie zahrnuli 54 pacientov, 19 s akromegáliou a 35 s karcinoidovým syndrómom. U pacientov vyšetřovali plazmatické koncentrácie vitamínu A (retinolu), D, E a K. Priemerná doba liečby SSA bola 48 mesiacov, min. však museli byť pacienti nastavení na túto liečbu 18 mesiacov. Výsledky boli prekvapivé. Abnormálne nízka hladina aspoň jedného zo štyroch vitamínov rozpustných v tukoch bola prítomná u 78 % pacientov. Najčastejšie bol prítomný deficit vitamínu K1. Deficit vitamínu D bol prítomný u 28 % pacientov. U 12 % pacientov s prítomným deficitom vitamínu K1 bol prítomný predĺžený protrombínový čas. Vzťah medzi

dĺžkou liečby, dávkou SSA a závažnosť deficitu vitamínov sa nepreukázal [15].

Problémom v našej práci bolo, že v biochemickom laboratóriu UN Martin nemáme k dispozícii stanovenie hladiny vitamínu K, A a E. Deficit vitamínu A ani E sme sa rozhodli neskúmať a nezahrnuli sme ich do našej práce. Čo sa týka prevalencie deficitu vitamínu D, tá bola v našom súbore značne vyššia.

Posledným cieľom bolo stanovenie prevalencie poruchy glukózového metabolizmu (hladiny glykémie nalačno) u pacientov liečených SSA. Hladina glykémie nalačno sa u našich pacientov pohybovala od 4,5 po 7,6 mmol/l. Celkovo sedem (teda 43,76 %) pacientov z nášho súboru malo zvýšenú hladinu glukózy v krvi.

V dostupnej literatúre sa porucha glukózovej tolerancie a rozvoj diabetes mellitus pokladá za veľmi zriedkavý nežiadúci účinok liečby SSA. Mechanizmus tohto účinku vyplýva z prechodnej inhibície inzulínovej sekrécie [16,17].

Limitácie našej práce spočívajú v relatívne malom počte pacientov, heterogenite súboru a absencie kontrolnej skupiny k porovnaniu hladín vitamínu D a glykémii.

Záver

SSA sú bežne používané v paliatívnej liečbe GEP-NET. Z výsledkov našej práce vyplýva, že pacienti s NET liečenými SSA sú pacienti, ktorí pri dobrej odpovedi na liečbu prežívajú relatívne dlho. Liečba týmito preparátmi prináša určité úskalía, na ktoré treba myslieť. Preto by títo pacienti mali byť pravidelne dispenzarizovaní u internistov, gastroenterológov a onkológov. Výsledky našej práce poukázali na relatívne vysokú prevalenciu hypovitaminózy D (u 81,25 % pacientov). Taktiež sme u značnej časti pacientov dokázali zvýšenú hladinu glykémie nalačno.

Vo všeobecnosti sa však dá povedať, že liečba SSA je bezpečná a má minimálne nežiaduce účinky. Najdôležitejšie je na možnosť týchto nežiaducich účinkov myslieť, preto by pacienti nastavení na liečbu SSA mali aspoň 1× ročne podstúpiť štandardné biochemické vyšetře-

nie krvi, vyšetrenie hladiny vitamínu D, elektrokardiografické vyšetrenie a abdominálnu ultrasonografiu.

Literatúra

1. Kloppel G, Perren A, Heitz PU et al. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13–27. doi: 10.1196/annals.1294.002.
2. Hyrdel R. Endokrinné nádory tráviaceho traktu. In: Hrnčiar J et al. Endokrinné a hormonálne-metabolické choroby: ich racionálna diagnostika a komplexná liečba. Banská Bystrica: CentroMedian 2000: 171–194.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after “carcinoid” epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
4. Lamberts SW, Krenning E, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991; 12(4): 450–482. doi: 10.1210/edrv-12-4-450.
5. Oberg K. Somatostatin analog octreotide LAR in gastro-entero-pancreatic tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(5): 557–566. doi: 10.1586/era.09.26.
6. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009; 90(2): 209–213. doi: 10.1159/000183751.
7. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancrea-

- tic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(3): 191–199. doi: 10.1530/ERC-15-0490.
8. Kulke MH. Somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(3): 241–242. doi: 10.6004/jnccn.2016.0029.
9. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of the gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(2): 169–188. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x.
10. Massironi S, Conte D, Rossi RE. Somatostatin analogues in functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: literature review, clinical recommendations and schedules. *Scand J Gastroenterol* 2015; 51(1): 513–523. doi: 10.3109/00365521.2015.1115117.
11. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656–4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.
12. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 600–606. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.600.
13. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK et al. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 1122. doi: 10.1186/s12885-018-5057-3.

14. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK et al. Presenting symptoms and delay in diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2018; 107(1): 42–49. doi: 10.1159/000488510.
15. Fiebrich HB, van den Berg G, Kema IP et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(11–12): 1398–1404. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04479.x.
16. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R et al. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(8): 121–126. doi: 10.1517/14740338.2015.1059817.
17. O’Toole D, Ducreux M, Bommelaer G et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4): 770–776. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000215)88:4<770::aid-cnrc6>3.0.co;2-0.

Doručené/Submitted: 12. 6. 2020

Prijaté/Accepted: 15. 7. 2020

*MUDr. Peter Bánovčin, PhD.
Interná klinika gastroenterologická
JLF UK a UN Martin
Kollárova 2
036 01 Martin
Slovenská republika
pbanovcin@gmail.com*

Konflikt záujmov: Autori deklarujú, že text článku zodpovedá etickým štandardom, bola dodržaná anonymita pacientov, a vyhlasujú, že v súvislosti s predmetom článku nemajú finančné, poradenské ani iné komerčné záujmy.

Publikačná etika: Príspevok nebol doteraz publikovaný ani nie je v súčasnosti zaslaný do iného časopisu na posúdenie. Autori súhlasí s uverejnením svojho mena a e-mailového kontaktu v publikovanom texte.

Dedikácia: Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/44-UKMT-7.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritériá pre publikácie zasielané do biomedicínskych časopisov.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: This work was supported by the Ministry of Health of the Slovak Republic within the project with registration number 2019/44-UKMT-7.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Covid-19 a hepatogastroenterologie

Covid-19 and hepato-gastroenterology

J. Špičák

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

Souhrn: Nová pandemie koronavirem covid-19 se stala globálním zdravotním a sociálním problémem s konkrétními souvislostmi v oblasti gastroenterologie a hepatologie. Organizační a restriktivní opatření se neliší od ostatních instrumentálních oborů a zahrnují ochranu nemocných i personálu v bezprostřední reakci na momentální epidemiologickou situaci a předpokládaný způsob šíření infekce. Vedle této konkrétní ochrany je třeba minimalizovat vliv na ostatní oblasti oboru vedoucí potenciálně k omezení péče a tedy k negativnímu ovlivnění jiných chorob. V provozu endoskopie je ochrana specificky zaměřena na dominantně orálně-respirační šíření infekce, přenos exkrementy a instrumenty je možný nicméně reálně nevýznamný. Gastrointestinální a hepatologická manifestace infekce je významnou součástí symptomatologie a její hodnota může korelovat s tíží onemocnění. Covidová infekce nezhoršuje průběh nespecifických střevních zánětů a jejich imunosupresivní a biologická léčba naopak nezhoršuje průběh infekce. Vyšší mortalita byla zaznamenána v případě léčby kortikoidy. Podrobně se zkoumá souběh covid-19 a jaterních chorob. Vliv na virové hepatitidy je marginální, rizikovým faktorem je nealkoholická steatohepatitida a pokročilá jaterní cirhóza. Údaje o vlivu na transplantace jsou sporadické a nevýznamnost podporují i autentické zkušenosti IKEM, stejně jako dokumentovanou realitu, že větším rizikem jsou renální insuficience a transplantace ledvin. Zvažují se interakce potenciálních antivirotik a imunosupresiv a jako nevhodná antivirotika se považují atazanavir, lopinavir, v menší míře chlorochin a hydrochlorochin, zatímco remdesivir výraznější interakce nevykazuje

Klíčová slova: covid-19 – digestivní endoskopie – nespecifické střevní záněty (NSZ) – imunosuprese – biologická léčba – virová hepatitida – non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – jaterní cirhóza – transplantace jater

Summary: The new coronavirus disease (covid-19) pandemic has become a global health and social issue with specific context in gastroenterology and hepatology. The organisational and restrictive measures are similar to those in other instrumental specialties and include the protection of patients and staff in reaction to the current epidemiological situation and presumed infection route. In addition to this specific protection, the effects of covid-19 on other aspects of the field leading to potential limitation of health care and adversely affecting other diseases must be minimised. In endoscopy, this protection is predominantly oral in focus due to the respiratory route of the infection; transmission through excrement and instruments is possible but insignificant. Gastrointestinal and liver manifestations of the infection represent a significant part of the overall symptomatology and may correlate with the severity of the disease. Covid-19 does not deteriorate the course of inflammatory bowel disease (IBD) and likewise, the immunosuppressive and biological treatment of IBD patients does not worsen in the course of the infection. Higher mortality was reported with corticosteroid therapy. The combination of liver disease and covid-19 is under investigation. Viral hepatitis does not represent a significant risk; however, non-alcoholic steatohepatitis and advanced liver cirrhosis are risk factors. The available data on the effects of transplantation are sporadic; its insignificance is further supported by our own experience at IKEM as well as documented data on renal insufficiency and kidney transplant, which show a higher risk. Furthermore, interactions of antiviral and immunosuppressive drugs are being investigated. Atazanavir, lopinavir and to a lesser extent chloroquine and hydrochloroquine are not considered to be suitable. On the other hand, there are no considerable interactions with remdesivir.

Key words: covid-19 – digestive endoscopy – nonspecific intestinal inflammation – immunosuppression – biological treatment – viral hepatitis – non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – liver cirrhosis – liver transplantation

Koronaviry až do roku 2002 v zásadě nepoutaly větší pozornost, byť běžně postihovaly jak zvířata, tak lidskou populaci, tu ovšem pouze pod obrazem banálního nachlazení. První závažná epidemie SARS (severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV) infikovala více než 8 000 lidí ve 32 zemích a vyžádala si 919 obětí. V roce 2013 byla u muže ze-

mřelého v Saúdské Arábii na pneumonii identifikována infekce Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV). Infekce zasáhla 27 zemí a postihla 2 494 nemocných, z nichž 854 (34,4 %) zemřelo. Současná infekce vypukla v prosinci předchozího roku v provincii Wuhan v Číně opět primárně jako ložiskový výskyt pneumonie těžkého průběhu. Virus byl

charakterizován jako SARS-CoV-2 patřící do subgeneru *Sarbecovirus* v rámci genu *Batacoronavirus*. Následovaly známé drastické sanační a politické důsledky, čímž došlo k lokální kontrole infekce, která se již nicméně rozšířila do celého světa. Záměrným sekundárním cílem byla likvidace wuhanského politického konkurenčního centra, přičemž epide-

mie posloužila jako záminka. Stejný virus byl izolován u několika zvířat včetně netopýrů, z čehož vyplynuly teorie o zviřecích vektorech, přičemž méně věrohodné spekulace odkazují na možný únik z laboratoře, případně umělou genezi viru. Původ viru dal jméno pandemii: COrona Virus Disease 2019 (covid-19). Pandemie covid-19 změnila způsob existence lidské společnosti jako žádná jiná událost od druhé světové války ani ne tak bezprostředními zdravotními důsledky jako následnými hygienickými a dalšími sekundárními opatřeními. Podobně zaměřená úvaha bývá vždy doprovázena aktuálními číselnými údaji. V tomto případě je třeba brát veškeré informace s rezervou, protože vývoj je natolik dynamický, že v době vydání může být epidemiologická situace značně jiná. V době psaní zahrnul počet infikovaných osob, který se stále urychluje, na 24 milionů, z nichž 840 000 zemřelo. Světové písemnictví aktuálně obsahuje na 50 000 vědeckých prací, přičemž počet českých příspěvků se blíží jedné stovce. Nezodpovězen zůstává zásadní rozpor v tíži onemocnění a v mortalitě v geograficky odlišných, ale často nepřilíš vzdálených lokalitách. Vysoká mortalita v USA, Brazílii, Belgii, Anglii, Francii, Iránu a v některých oblastech zejména severní Itálie a Španělska je objektivním strašákem diktujícím reakci v důsledku globalizace i vzdálených a nemocí prakticky (dosud) nedotčených teritorií. Tyto rozdíly může ovlivnit řada faktorů, jako jsou genetická dispozice [1], věková distribuce, kvalita a dostupnost zdravotnického systému, životní prostředí, stereotypy sociálních kontaktů, případně vakcinace proti jiným patogenům (např. hepatitidě A, tuberkulóze či chřipce) či metodika sběru dat, nicméně žádný z nich nebyl jednoznačně doložen a nelze jej aplikovat univerzálně. Reprodukční číslo SARS-CoV-2 infekce se pohybuje mezi 2 a 5,5, a je tak podstatně vyšší než reprodukční číslo předchozích geograficky omezených epidemií, nicméně jejich letalita byla podstatně vyšší. Prvotní šíření se uskutečňuje horizontálně i vertikálně

v rámci místní komunity, druhotně dochází k šíření cestovateli. Ke koncentrovanému vzplanutí dochází v rámci uzavřených komunit na malém prostoru, jako jsou kluby, koncerty, náboženská shromáždění a zdravotnická a pečovatelská zařízení doslova během několika hodin, nicméně jiná zůstávají zcela intaktní. Spekuluje se o superpřenašečích a virové náloži, aniž bychom je dokázali definovat. K interpersonálnímu přenosu dochází kapénkami, méně průkazný je přenos aerosolem, kontaktem přímo či přes nástroje a povrchy a cestou orofekální. Z toho vyplývají základní restriční opatření – roušky, respirátory, omezený kontakt, distance a hygiena osobní i povrchů a prostředí. Populace reaguje vysoce nejednotně, přičemž se rozlišuje riziko infekce jako takové, těžkého průběhu a smrti. Riziko infekce vyplývá z intenzity kontaktů a je nejvyšší v uzavřených a koncentrovaných komunitách, ze zaměstnanců u zdravotníků a sociálních pracovníků, riziko těžkého průběhu je dáno věkem a komorbiditami. Riziko těžkého průběhu u dětí, které jsou jinak infikovány běžně, prakticky neexistuje. Hepatogastrointestinální souvislosti jsou předmětem dalších řádek, nejvýznamnějšími rizikovými komorbiditami jsou hypertenze, diabetes, ischemická choroba srdeční, některá nádorová onemocnění, dialýza (stav po transplantaci ledvin) a obezita (metabolický syndrom). Řada studií popsala reakci viru s hostitelem. K primárnímu kontaktu s buňkou dochází hrotovým glykoproteinem viru (S protein), který se váže na receptor angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), monokarboxypeptidázu kontrolující štěpení některých peptidů spojených se systémem renin-angiotenzin. Tento receptor se vyskytuje na buňkách respiračního traktu s výrazným distálním gradientem, ale též na buňkách epitelu jícnu, tenkého i tlustého střeva, jater i žlučových cest, buňkách myokardu, endotelu proximálních tubulů ledvin a močového měchýře, nikoli však imunitního systému. Následuje univerzální zánětlivá reakce s akumulací

lymfocytů a neutrofilů v místě postižení a s vyplavením cytokinů, jejímž důsledkem je variabilní klinický obraz. Specifickým patologickým rysem je bilaterální pneumonie s difúzním alveolárním postižením, deskvamací pneumocytů, formací hyalinních membrán a intersticiálním infiltrátem s dominujícími lymfocyty a multinukleárními syncytiálními buňkami. Až u 22 % dochází k fibrotizaci. Objem jater bývá zvětšen, podobně žlučníku, histologický nálezn zahrnuje buněčné nekrózy, mitózy, zánětlivý infiltrát, tukovou degeneraci a detekovatelný SARS-CoV-2 u 41 % tkáně jater s maximální náloží $1,6 \times 10$ na 6 kopií/g tkáně. Sliznice žaludku bývá tmavěji zbarvená s petechiemi. Histologické abnormality trávicí trubice zahrnují edém a plazmocytární a lymfocytární infiltrát a v epitelích je prokazatelná SARS-CoV-2 RNA. Podobně nespecifický a relativně chudý je patologický korelát jiných orgánů s expresí ACE2 receptorů. Při občasném infarktu myokardu či trombech není jasné, zda se jedná primárně o důsledek přímého postižení endotelu, či sekundaritě v širších souvislostech [2].

Symptomatologie covid-19

Četné studie se, pokud jde o symptomatologie, více méně shodují. Po infekci následuje několik bezpříznakových dní a pak nespecifické prodromy, následovat může vyléčení i prudká akcelerace klinického průběhu. Při něm dochází k přijetí k hospitalizaci kolem 7. dne, rozvoj pneumonie (ARDS – acute respiratory distress syndrome) kolem 9. dne a nastolení intenzivní péče kolem 10. dne. Nejčastějším příznakem je horečka (> 90 %), slabost (kolem 70 %), suchý kašel (cca 60 %), myalgie (do 40 %) a dušnost (podobně). Gastrointestinální příznaky zahrnují průjem (přibližně 10 %), abdominální bolesti a zvracení (do 5 %). Podle jedné z původních studií dosáhl počet stolic až 9 s průměrem $3,3 \pm 1,6$ denně. Stolice bývá nejčastěji vodnatá a průjem může potencovat léčba virózy (oseltamivir). Vysoce variabilní je ztráta chuti k jídlu, vedle anorexie může být samostatným příznakem dysgeuzie

spojená se ztrátou čichu (1–79 % nemocných podle jednotlivých studií). Podle studie Lin et al se u většiny nemocných rozvinula ztráta chuti k jídlu během hospitalizace a nebyla spojena s podáváním antibiotik a antivirotik. Tím se dyspepsie u covid-19 liší od jiných virových gastroenteritid [3]. Přibližně u 10 % postižených předchází gastrointestinální symptomy respirační a celkové příznaky. U nemocných s těžkým průběhem jsou gastrointestinální příznaky častější, a dokonce i výlučné. Podle relativně recentní metaanalýzy dosáhla celková prevalence gastrointestinálních příznaků 15 % (tab. 1) [4,5].

Covid-19 a digestivní endoskopie

Provádění endoskopie v době pandemie je ovlivněno v mnoha rovinách. Při gastrokopii je kontakt s potenciálním nosičem infekce vzhledem k instrumentaci a orozálnímu šíření bezprostřední, infekce se může šířit exkrementy i potenciálně kontaminací ploch, přístroje a instrumentária, přestože instrumentální přenos dosud nebyl zaznamenán. Zprávy o přítomnosti virové RNA i aktivního viru ve stolici jsou nečetné, ale relevantní. Podle jedné studie byla virová RNA detekována u 39 ze 73 nemocných (53,42 %), u dalších to bylo méně (tab. 2), zdá se však, že stolice nemocných obsahuje viry bez závislosti na symptomech a může přetrvávat i několik dní po vyléčení – tj. po negativním výtěru nazofaryngu. Replikace virů byla prokázána opakovaně v epiteloidních buňkách histologických odběrů při koloskopii opět i s několikadenním odstupem od definovaného vyléčení [6–8]. Virus se může přenášet z pacientů na personál i naopak a samozřejmě uvnitř obou komunit. Organizační opatření proto musí být komplexní a v závislosti na aktuální místní epidemiologické situaci. Režim je v podstatě univerzální u všech podobných diagnosticko-intervenčních instrumentálních ambulatorií. Zahrnuje dezinfekci celého prostoru, interpersonální odstupy a časové intervaly, stratifikaci plánovaných výkonů podle rizik, indikací a epidemiologické situace a personálu na vzá-

Tab. 1. Gastroenterologická a hepatologická symptomatologie u covidové infekce [5].

Tab. 1. Gastroenterological and hepatological symptomatology in covid infection [5].

Autor	N	Anorexie, nauzea, zvracení (%)	Průjem (%)	Jaterní dysfunkce (%)
Huang	41	×	3	37
Chen	99	nauzea, zvracení (1)	2	28
Xu	62	×	8	16,1
Wu	80	nauzea, zvracení (1,25)	1,3	3,75
Wang	138	anorexie (39,9) nauzea (10,1) zvracení (3,6)	10,1	signifikantní
Shi	81	anorexie (1) zvracení (5)	4	53,1
Yang	52	zvracení (4)	×	29
Mo	155	anorexie (31,7) nauzea (3,7) zvracení (3,7)	4,5	signifikantní
Zhou	191	nauzea nebo zvracení (4)	5	24
Guan	1 099	nauzea nebo zvracení (55)	3,8	22,2
Pan	99	anorexie (83,8) zvracení (8)	29,3	×

Tab. 2. Fekální pozitivita PCR SARS-CoV-2 [8].

Tab. 2. Fecal positivity PCR SARS-CoV-2 [8].

Autor	N	N s pozitivní PCR ve stolici	Negativní nazofaryngeální PCR/pozitivní fekální PCR	Čas mezi neg. PCR ve stolici a neg. PCR nazofaryngeální
Ling	66	NA	54 (81,8 %)	+2 (+1 až +11)
Zhang	14	5 (35,7%)	NA	NA
Xiao	73	39 (53,4%)	17 (23,3 %)	NA
Yang	7	NA	3 (42,9 %)	+3, +6, +7

jemně se nepotkávající týmy. Ochranné pomůcky by v místě zasažené epidemií měly být kategorie biosafety 2, v případě podezřelého nemocného biosafety 3. Přísně by se měly dodržovat dezinfekční (sterilizační) procesy s jednoznačnou preferencí instrumentária na jedno použití zohledňující doporučené postupy European Society of Digestive Endoscopy (ESGE). Dezinfekční činidla musí být účinná proti všem třem hlavním mikrobiálním agens. Jako součást eliminace infekce se zvažuje negativní tlak, UV iradiace a ozon, v našich podmínkách patrně nedostupné. Po každém výkonu by měla následovat dezinfekce využívaných povrchů [9].

Covid-19 a trávicí trubice

Trávicí trubice je přímo postižena virovou infekcí v důsledku exprese ACE2 receptorů zejména v epiteloidních buňkách ilea a tlustého střeva, ale také v dlaždicovém epitelu jícnu a v žaludku. Histologický obraz je ovšem nespecifický a nevýrazný a k dalšímu šíření infekce nedochází. Četnost záchytu infekce ve stolici je větší u nemocných bez respiračních symptomů a při léčbě kortikoidy. Nespecifické střevní záněty (NSZ) Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou chronická autoimunní zánětlivá onemocnění, jejichž vznik i průběh jsou ovlivněny individuální genetickou dispozicí a environmentálními faktory. Průběh je variabilní

Tab. 3. Registr infekce covid-19 u NSZ.

Tab. 3. Infection registry of covid-19 in NSZ.

Kategorie	N	Ambulantně (%)	Hospitalizace (%)	ICU (%)	Ventilace (%)	Mortalita (%)
celkem	2 035	72	28	5	4	3,1
0–29 let	548	89	11	0,8	0,4	0
30–59 let	1 101	75	25	5	3	1,18
60+	377	40	60	12,4	7,6	13,3
m. Crohn	1 139	75	25	4	4	2,2
ulcerózní kolitida	889	69	31	6	4	4,2
remise	1 127	77	23	5	4	2,7
lehký průběh	386	75	25	4	3	3,4
těžký průběh	438	62	36	7	5	3,4
komorbidita 0	1 318	82	18	2	2	0,53
1	451	65	35	7	4	3,7
2	148	42	58	14	14	10
3+	118	30	70	23	18	22
medikace – mesalamin	630	64	36	7	7	0,54
steroidy	153	45	55	16	12	9,1
6MP/azatioprin monoterapie	194	69	31	8	6	3,1
anti-TNF monoterapie	612	85	15	2	1	0,65
anti-TNF + imunosuprese	200	72	28	5	3	1,15
anti-integrin	209	73	27	6	4	2,9
IL 12/13 inhibitor	174	83	17	3	3	0,57
JAK inhibitor	25	76	24	8	4	4

a v důsledku onemocnění samého i imunosupresivní medikace jsou náchylnější k oportunním infekcím a hypoteticky lze očekávat zvýšené riziko covid-19 infekce, případně její těžší průběh. Naopak infekce covid-19 by mohla vést ke zvýšení aktivity střevního zánětu tím spíše, že exprese receptorů ACE2 je v zánětem postižených buňkách zvýšena. Ve vzájemné souvislosti NSZ a covid-19 se nastoluje řada otázek:

- Jaké je riziko infekce u nemocných s NSZ?
- Zvyšují NSZ riziko těžkého průběhu infekce?
- Jaká je souvislost s aktivitou NSZ?
- Jaký je vliv medikace NSZ na průběh covid-19?
- Měla by se měnit léčba NSZ v průběhu epidemie?
- Způsobuje infekce covid-19 relaps NSZ či jejich vznik de novo?

Obecně platí, že systematických porovnávaných větších souborů pacientů bylo dosud publikováno velmi málo. Receptní studie pochází z jednoho mimo-

řádně zasaženého ohniska – Madridu. Z celkem 1 918 nemocných byla infekce covid-19 prokázána u 12 osob o průměrném věku 52 let. Přibližně 75 % byly ženy, u 58,3 % se jednalo o Crohnovu nemoc, u 7 se podávala imunosuprese či biologická léčba. Osm z nich bylo hospitalizováno, dva zemřeli. Nejčastějším příznakem byl průjem (42 %). Ve srovnání s regionální situací nebyli nemocní s NSZ zatíženi zvýšeným rizikem [10]. Jiná práce z Arabského poloostrova zahrnuje 59 nemocných s NSZ (40 z nich s Crohnovou nemocí) s průměrným trváním 3,5 roku. 78 % dostávalo biologickou léčbu, 36 % imunosupresiva, 17 % mesalamin a 3,4 % kortikoidy. Zkoumala subjektivní obtíže a kvalitu života a souhrn těchto parametrů se v průběhu infekce covid-19 nezměnil [11]. Nesmírně zajímavé je sledovat mezinárodní registr SECURE-IBD: V den psaní textu zahrnoval 2 035 nemocných prakticky z celého světa, potěšitelně i z ČR (7 nemocných). Hospitalizováno bylo 26 % pacientů, další hlavní údaje zahrnuje tab. 3 [12].

Výsledky je nutné hodnotit s velkou opatrností, protože je není možné ověřit a není jasné, nakolik je soubor v celém profilu reprezentativní. Nicméně základní výsledky lze považovat za relevantní. Celkově NSZ nezvyšují riziko infekce covid-19 a naopak, infekce průběh NSZ nezhoršuje. Těžký průběh je prakticky výjimečný u věkové kategorie mladí / střední věk a nesouvisí s tíží onemocnění. Mortalita narůstá s věkem a komorbiditami. Zvýšené riziko přináší léčba kortikoidy, naopak pozoruhodně vyznívá příznivý průběh při léčbě biologickou léčbou, zejména preparáty anti-TNF. Mezinárodní (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases – IOBD, Crohn's and Colitis UK) i národní organizace stanovily řadu pravidel pro fungování této subspecializace spíše na základě předpokladů než jednoznačných důkazů. Péče musí zůstat zachována, pacienti by měli pokračovat v systému léčby a kontrol za dodržování hygienických opatření v souladu s místní epidemiologickou situací. U nemocných s potvrzenou

infekcí bez symptomů se má za vhodné prodloužit interval k následující aplikaci biologické léčby k vyhodnocení klinického vývoje (což poněkud odporuje výsledkům mezinárodního registru), biologická léčba by v případě symptomů covid-19 měla pokračovat po jejich vymizení, případně negativním testu. Thio-puriny se přes zvýšenou afinitu virových infekcí dále podávají, protože případné vysazení má až velmi protražovaný a nejednoznačný efekt. Pokračuje se v léčbě steroidy a mesalazinem. Kontinuálně se vyhodnocuje poměr přínos/riziko a veškeré případy by se měly registrovat (www.covidibd.org) [13].

Postižení jater

U hepatopatií lze očekávat vyšší riziko infekce covid-19 i průběhu vzhledem k imunitní dysfunkci a komorbiditám. Receptor SARS-CoV-2, ACE2, je vysoce exprimován jak na hepatocytech, tak i cholangiocytech, což zavdává předpoklad přímého poškození jater i žlučových cest. Objem jater i žlučníku u zemřelých může být zvětšen, histologie vykazuje mírnou sinusoidální dilataci, drobné nekrózy a lymfocytární infiltraci, obecně nespecifické změny. Vztah covid-19 a hepatopatie navozuje řadu otázek:

- Jsou nemocní s hepatopatií zatíženi větším rizikem infekce a její tíží?
- Jaký je rozdíl mezi jednotlivými hepatopatiemi v závislosti na etiologii, stadiu a jaterní dysfunkci?
- Jaký vliv na jaterní dysfunkci má ARDS a užívání širokého spektra léků s hepatotoxickým potenciálem, jako jsou antipyretika, antibiotika, antivirotika a další?
- Jaký je vztah infekce k nemocným po transplantaci jater?

Podle studie Wanga et al bylo ze 132 nemocných s jaterní dysfunkcí 54,45 % mužů, průměrný věk 62 let [7]. Většina vykazovala jen mírné zvýšení transamináz mezi 40 a 80 U/l. Zvýšení přímého bilirubinu bylo zaznamenáno u 18 a nepřímého u 8 postižených. U 12 byla prokázána prodělaná hepatitida C, u 2 hepatitida B [14]. Podobně ve

studii Guana et al byla preexistující hepatitida B zaznamenána u 23 z 1 099 nemocných [15]. Podle recentní metaanalýzy zahrnující 128 studií byla u covidové infekce nejčastější hepatální abnormalitou hypoalbuminémie (61,27 %), elevace gama-glutamyltransferázy (GMT; 27,94 %), alaninaminotransferázy (ALT; 23,28 %) a aspartátaminotransferázy (AST; 23,41 %) a tyto hodnoty byly častěji zvýšené u těžkého průběhu infekce [16]. Ve společné práci američtí a egyptští autoři retrospektivně zpracovali na 20 studií a zjistili, že těžký průběh infekce covid-19 je spojen s vyšší elevací ALT, AST a bilirubinu. Doporučují monitoraci jaterních enzymů jako predikci těžkého průběhu [17]. K podobným závěrům dospěli iránské autoři [18]. Další oblastí je souvislost infekce covid-19 s tukovým onemocněním jater (NAFLD – non alcoholic fatty liver disease). Rozsáhlá studie pocházející z New Yorku identifikovala jako rizikové faktory hypertenzi, diabetes a obezitu, přičemž relativně „jen“ 23 % nemocných byli Hispánci s předpokládaným vyšším výskytem NAFLD. U časných studií pocházejících z Číny se u 21,6 % nemocných s covid-19 prokázala NAFLD, což je více než v běžné populaci. Jiná metodicky přesnější studie prokázala zvýšené riziko těžkého průběhu covid-19 u NAFLD (OR 6,4), přičemž diabetes nehrál roli. Podobně vyzněla jiná čínská studie zahrnující 214 nemocných: zvýšené riziko (odds ratio [OR] 6) nebylo ovlivněno dalšími faktory jako věk, pohlaví, dyslipidemie, hypertenze a diabetes. Vysvětlením může být větší exprese receptorů ACE2 ve steatotických játrech [19,20]. Hlubší analýzu souvislosti covid-19 a NAFLD obsahuje úvaha italských a polských autorů. Zdůrazňují jednak komorbidity vyplývající z metabolického syndromu, jednak speciální prozánětlivý stav a inzulinovou rezistenci v důsledku akumulované tukové tkáně [21]. Další čínská multicentrická studie se specificky zabývá vlivem covid-19 na chronickou virovou hepatitidu B. Ze sedmi pacientů bylo šest mužů, věku od 33 do 49 let, dva byli cir-

hotici. Během hospitalizace došlo k signifikantnímu zvýšení ALT u tří a AST u dvou nemocných, nicméně u žádného nebyl nutná pobyt na jednotce intenzivní péče a nikdo nezemřel [22].

Informace o průběhu infekce u autoimunní hepatitidy jsou nedostatečné. V Itálii ze 148 nemocných vykazovalo dle dotazníku 25 % symptomy slučitelné s covid-19, infekce však byla prokázána jen u čtyř, z nichž jeden zemřel typicky se známými rizikovými faktory. U ostatních byl průběh lehký [23]. Cirhóza jater je jedno z běžných onemocnění s variabilním průběhem, se sníženou kvalitou života, poměrně vysokou mortalitou a řadou specifických rysů potenciálně zvyšujících riziko infekce. To potvrdila i vysoká mortalita nemocných s cirhózou v době epidemie virózy N1H1. Jeden z registrů cirhotiků zahrnuje 151 nemocných s covid-19. Nejčastější etiologií byl ethyl následován NASH a virovou hepatitidou. Až 24 % nemocných si vyžádalo intenzivní péči, 16 % ventilaci a 40 % zemřelo [24]. Recentní studie zahrnuje 50 nemocných cirhotiků z Lombardie, o průměrném věku 67 let. U 52 % se jednalo o původně kompenzovanou cirhózu, 70 % byli muži, u 38 % se jednalo o cirhózu virového původu. Nejčastějším symptomem byla zvýšená teplota (64 %) následovaná dyspnoí a encefalopatií. Přibližně 96 % vyžadovalo hospitalizaci, 52 % dostávalo antivirotika, 80 % heparin, 71 % oxygenoterapii. U 24 pacientů došlo k výraznému zhoršení (acute on chronic liver failure) a 17 (34 %) pacientů zemřelo 4–13 dní od počátku obtíží. Mortalitu predikovaly tíže respiračního a jaterního postižení (CLIF-C, CLIF-OF a MELD skóre) [25]. Metodicky ambiciózní multicentrická studie pocházející z USA srovnávala průběh nemocných s cirhózou a covid-19 vs. srovnatelný soubor hospitalizovaných pro samotnou infekci a další se samotnou cirhózou. Jednotlivé skupiny zahrnovaly 37, 108 a 127 nemocných. Mortalita u pacientů se společným výskytem obou chorob byla vyšší než u pacientů s infekcí samotnou, nikoli však ve

Tab. 4. Mortalita u covid-19 a jaterní cirhózy.

Mortality in covid-19 and liver cirrhosis.

Parametr/skupiny	Covid-19	Covid-19 + + cirhóza	Cirhóza	p
N	108	37	127	
endoskopie (%)	0	11	17	0,0001
variceální krvácení (%)	0	3	9	0,001
ventilace (%)	39	38	14	0,0001
dialýza (%)	7	19	12	0,12
mortalita (%)	13,8	30	20	0,12
Charlton Comorbidity Index	3,3 ± 2,5	6,5 ± 3,1	5,9 ± 2,5	0,0001

srovnání se samotnou cirhózou (30 vs. 13 vs. 20 %). U obou skupin nemocných s infekcí byly stejné respirační příznaky, rentgenové nálezy, pobyt na jednotce intenzivní péče a ventilace. Pacienti s výskytem obou chorob měli vyšší výskyt komorbidit, nižší výskyt gastrointestinálních symptomů a vyšší hodnotu laktátu. U pacientů se samotnou cirhózou byl vyšší výskyt komplikací základního onemocnění, MELD skóre a nižší potřeba ventilace. Jediným průkazným rizikovým faktorem mortality byl výskyt komorbidit (tab. 4) [26]. Dalším specifickým problémem je transplantační program. Jedna studie u nemocných po transplantaci zaznamenala vyšší výskyt těžkého průběhu, potřeby intenzivní péče a ventilace a mortalitu, zatímco studie z Itálie u dětí tuto tendenci nepotvrdila a podobně další zprávy – ka-

zuistiky o nepříznivém vlivu covid-19 na potransplantační průběh jsou ojedinělé [27,28]. Nedávná přehledná studie zahrnující 6 transplantačních center a 16 nemocných vykázala různorodé výsledky; nicméně celkově vyšší úmrtnost 37,5 %. Nejmladšímu pacientovi bylo 59 let, průměrný odstup od transplantace byl 5 let, nezemřelo žádné dítě [29]. Zajímavé výsledky nabízí srovnání vlivu hepatopatií s nefropatiemi na infekci covid-19. Metaanalýza obsahuje 22 studií o 5 595 covid-19 nemocných. Celková mortalita byla 16 %, prevalence chronické hepatopatie byla 3 %, nefropatie 1 %. U hepatopatií bylo 57,33 % průběhů těžkých s mortalitou 17,65 %, odpovídající parametry u nefropatií byly 83,96 % a 53,33 % [30]. Pokud jde o interakce potenciálních antivirotik a imunosupresiv, jako nevhodná antivirotika se považují

atazanavir, lopinavir, v menší míře chlorochin a hydrochlorochin, zatímco remdesivir výraznější interakce nevykazuje (tab. 5) [31].

Speciální diskuze se vede o možnosti použití orgánů zemřelých na infekci covid-19. V úvahu připadá potřeba urgentní transplantace, rizikem je přenos infekce a její těžký průběh u transplantovaného. Samozřejmostí by byla plná informace a souhlas čekajícího. Dosud nebyl tento případ popsán [32,33]. V poslední době bylo publikováno několik metaanalýz. Práce tureckých autorů analyzuje výskyt jaterní dysfunkce u covidové infekce a její průběh všeobecně a zvláště u cirhotiků a po transplantaci jater (tab. 6, 7). Těžší průběh infekce je zřejmý, nicméně se jedná o retrospektivní studie s variabilním počtem nemocných a metodikou, což odůvodňuje velké rozdíly mezi jednotlivými soubory [34]. Patrně nejkomplexnější metaanalýza analyzující 29 studií (6 064 nemocných) byla recentně publikována v časopise Lancet. Celková prevalence hepatogastrointestinálních komorbidit u covidové infekce byla 4 %, prevalence symptomatologie 15 % a prevalence jaterní dysfunkce 19 %. U pacientů s těžkým průběhem infekce byla častější abdominální bolest (OR 7,10), zvýšená hodnota ALT (OR 1,89) a AST (OR 3,08). V prevalenci jsou patrné geografické rozdíly, naopak

Tab. 5. Potenciální interakce covidových virostatik a imunosupresiv.

Tab. 5. Potential interactions of covid antivirals and immunosuppressants.

Imunosuprese	Léčba covid-19	Potenciální riziko interakcí	Doporučení
kalcineurinové inhibitory (takrolimus, cyklosporin)	atazanavir, lopinavir, ritonavir, chlorochin	riziko zvýšení imunosuprese	snížení dávky, intenzivní monitorace
sirolimus	atazanavir, lopinavir, ritonavir	riziko zvýšení imunosuprese	společně nepodávat
sirolimus	chlorochin, hydrochlorochin	riziko zvýšení imunosuprese	snížení dávky, intenzivní monitorace
takrolimus, cyklosporin, sirolimus	tocilizumab	potenciálně snížení imunosuprese	riziko poměrně malé, netřeba reagovat
mykofenolát	lopinavir/ritonavir	potenciálně zvýšení i snížení působení mykofenolátu	úprava dávky, monitorace
basiliximab	tocilizumab	zvýšená imunosuprese	současně nepodávat
azathioprin	ribavirin	myelotoxicita pro akumulaci 6-methylthioinosin monofosfátu	úprava dávky, monitorace
azathioprin	tocilizumab, interferon	zvýšení hepatotoxicity	sledování laboratorních parametrů

Tab. 6. Jaterní dysfunkce u covidové infekce a její průběh – přehled studií [34].

Tab. 6. Hepatic dysfunction in covid infection and its course – an overview of studies [34].

Autor	N	Veškerá jaterní dysfunkce (%)	Těžký covid-19 u jaterní dysfunkce %	Mortalita + deteriorace u jaterní dysfunkce (%)
Zhou	191	38,8	NS	44,1
Huang	41	36,6	53,3	NS
Guan	1 099	29,7	28,8	14,1
Hu	323	82	50,6	21,9
Zhang	115	24,3	71,4	NS
Yang	149	30,2	NS	NS
Fu	350	28,8	NS	13,9
Cai	298	14,7	47,7	NS
Cao	199	60,3	NS	NS
Shi	81	53,1	83,7	NS
Omrani-Nava	93	29,2	NS	NS

Tab. 7. Covid-19 u preexistujícího jaterního onemocnění a cirhózy – přehled studií [34].

Tab. 7. Covid-19 in pre-existing liver disease and cirrhosis – an overview of studies [34].

Autor	N	N s cirhózou	Těžký průběh u cirhózy (%)	Mortalita (%) + deteriorace
Huang	41	1 (2,4)	0	0
Guan	1 099	23 (2,1)	1 (4,3)	1 (4,3)
Hu	323	3 (0,9)	0	0
Cai	298	28 (9,4)	8 (28,6)	NS
Shi	81	7 (8,9)	5 (71,4)	NS
Luo	403	25 (6,2)	NS	9 (36)
Luo	298	16 (5,4)	NS	5 (31,3)

prevalence symptomatologie u dětí nebyla zásadně odlišná (10 %). U pacientů s gastrointestinálním postižením byl častější ARDS (OR 2,96; p = 0,02) [35]. I u hepatopatií existuje mezinárodní registr infikovaných covid-19 při EASL. Zahrnuje 957 nemocných a naznačuje těžký průběh infekce. Je ovšem obtížné až nemožné zpětně hodnotit, za jakých okolností byla infekce diagnostikována u velmi heterogenního souboru nemocných, a takto jednoznačně specifikovat riziko (<https://covidcirrhosis.web.unc.edu> – SECURE-Cirrhosis) (tab. 8–10). K dané problematice zaujaly stanovisko dvě největší mezinárodní specializační organizace Americal Association for the Study of Liver Disease (AASLD) a Euro-

pean Association for the Study of the Liver (EASL). Vzájemná souvislost hepatitid i dalších preexistujících hepatopatií a infekce covid-19 si vyžádá další šetření, nicméně k jaternímu selhání nedochází a význam hepatopatií pro průběh infekce covid-19 není jednoznačný. Specifickým problémem jsou nemocní s pokročilým chronickým jaterním onemocněním, zejména s metabolickým syndromem, dalšími komorbiditami a po transplantaci jater, kde se předpokládá snížená imunita a zvýšená náchylnost k infekcím (tab. 11) [36,37].

Covid-19 a mikrobiot

Lidský mikrobiot obsahuje 1 014 mikroorganismů a zahrnuje bakterie, archae, viry

Tab. 8. Registr hepatopatií a infekce covid-19 (obecně, necirhotici a cirhotici).

Tab. 8. Registry of hepatopathies and covid-19 infections (in general, non-cirrhotic and cirrhotic patients).

Charakteristika	N	%
soubor	957	
hospitalizace	848	88
muži	607	63
průměrný věk	59	
imunosupresiva	201	21
Necirhotici	372	
hospitalizace	332	89
ICU	68	18
ventilace	64	17
mortalita	27	7
Cirhóza – etiologie	425	
alkohol	130	31
nealkoholická steatohepatitida	93	22
hepatitida C	46	11
hepatitida B	28	7
autoimunní hepatitida	25	6

Tab. 9. Vliv covid-19 na průběh jaterního onemocnění.

Tab. 9. The effect of covid-19 on the course of liver disease.

Dekompenzace cirhózy	N	%
celkem	194	45
ascites zhoršení	117	28
encefalopatie zhoršení	111	26
variceální krvácení	16	4
Průběh u cirhózy		
hospitalizace	381	90
ICU	117	28
ventilace	79	19
mortalita	137	32

Tab. 10. Vliv covid-19 na potransplantační průběh.

Tab. 10. Influence of covid-19 on the post-transplant course.

Transplantace – průběh	N	%
celkem	160	
hospitalizace	129	81
ICU	47	29
ventilace	31	19
mortalita	30	19

Tab. 11. Doporučení AASLD a EASL k imunosupresi.

Tab. 11. Recommendations of AASLD and EASL for immunosuppression.

Situace	AASLD	EASL/ESCMID
imunosuprimovaní nemocní bez covid-19	imunosupresivní léčba beze změn	imunosupresivní léčba beze změn
imunosuprimovaní nemocní s covid-19	<ul style="list-style-type: none"> • minimalizovat kortikoidy • zvážit redukci ostatní imunosuprese zejména při těžkém stavu nebo lymfopenii 	redukovat kortikoidy jen za specifických okolností: lymfopenie, bakteriální a fungální superinfekce
nemocní s indikací k imunosupresi	zahájit imunosupresi bez ohledu na covid-19	nevyjadřuje se
nemocní s hepatopatií a covid-19 obecně	vždy oboustranně zvažovat prospěch a riziko všech opatření	nevyjadřuje se

i houby. Denzita osídlení tlustého střeva je extrémní s dominantním zastoupením rodů *Basbacteroidaceae*, *Perevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*. Role spočívá v podílu na ochranných, trofických a metabolických procesech regulací řady fyziologických funkcí včetně imunity proti patogenům. Střevní dysbióza hraje roli v řadě zásadních civilizačních chorob, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, deprese, diabetes 2. typu a také NSZ. Podobně bakteriální flóra příznačně kolonizuje plíce a oba systémy spolu komunikují. Zatímco ve střevě dominují *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, v plicích se přidávají *Proteobacteria*. Komunikace obou systémů, která se nazývá „gut-lung axis“, se uskutečňuje zánětlivými mediátory krevního oběhu. Řada prací dokazuje, že respirační infekce jsou doprovázeny střevní dysbiózou a naopak změny mikrobioty hrají roli ve vzniku sepse a ARDS. Střevní mikrobiota jsou ve všech aspektech předmětem intenzivního výzkumu, jehož výsledky se v klinické praxi dosud adekvátně neuplatňují. Lákavou perspektivou je ovlivnění covid-19 modulací mikrobioty preventivním podáváním probiotik, nicméně koncept je zatím zatížen simplifikující univerzalitou [38].

Závěr

Vztah hepatopatií a gastrointestinálních chorob a infekce covid-19 není zcela jednoznačný. Infekce je běžně provázena gastrointestinální symptomatologií včetně parametrů jaterní dysfunkce, nicméně k orgánovému selhání, chronickým změnám a vzplanutí chronických chorob

trávicí trubice ani jater a pankreatu nedochází. Laboratorní nálezy jaterní dysfunkce jsou výraznější u těžšího průběhu infekce a mohou sloužit jako predikce jejího průběhu. V některých nejednoznačně definovaných případech mohou být chronické hepatopatie a střevní záněty rizikovým faktorem průběhu infekce, významnou roli ovšem hrají další faktory, například komorbidita a rizikovitost je celkově menší než u diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a nefropatií. Zdá se, že medikamentózní imunosuprese není sama o sobě významným rizikovým faktorem infekce, jak naznačují výsledky u mladých. Kvalitních studií je dosud málo a je třeba mít na paměti časový faktor – sběr dat v případě retrospektivy, sepsání článku a proces od přijetí ke zveřejnění trvá nevyhnutelně spíše tři než dva měsíce, během nichž se patrně průběh infekce změnil. Výsledky i závěr šetření se tedy vztahují k období do května 2020 a další informace mohou informativní obsah změnit. Doporučení odborných společností jsou odrazem velké obezřetnosti na vrcholu pandemie v Itálii a Španělsku. Proces organizace gastroenterologické a hepatologické péče podléhá hygienickým normám a momentální epidemiologické situaci a neliší se zásadně od jiných odborností.

Literatura

1. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al. Genomwide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2020283>. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.

2. Magro F, Abreu C, Rahier JF. The daily impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(5): 520–527. doi: 10.1177/2050640620920157.

3. Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 causes with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.

4. Su S, Shen J, Zhu L et al. Involvement of digestive system in Covid-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13. [online]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/zh/publications/involvement-of-digestive-system-in-covid-19-manifestations-pathology>. doi: 10.1177/1756284820934626.

5. Mao R, Qiu Y, He JS et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): P667–P678. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).

6. Xiao F, Tang M, Zheng S et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

7. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimen. *JAMA* 2020; 323(18): 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

8. Tian Y, Rong L, Nian W et al. Review article: Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Therap* 2020; 51(9): 843–851. doi: 10.1111/apt.15731.

9. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U et al. ESGE and ESGENA position statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy* 2020; 52(6): 483–490. doi: 10.1055/a-1155-6229.

10. Taxonera C, Sagastagoitika I, Alba C et al. 2019 novel coronavirus disease in patients with inflammatory bowel syndrome. [online]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.15804>. doi: 10.1111/apt.15804

11. Azzam NA, Aljdbreen A, Almuhareb A et al. Disability and quality of life before and during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study in-

inflammatory bowel disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2020; 26(5): 256–262. doi: 10.4103/sjg.SJG_175_20.

12. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF et al. SECURE-IBD database public data update [online]. Available from: <https://covidibd.org/current-data/>.

13. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 350–357. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012.

14. Wang SH, Han P, Xiao F et al. Manifestations of liver injury in 333 hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Chin J Dig* 2020; 40: 157–161

15. Guan GW, Gao L, Wang JW et al. Exploring the mechanism of liver enzymes abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020; 28:100–106.

16. Kumar MP, Mishra S, Jha DK et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver. A comprehensive review and metaanalysis. *Hepato Int* 2020; 1–12. doi: 10.1007/s12072-020-10071-9.

17. Youssef M, Hussein M, Attia AS et al. COVID-19 and liver dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. doi: 10.1002/jmv.26055.

18. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepato Res* 2020; 50(8): 924–935. doi: 10.1111/hepr.13510.

19. Ji D, Quin E, Xu J et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73(2): 451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.

20. Zheng KI, Gao F, Wang XB et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 108: 154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.

21. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W et al. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest* 2020; 50(10): e13338. doi: 10.1111/eci.13338.

22. Yang L, Li Ch, Wang J et al. A case series of COVID-19 patients with chronic hepato-

titis B virus infection. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.26201

23. Di Giorgio A, Nicastro E, Speziani C et al. Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol* 2020; 73(3): 702–705. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.008.

24. Kushner T, Cafardi J. Chronic liver disease and COVID-19: Alcohol use disorder/alcohol-associated liver disease,/non-alcoholic fatty liver disease/non-Alcoholic steatohepatitis, autoimmune liver disease, and compensated cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 2020; 15: 195–199. doi: 10.1002/cld.974.

25. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A et al. High rates of 30-d mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020; S0168-8278(20)30365-2. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.

26. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322118.

27. Nicastro E, Di Giorgio A, Zambelli M et al. Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl* 2020; 26(10): 1359–1362. doi: 10.1002/lt.25840.

28. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D et al. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(6): 532–533. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30116-3.

29. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1983. doi: 10.6061/clinics/2020/e1983. eCollection 2020.

30. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with Liver and Kidney diseases.: an early systematic review and meta-analysis. *Trop Mesed Infect Dis* 2020; 5(2): 80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.

31. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA et al. Pharmacologic Treatment of Transplant Recipients Infected With SARS-CoV-2: Considerations Regarding Therapeutic Drug Monitoring and Drug-

-Drug Interactions. *Ther Drug Monit* 2020; 42(3): 360–368. doi: 10.1097/FTD.0000000000000761.

32. El Kassas M, Alborale M, Balakosy AA et al. Liver transplantation in the era of COVID-19. *Arab J Gastroenterol* 2020; 21(2): 69–75. doi: 10.1016/j.ajg.2020.04.019.

33. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant* 2020; 20(7): 1809–1818. doi: 10.1111/ajt.15915.

34. Sahin TT, Akbulut S, Yimaz S. COVID-19 pandemic: its impact on liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2020; 26(22): 2987–2999. doi: 10.3748/wjg.v26.i22.2987.

35. Mao R, Qiu Y, He JS et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(7): 667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.

36. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287–304. doi: 10.1002/hep.31281.

37. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020; 2(3): 100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.

38. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota a COVID-19 – possible link and implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.

Doručeno/Submitted: 1. 8. 2020

Přijato/Accepted: 5. 9. 2020

*prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.
Klinika hepatogastroenterologie
Transplantcentrum*

IKEM

Vídeňská 9

140 21 Praha 4

julius.spicak@ikem.cz

Konflikt zájmů: Autor deklaruje, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašuje, že v souvislosti s předmětem článku nemá finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autor souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Článek není podpořen grantem ani nevznikl za podpory žádné společnosti.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The author declares that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and he states that he has no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The author agrees to publish his name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is not supported by a grant nor has it been created with the support of any company.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Srdeční selhání u pacientky s cirhotickou kardiomyopatií jako neobvyklá indikace k transplantaci jater

Heart failure in a patient with cirrhotic cardiomyopathy as an unusual indication for liver transplantation

P. Pavlíková

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

Souhrn: Cirhotická kardiomyopatie je srdeční onemocnění, které se může rozvinout u pacientů s významnou portální hypertenzí a současně přítomnou hyperdynamickou cirkulací. Jedná se o vzácné onemocnění, u něhož je diagnostika nesnadná a prognóza nejasná. Prezentujeme případ pacientky s cirhózou jater, která v roce 2017 podstoupila jaterní transplantaci pro opakované srdeční selhání při cirhotické kardiomyopatii. Předtím než byla pacientka k transplantaci jater indikovaná, musela podstoupit opakované a podrobné kardiologické vyšetření, které vyloučilo jiné primární srdeční onemocnění. Potransplantační průběh byl u pacientky příznivý, měla dobrou syntetickou funkci jaterního štěpu. Po půl roce došlo rovněž k normalizaci kardiálního stavu.

Klíčová slova: kardiomyopatie – cirhóza jater – portální hypertenze – transplantace jater

Summary: Cirrhotic cardiomyopathy is a heart disease that may develop in patients with significant portal hypertension and concomitant hyperdynamic circulation. It is a rare complication in which the diagnosis is difficult and the prognosis is not clear. We present a case of female patient with liver cirrhosis who underwent liver transplantation in 2017 due to repeated heart failure in cirrhotic cardiomyopathy. Before being indicated for liver transplantation, the patient had to be repeatedly and very carefully examined by cardiologist to rule out other primary heart disease. The post-transplantation course was favourable in this patient with good synthetic function of the liver graft. The cardiac status returned to a normal state after 6 months.

Key words: cardiomyopathies – liver cirrhosis – portal hypertension – liver transplantation

Úvod

U rozvinuté portální hypertenze, jejíž nejčastější příčinou je pokročilá jaterní cirhóza, dochází k řadě cirkulačních změn. V klinické praxi běžně diagnostikujeme jícnové, event. subkardiální varixy či splenomegalii, tedy změny, které jsou podmíněny venostázou ve splanchnickém řečišti. Následkem nadbytku endogenních vazoaktivních látek (hlavně oxidu dusnatého) dochází ale i k vazodilataci ve splanchnickém arteriálním a dále systémovém řečišti [1]. Tato vazodilatace má za následek snížení periferní cévní rezistence, rozvíjí se hypotenze, centrální hyperperfuze. To dále vede k aktivaci kom-

penzatorních mechanismů (zvýšená aktivita sympatiku, aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému – RAAS) a následně k retenci natria a vody. Zvyšuje se cirkulující objem krve, srdeční frekvence, a tedy i celkový minutový srdeční výdej. Tento stav se nazývá hyperdynamický, popř. hyperkinetický cirkulační syndrom [2,3].

Následkem komplexních hemodynamických změn a působením dalších, většinou prozánětlivých faktorů, dochází k poškození některých orgánů těla. Nejčastěji se setkáváme s postižením ledvin, v podobě tzv. hepatorenálního syndromu. Méně často dochází ke klinicky

manifestnímu postižení plic, resp. plicního řečiště (hepatopulmonální syndrom, nebo portopulmonální hypertenze). Vzácně může dojít k postižení srdeční funkce, pak mluvíme o tzv. cirhotické kardiomyopatii (CC – cirrhotic cardiomyopathy), která je definovaná jako zhoršená ino- a chronotropní odpověď myokardu na zátěž, která je zjištěna u pacienta s cirhózou jater, se současně přítomnou portální hypertenzí a hyperdynamickou cirkulací [4].

Kazuistika

Prezentujeme případ 55leté pacientky s etylickou jaterní cirhózou, jejíž dia-

Tab. 1. Výsledek pravostranné srdeční katetrizace u pacientky s cirhotickou kardiomyopatií před a 6 měsíců po transplantaci jater.

Tab. 1. Result of right-sided cardiac catheterization in a patient with cirrhotic cardiomyopathy before and 6 months after liver transplantation.

Pravostranná srdeční katetrizace	Před LTx		6 měsíců po LTx	
srdeční frekvence	94	min ⁻¹	74	min ⁻¹
aorta (systola/diastola/střed)	117/65/80	mmHg	177/92/137	mmHg
pravá síň (střed/a-vlna/v-vlna)	20/-/31	mmHg	2/-/-	mmHg
pravá komora (systola/enddiastola)	40/11	mmHg	35/3	mmHg
plicnice (systola/diastola/střed)	37/12/25	mmHg	29/7/16	mmHg
zaklínění (PCW) (střed/a-vlna/v-vlna)	17/20/32	mmHg	7/-/-	mmHg
srdeční výdej	13,5	l.min⁻¹	6,2	l.min⁻¹
srdeční index	7,51	l.min⁻¹.m⁻²	3,69	l.min⁻¹.m⁻²
plicní arteriální rezistence	0,6	Wu	1,5	Wu
systémová cévní rezistence	4,4	Wu	21,8	Wu
celková plicní rezistence	1,9	Wu	2,6	Wu

PCW – pulmonary capillary wedge, LTx – transplantace jater

gnóza byla známa od roku 2015. V té době již byly vyvinuté známky portální hypertenze (malé jícnové varixy). Kardiální anamnéza byla němá. V průběhu jara 2016 byla pacientka opakovaně hospitalizovaná ve spádové nemocnici pro hyponatremii, hypotenzi, masivní otoky dolních končetin, ascites a zhoršení renální funkce při diuretické terapii. Bylo nutné podávání oběhové podpory. Na echokardiografii byly zjištěny známky pravostranné srdeční insuficience s dilatací pravostranných srdečních oddílů a dilatací dolní duté žíly. Byly rovněž přítomny známky diastolické dysfunkce levé komory srdeční. Na EKG nebyly přítomny ischemické změny, interval QTc byl 490 ms, tedy prodloužený. Vyšetřením na CT angiografii a scintigrafii plic byla vyloučena plicní embolizace. Diferenciálně diagnosticky byla jako příčina obtíží zvažována cirhóza jater, která se ale nezdála významně pokročilá (bilirubin 35 μmol/l, albumin 30 g/l, international normalized ratio 1,36, MELD [model for end-stage liver disease] skóre 13), či srdeční selhání nejasné etiologie. Pacientka byla referována do Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), transplantace ale nebyla indikována pro dobrou syntetickou jaterní funkci. V ambulantním sledování v krátké době opět došlo k masivnímu nárůstu otoků, které

měly až charakter anasarky, pacientka musela být znovu hospitalizovaná pod obrazem srdečního selhání. Na Kardiologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové pacientka dále absolvovala oboustrannou srdeční katetrizaci, která jednak vyloučila postižení koronárních tepen, jednak vyloučila plicní hypertenzi, která může být příčinou pravostranného srdečního selhání u cirhotika. Bylo zjištěno, že pacientka má enormně zvýšený srdeční výdej (CO – cardiac output). Naměřená hodnota CO v klidu činila 14–16 l/min (norma do 5 l/min). Po tomto zjištění bylo pátráno po přírodních arterio-venózních spojkách, které by k hyperkinetické cirkulaci mohly vést. Na CT angiografii trupu ale nebyly žádné významné cévní zkraty patrné. Pacientka byla opět referována do IKEM ke zvážení dalšího postupu.

Po opakovaném zhodnocení dosavadního průběhu a výsledků provedených vyšetření bylo konstatováno, že klinickému obrazu dominují epizody převážně pravostranného srdečního selhání s nutností opakovaného podání oběhové podpory a parenterální diuretické terapie. Pacientka byla znovu vyšetřena kardiologem. Absolvovala kontrolní pravostrannou srdeční katetrizaci, (tab. 1), kde byl potvrzen enormně vysoký CO 13,5 l/min, srdeční index (CI –

cardiac index) byl 7,51 l/min/m² (norma ≤ 4,2 l/min/m²). Byla přítomna pouze lehká postkapilární plicní hypertenze při přetrvávající hypervolemii. Laboratorní hodnota natriuretického peptidu B (BNP) byla 632 ng/l (norma 10–155 ng/l).

Vzhledem k tomu, že na CT angiografii nebyly prokázány významnější cévní zkraty, jsme usoudili, že hlavní příčinou opakovaného srdečního selhávání u dlouhodobě abstijnující pacientky je hyperdynamická cirkulace vzniklá v důsledku jaterní cirhózy a portální hypertenze a jedinou možností k jejímu ovlivnění je transplantace jater. Pacientka byla po multidisciplinárním rozhodnutí kardiologů a hepatologů zařazená na čekací listinu. Po dimisi do ambulantního sledování došlo v krátkém čase k další těžké dekompenzaci s anasarkou a následně i k rozvoji renálního selhání. Pacientka musela být časně rehospitalizována a v nemocniční péči zůstala až do provedení transplantace jater. Samotný operační zákrok i časně potransplantační období proběhlo při pečlivé monitoraci hemodynamických parametrů nekomplikovaně. Půl roku po transplantaci jater pacientka podstoupila kontrolní echokardiografické vyšetření, kde byl nalezen nedilatované pravé komory. Současně byla provedena i kontrolní pravostranná srdeční katetrizace (tab. 1), kde

byly naměřeny prakticky normální hodnoty srdečního výdeje (CI 3,69 l/min/m²) i normální tlak v plicnici. Hodnota BNP se znormalizovala (37 ng/l). Došlo rovněž ke zlepšení renálních parametrů. V současné době není pacientka v běžném životě limitovaná, má zcela normální funkci jaterního štěpu.

Diskuze

U pacientů s pokročilou jaterní cirhózou a současně vyjádřenou portální hypertenzí dochází k řadě cirkulačních změn, které nazýváme hyperdynamický stav. Klinickým projevem hyperdynamického stavu je tachykardie, hypotenze a zvýšený minutový srdeční výdej. Následkem tohoto stavu a působením dalších mechanismů negativně ovlivňujících kontraktilitu a srdeční frekvenci může dojít k rozvoji srdeční dysfunkce, k tzv. cirhotické kardiomyopatii. Diferenciální diagnostika cirhotické kardiomyopatie je složitá. Jedná se o onemocnění vzácné, které se typicky projevuje až při zátěži, jakou je infekce, velkoobjemová paracentéza či operace. Při konvenčním klidovém echokardiografickém vyšetření může být u pacienta s cirhotickou kardiomyopatií nález v mezích normy, pro CC pak svědčí nález diastolické dysfunkce levé komory. Může být zjištěna i hypertrofie myokardu či systolická dysfunkce. Z laboratorních markerů bývá přítomna elevace BNP v plazmě, dále repolarizační změny na EKG – typicky prodloužený QT interval [4]. Přesná prevalence CC je vzhledem k obtížné diagnostice neznámá. Dle literárních údajů

vyplývá, že při podrobném echokardiografickém vyšetření lze u cirhotiků zjistit známky diastolické dysfunkce až ve 46 % případů, častěji u pacientů se současně přítomným ascitem a zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitou. Diastolickou dysfunkci lze prokázat bez ohledu na etiologii jaterní cirhózy [5,6]. Podmínkou diagnózy cirhotické kardiomyopatie je, že nesmí být známa jiná choroba, která by srdeční dysfunkci mohla způsobit. Etylická etiologie kardiomyopatie nebyla u pacientky zvažovaná, jelikož nesplňovala diagnostická kritéria vč. recentního enormního přírůstu alkoholu.

Cirhotická kardiomyopatie nepředstavuje kontraindikaci k transplantaci jater. Naopak se má při podezření na tuto diagnózu transplantace jater zvážit u pacientů, kteří nereagují na medikamentózní léčbu. A to i v případě, že samotné jaterní onemocnění není k transplantaci dostatečně funkčně pokročilé. Rozhodování, zda indikovat pacienta s cirhózou a konkomitantní srdeční insuficiencí k transplantaci jater, není jednoduché. Samotný operační zákrok představuje významnou zátěž pro myokard. Operace je v důsledku koagulopatie, trombocytopenie a přítomnosti kolaterál provázená zvýšeným rizikem krvácení. To může vést k perioperačnímu srdečnímu selhání, arytmií či náhlé smrti pacienta [7,8]. Literární údaje svědčí pro to, že mírná hypertrofie myokardu i diastolická dysfunkce zjištěná u cirhotika je po transplantaci jater reverzibilní [9]. Současně ale víme, že toto zlepšení ne-

musí být okamžité. Cévní změny a klinické obtíže z nich plynoucí mohou přetrvávat několik měsíců (i více než rok) po transplantaci jater [10]. Otázkou zůstává, jak se rozhodnout a jestli k operaci indikovat pacienta, který již vyvinul manifestní srdeční selhání.

Závěr

U výše uvedené pacientky bylo opakované srdeční selhání s vysokou pravděpodobností způsobeno zhoršenou kontraktilitou myokardu při hyperdynamickém stavu vzniklém v důsledku portální hypertenze. Vzhledem k tomu, že se jednalo o relativně mladou pacientku, u které nebyly přítomny kardiální rizikové faktory (obezita, arteriální hypertenze, kouření, diabetes) a která měla normální nález na koronárních tepnách, na echokardiografii zachovalou funkci nedilatované levé komory, byla po opakovaných konzultacích s kardiologem k transplantaci indikována. Správnost indikace potvrdil fakt, že po vymezení portální hypertenze (v důsledku transplantace jater) došlo k normalizaci srdečního nálezu i zlepšení klinického stavu.

Literatura

1. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1): S121–S131. doi: 10.1002/hep.20993.
2. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151(5): 530–535.
3. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World*

Konflikt zájmů: Autorka deklaruje, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašuje, že v souvislosti s předmětem článku nemá finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autorka souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Článek není podpořen grantem ani nevznikl za podpory žádné společnosti.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The author declares that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and she states that she has no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The author agrees to publish her name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is not supported by a grant nor has it been created with the support of any company.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

J Gastroenterol 2014; 20(10): 2555–2563. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2555.
 4. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 2010; 53(1): 179–190. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.023.
 5. Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. Hepatology 2013; 58(5): 1732–1741. doi: 10.1002/hep.26509.
 6. Pozzi M, Carugo S, Boari G et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997; 26(5): 1131–1137. doi: 10.1002/hep.510260507.

7. Liu H, Jayakumar S, Traboulsi M et al. Cirrhotic cardiomyopathy: implications for liver transplantation. Liver Transpl 2017; 23(6): 826–835. doi: 10.1002/lt.24768.
 8. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN et al. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. Transplantation 2012; 94(6): 646–651. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f0f97.
 9. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. J Hepatol 2005; 42(1): 68–74. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.

10. Hadengue A, Lebrech D, Moreau R et al. Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplant patients. Hepatology 1993; 17(2): 175–178.

Doručeno/Submitted: 3. 3. 2020
 Přijato/Accepted: 14. 4. 2020

MUDr. Petra Pavlíková
 Klinika hepatogastroenterologie
 Transplantcentrum, IKEM
 Vídeňská 1958/9
 140 21 Praha 4
 petra.pavlikova@ikem.cz

POZVÁNKA NA ODBORNÉ SYMPOZIUM

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY NOVÉ TRENDY A MEZIOBOROVÉ SOUVISLOSTI,

kteří se bude konat ve **čtvrtek 12. 11. 2020 od 14.00 hodin** a můžete jej sledovat online nebo kdykoliv po jeho uskutečnění z pohodlí Vašeho domova.

Link na online streaming, pomocí kterého můžete sympozium sledovat, naleznete v elektronické podobě časopisu Gastroenterologie a hepatologie.

Odborná část:

14.00–14.05 Úvodní slovo
 14.05–14.20 **prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.**
 Idiopatické střevní záněty ve statistických ukazatelích a analýzách
 14.20–14.35 **prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**
 Nefrologické a urologické komplikace idiopatických střevních zánětů
 14.35–14.50 **MUDr. Michaela Nováková**
 Kožní komplikace idiopatických střevních zánětů
 14.50–15.10 **MUDr. Martin Lukáš jr.**
 Novinky v endoskopické léčbě idiopatických střevních zánětů

15.10–15.30
 15.30–15.50

Diskuse
 Přestávka na kávu

Historická přednáška:

15.50–16.20
Petr Váňa
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
 Mariánský sloup na Staroměstském náměstí – historie a současnost

Křest knihy:

16.20–16.30
 Křest knihy Idiopatické střevní záněty. Nové trendy a mezioborové souvislosti, autora prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc. s kolektivem.



PŘEDSEDAJÍCÍ A ODBORNÝ GARANT

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., přednosta kliniky a primář Klinického a výzkumného centra pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Budeme se těšit na Vaši online účast.

Organizátor



Partner odborného programu



Partner



První použití single-use duodenoskopy v České republice

The first employment of a single-use duodenoscope in the Czech Republic

O. Urban, P. Falt

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LFUP a FN Olomouc

Souhrn: Přenos infekce duodenoskopy je dokumentován v řadě studií. Jednou z technologických reakcí na tuto skutečnost je single-use duodenoskopie umožňující vyšetření pacienta sterilním přístrojem. Formou videokazuistiky prezentujeme první zkušenost se single-use duodenoskopem EXALT™ Model D v České republice.

Klíčová slova: duodenoskop – dezinfekce – infekce

Summary: Duodenoscopy-associated infections have been reported in several studies. A single-use duodenoscope enables examination of each patient with a sterile instrument. The first experience with single-use duodenoscope EXALT™ Model D in the Czech Republic is presented here as a video case report.

Key words: duodenoscope – disinfection – infection

Úvod

Éra flexibilní endoskopie v gastroenterologii odstartovala v roce 1958, kdy profesor Basil I. Hirschowitz (1925–2013) provedl první gastroskopii endoskopem s vláknovou optikou. V současnosti je digestivní endoskopie nepostradatelnou diagnostickou a terapeutickou disciplínou, která má zásadní dopad na zdraví populace vyspělých zemí. Zatímco klinické úspěchy endoskopie byly vždy právem vyzdvihovány a diskutovány, nežádoucím účinkům je věnována adekvátní pozornost až v posledních letech v souvislosti s konceptem zvyšování kvality digestivní endoskopie. Problematika přenosu infekce při endoskopii je zásadní a v období pandemie covid-19 vysoce aktuální [1].

Jak víme, flexibilní endoskopy nelze běžnými metodami sterilizovat, lze je pouze dezinfikovat. Proces dezinfekce je komplexní a náchylný k chybám způsobeným složitostí technologie a lidským

faktorem. Dezinfekce duodenoskopy zahrnuje více než 150 kroků a bylo prokázáno, že průměrný čas reprocessingu měřený od ukončení výkonu po návrat přístroje do skříně je 60–75 minut [2]. V posledních letech se ukázalo, že duodenoskop je vzhledem ke konstrukci svého distálního konce obtížně dekontaminovatelný a byly dokumentovány duodenoskopem přenesené infekce na pacienty.

Jednou z možností, jak eliminovat riziko plynoucí z nedokonalé dekontaminace, je koncept vyšetření single-use duodenoskopem, který umožňuje vyšetření každého nemocného sterilním přístrojem [3]. Prvním komerčně dostupným přístrojem tohoto typu je EXALT™ Model D firmy Boston Scientific, který jsme použili u dvou nemocných ošetřených v rámci endoskopického workshopu Olomouc Live Endoscopy ve dnech 25. a 26. června 2020. Vyšetření prvního pacienta zde demonstrujeme formou vi-

deokazuistiky (ke zhlédnutí na webových stránkách časopisu www.csgh.info).

Metoda

K vyšetření jsme použili duodenoskop EXALT™ Model D. Přístroj je výrobcem dodáván sterilně zabalený v napřímeném stavu a svou konstrukcí a ovládním je prakticky totožný s tradičním duodenoskopem. Nový duodenoskop vyžaduje zvláštní procesor (EXALT Controller), ke kterému je připojen kabelem. Zdrojem světla jsou LED elektrody na distálním konci endoskopu. Průměr distálního konce přístroje je 15,1 mm, pracovní kanál má průměr 4,2 mm.

Průběh vyšetření

Průběh vyšetření demonstrujeme na přiloženém videu (viz www.csgh.info). Přístroj jsme vyjmuli ze sterilního obalu a zapojili do procesoru. Před použitím jsme podle doporučení výrobce několikrát tubus přístroje ohnuli ke zvýšení fle-

xibility. Přístroj jsme zavedli pod zrakovou kontrolou u intubované pacientky v celkové anestezii v poloze na levém boku. Vyšší tuhost přístroje vyžadovala opatrnost při zavedení horním jícnovým svěračem a ohybem duodena. Vizualizovali jsme intradivertikulární Vaterovu papilu. Úhel zobrazení Vaterovy papily byl standardní stejně jako ovládání elevátoru a distálního konce přístroje. Pokračovali jsme kanylací žlučových cest sfinkterotomem s drátem a aplikací kontrastní látky do žlučových cest. Po provedení sfinkterotomie jsme provedli brushing stenózy distálního choledochu a výkon jsme ukončili zavedením plastového duodenobiliárního stentu délky 90 mm o síle 10 Fr.

Diskuze

Přenos infekce duodenoskopem je nutno akceptovat jako nepříjemnou, v literatuře dobře dokumentovanou realitu. Například v roce 2015 byla popsána nozokomiální epidemie multirezistentní *Klebsiella pneumoniae* v univerzitní nemocnici v Utrechtu, jejímž zdrojem byly dva duodenoskopy. Ze 102 ošetřených nemocných se podařilo kultivačně vyšetřit 87, kolonizace byla potvrzena u 27 a z nich 10 onemocnělo. Bylo vyčísleno, že riziko přenosu těmito duodenoskopy bylo 35 % (17/49 pacientů), resp. 29 % (7/24). Rozborem epidemie, jehož součástí byla demontáž obou přístrojů, se ukázalo, že příčiny přenosu byly multifaktoriální a zahrnovaly problematickou konstrukci přístrojů, zejména elevátoru a utěsnění instrumentačního kanálu, nedostatky při servisu, chyby při reprocessingu duodenoskopů a systematickém monitoringu dezinfekce. Autoři navrhli, aby byl problém řešen ve spolupráci všech zainteresovaných stran zejména spolehlivým servisem, přísnou kontrolou kvality a novou konstrukcí duodenoskopů [4]. Úroveň kontroly kvality digestivní endoskopie v uvedené nemocnici vzbuzuje u autorů těchto řádků velký respekt.

V následujících letech bylo provedeno několik dalších studií v různých

zemích, prokazujících selhání reprocessingu duodenoskopů. Studie z let 2016 a 2017 realizovaná v 73 nizozemských centrech provádějících endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií (ERCP) prokázala, že až 15 % k použití připravených duodenoskopů bylo kontaminováno gastrointestinální nebo orální flórou dokazující přítomnost reziduálního organického materiálu z předchozího pacienta [5].

V roce 2013 vydala Center for Disease Control and Prevention upozornění pro americkou Food and Drug Administration (FDA) na možnou souvislost mezi přenosem multirezistentních bakterií a použitím duodenoskopů. V roce 2015 FDA nařídila výrobcům duodenoskopů provést relevantní postmarketingové studie, které ukázaly, že u přístrojů firem OLYMPUS a PENTAX byla kontaminace patogenními mikroby v 5, resp. ve 4,9 %. Pro přístroje FUJI nebyl zkoumaný vzorek reprezentativní.

Následně FDA vyjádřila přesvědčení, že řešení problému rizika přenosu infekce spočívá v modernizaci konstrukce duodenoskopu, která umožní efektivnější reprocessing. V roce 2019 vydává FDA „Safety communication“ s doporučením, aby nemocnice a endoskopická pracoviště zahájily přechod na duodenoskopy s inovovanou konstrukcí, které usnadňují dezinfekci nebo eliminují její potřebu [6].

První zkušenosti s duodenoskopem EXALT™ Model D byly zveřejněny v roce 2020 [7]. V tomtéž roce byly publikovány výsledky studie provedené v šesti akademických centrech, ve kterých sedm expertních endoskopistů provedlo ERCP u 60 sousledných pacientů. Z nich bylo úspěšně ošetřeno 58 (96,7 %), v jednom případě byl výkon dokončen standardním duodenoskopem a v jednom případě bylo ERCP neúspěšné. Případy zahrnovaly extrakci konkrementů, evaluaci biliární stenózy a zavádění duodenobiliárního stentu [8].

Na endoskopickém pracovišti autorů byly dosud provedeny dva výkony. Potvrzujeme, že zkušený pankreatobiliární

endoskopista je schopen duodenoskop EXALT použít bez větších obtíží. Duodenoskop EXALT je ve srovnání se standardním tužší, což vyžaduje opatrnost zejména při průchodu oblastí horního jícnového svěrača a přechodu D1–2. Kvalita endoskopického obrazu je dostatečná, i když nedosahuje rozlišení, které poskytují poslední vývojové řady tradičních duodenoskopů. Příjemná je nízká hmotnost přístroje.

Další vývoj v oblasti single-use duodenoskopie je obtížné předvídat a bude v první fázi závislý především na ceně, potažmo úhradě nové technologie. V našich podmínkách s nízkou cenou digestivní endoskopie a velmi nízkou úhradou reprocessingu endoskopů bude velmi obtížné prokázat nákladovou efektivitu. Také v zemích s adekvátní úhradou digestivní endoskopie se počítá až s 10násobným nárůstem nákladů ve srovnání s tradiční duodenoskopií. Do ekonomických úvah bude potřeba promítnout rovněž servisní náklady spojené s tradiční duodenoskopií a automatickou dezinfekcí a cenu lidské práce. Na druhé misce pomyslných vah přibudou náklady spojené se skladováním materiálu a likvidací odpadu. V současnosti se zdá pravděpodobné, že single-use duodenoskopy budeme v nejbližší době používat především ve speciálních situacích, jako jsou vyšetření nemocných s alterovanou imunitou nebo nemocných s některými infekčními chorobami. ERCP single-use duodenoskopem by se možná mohla stát alternativou pro země, které nemají vybudovanou infrastrukturu pro provoz tradičních přístrojů.

Závěr

Prezentujeme první použití single-use duodenoskopu na českém pracovišti. Blízká budoucnost ukáže, zda se ERCP single-use duodenoskopem stane odpovědí na problémy spojené s reprocessingem duodenoskopů.

Literatura

1. Tachecí I, Urban O, Lukáš M et al. Vliv pandemie COVID-19 na endoskopickou praxi

v České republice-dotazníková studie. *Gastroent Hepatol* 2020; 74(3): 195–203. doi: 10.14735/amgh2020195.

2. Ofstead CL, Wetzler HP, Snyder AK et al. Endoscope reprocessing methods: a prospective study on the impact of human factors and automation. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33(4): 304–311. doi: 10.1097/SGA.0b013e3181e9431a.

3. Bang JY, Sutton B, Hawes R et al. Concept of disposable duodenoscope: at what cost? *Gut* 2019; 68(11): 1915–1917. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318227.

4. Rauwers AW, Troelstra A, Fluit AC et al. Independent root-cause analysis of contributing factors, including dismantling of 2 duodenoscopes, to investigate an outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Gastrointest Endosc* 2019; 90(5): 793–804. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.016.

5. Rauwers AW, Voor In 't Holt AF, Buijs JG et al. High prevalence rate of digestive tract bacteria in duodenoscopes: a nationwide study. *Gut* 2018; 67(9): 1637–1645. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315082.

6. The FDA Continues to Remind Facilities of the Importance of Following Duodenoscope Reprocessing Instructions: FDA Safety Communication. 2019 [online]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-continues-remind-facilities-importance-following-duodenoscope-reprocessing-instructions-fda>.

7. Ross AS, Bruno MJ, Kozarek RA et al. Novel single-use duodenoscope compared with 3 models of reusable duodenoscopes for ERCP: a randomized bench-model comparison. *Gastrointest Endosc* 2020; 91(2): 396–403. doi: 10.1016/j.gie.2019.08.032.

8. Muthusamy VR, Bruno MJ, Kozarek RA et al. Clinical Evaluation of a Single-Use Duodenoscope for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(9): 2108–2117. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.052.

Doručeno/Submitted: 26. 7. 2020

Přijato/Accepted: 18. 9. 2020

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická

a hepatologická

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 92/13

779 00 Olomouc

ondrej.urban@fnol.cz

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašují, že v souvislosti s předmětem článku nemají finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autoři souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Článek není podpořen grantem ani nevznikl za podpory žádné společnosti.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is not supported by a grant nor has it been created with the support of any company.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Inhibitory protonové pumpy – známe je dobře? Jsou skutečně tak bezpečné? – část 1

Proton pump inhibitors – do we know them well and are they really that safe? – part 1

J. Bultas

Ústav farmakologie, 3. LFUK Praha

Souhrn: Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou jednou z nejčastěji užívaných lékových skupin, v dospělé populaci je jimi chronicky léčeno více než 10 % nemocných, často nemocných starších s vysokým rizikem cévního či renálního postižení. Vedle nezpochybnitelného efektu v léčbě a v profylaxi gastroduodenálních onemocnění, se IPP prosadily v kombinaci s antitrombotickou léčbou s cílem snížit krvácení do trávicího traktu. V obou těchto indikacích se jedná o chronickou léčbu, často po dobu více let. Lékové regulační agentury (EMA či FDA) před neodůvodněným chronickým užíváním IPP varují, upozorňují na řadu závažných nežádoucích účinků. Nicméně chronické podávání IPP je běžnou praxí. Je tedy na čase zhodnotit přínos a riziko této důležité lékové skupiny. Předně je nutno uvést, že IPP nepůsobí pouze na úrovni klasické žaludeční protonové pumpy (H^+/K^+ ATPázy), ale že blokují aktivitu též sesterské vakuolární protonové pumpy ($V-H^+$ -ATPázy) v řadě dalších orgánů, resp. organel, konkrétně lysosomů všech somatických buněk. Podobně IPP blokují aktivitu řady transportérů a metabolických enzymů. Působení na této úrovni pravděpodobně gastroenterologa překvapí. V indikaci léčby a prevence vředové či refluxní choroby není o přínosu IPP pochyb. Jaké jsou však doklady o snížení rizika gastrintestinálního krvácení při antitrombotické léčbě? V této oblasti máme data na úrovni observačních studií, pokles rizika krvácení asi o třetinu je významný. Nicméně při relativně nízkém výskytu krvácení do trávicího traktu je absolutní pokles rizika malý, pohybuje se na úrovni 0,3 %. Pozorovaná hodnota number need to treat se pohybuje kolem 250, tedy na každých 250 léčených IPP zabráníme jednomu krvácení (zpravidla nikoli kritickému). Na straně druhé se stále častěji objevují práce, které nacházejí při chronické léčbě IPP vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod, renálního selhání, astma bronchiale i nervového a smyslového postižení. Toto riziko je doloženo nejen při srovnání aplikace IPP proti stavu bez jejich podávání, tak i při léčbě IPP proti užití blokátorů H_2 receptorů. Tedy i v situaci, kdy obě srovnávané skupiny mají podobné postižení trávicího traktu. V populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tj. v typické populaci, kdy k antitrombotické léčbě IPP v rámci komedikace přidáváme, je riziko významné. Hodnota number need to harm se pohybuje kolem 50. Tedy riziko převažuje nad přínosem.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy – blokátory H_2 receptorů – nežádoucí účinky – atherotrombotická onemocnění – kardiovaskulární mortalita – renální selhání

Summary: Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most commonly used drug groups. More than 10% of patients being chronically treated in the adult population. Often patients with a high risk of vascular or renal impairment. In addition to the unquestionable effect in the treatment and in the prophylaxis of gastroduodenal diseases, PPIs have been promoted in combination with antithrombotic therapy in order to reduce bleeding in the gastrointestinal tract. In both of these indications, this is a chronic treatment, often for several years. Drug regulatory agencies (EMAs or FDA) warn against chronic PPIs use, warning of a number of serious side effects. However, chronic administration of PPIs is a common practice. It is therefore time to evaluate the benefit and risk of this important drug group. First of all, it should be noted that PPIs operate not only at the level of the classical gastric proton pump (H^+/K^+ ATPase), but also block the activity of the sister vacuolar proton pump ($V-H^+$ -ATPase) in a number of other organs or organelles, namely lysosomes of all somatic cells. Similarly, PPIs block the activity of a number of transporters and metabolic enzymes. Action at this level is likely to surprise the gastroenterologist. There is no doubt about the benefits of PPIs in the indication of treatment and prevention of ulcerative or reflux disease. However, what are the evidence to reduce the risk of gastrintestinal bleeding in antithrombotic treatment? In this area we have data at the level of observational studies, the decrease in the risk of bleeding by about a third is significant. However, with a relatively low incidence of bleeding in the gastrointestinal tract, the absolute decrease in risk is small, hovering at 0.3%. The observed number need to treat is around 250, i.e. for every 250 PPIs treated, we will prevent one bleeding (usually not critical). On the other hand, there are increasingly work that finds a higher incidence of cardiovascular events, renal failure, bronchial asthma and nervous disabilities in chronic PPIs treatment. In a population at high cardiovascular risk, i.e. in a typical population where we add antithrombotic treatment to PPIs, the risk is significant. The number need to harm value is around 50. Thus, in the chronic use of PPIs, the risk outweighs the benefit.

Key words: proton pump inhibitors – H_2 receptor blockers – adverse events – atherothrombotic diseases – renal failure – overview

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (IPP) patří do jedné z nejčastěji indikovaných lékových skupin. V České republice je ročně předepsáno asi 300 mil. denních dávek, jedná se zpravidla o chronickou léčbu asi 10 % populace. V ostatních okolních zemích je spotřeba IPP obdobná. Vedle klasické indikace, tj. léčby vředové či refluxní gastroesofageální choroby, jsou IPP stále častěji indikovány v profylaxi krvácení při antitrombotické léčbě. Zatímco v gastroenterologické indikaci léčíme převážně populaci s nízkým kardiovaskulárním rizikem, pak při užití IPP jako komedikace k protideštičkové či antikoagulační léčbě, léčíme převážně populaci již s významným kardiovaskulárním rizikem. Plošné rozšíření IPP je dáno jejich nepochybnou účinností, snadnou dostupností (v indikaci pyrózy je volný prodej), nízkou cenou a deklarací vysoké bezpečnosti. Jak souhrn údajů o přípravku (SPC – summary of product characteristics) jednotlivých molekul, tak „velké učebnice farmakologie“ uvádějí dobrou snášenlivost a nízké riziko nežádoucích účinků. Tak také vnímáme IPP i my, klinici. Je tomu však skutečně tak?

Nejprve uvedme, že během 30leté historie IPP lze v databázi PubMed nahledat pod heslem „proton pump inhibitors“ téměř 30 tis. článků. Přidáme-li omezení „adverse events“, dostaneme téměř 11 tis. odkazů. Zájem o nežádoucí účinky IPP přitom stoupá, v posledním roce je z celkem z 2 500 článků o IPP věnována nežádoucím účinkům polovina.

Čemu vděčí IPP, resp. jejich nežádoucí účinky, za tento zájem? V posledních letech se objevují observační studie, často i velkého rozsahu s expozicí více než milion pacient/roků, které naznačují, že IPP nemusí být při déletrvající léčbě tak zcela bezpečné. Řada studií ukazuje nejen zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod či renálního postižení, ale i vzestup mortality, a to nejen mortality kardiovaskulární. Obdobně vyznívají i analýzy, např. z databáze hlášení nežádoucích účinků FDA, že u nemocných léčených IPP je zvýšeno riziko renálního

selhání a dalších nefropatií, resp. že se objevují i poruchy vyšší nervové činnosti a smyslových orgánů.

Skutečnost, že u nemocných léčených IPP se objevují aterotrombotické příhody, by se dala vysvětlit nikoli vlastním podáváním IPP, ale přítomností choroby, pro které je léčba indikována. Chronické zánětlivé onemocnění (např. ezofagitida či gastritida) aktivuje reparační pochody v rámci zánětlivé kaskády, a akceleruje tak aterogenezi či aktivuje hemostázu. Toto vysvětlení však má významnou slabinu: zvýšení rizika závažných vaskulárních, renálních či jiných komplikací se objevuje i při srovnání s jinými „gastroprotektivy“, tj. s inhibitory receptorů H_2 (H_2R-I). Při porovnání dvou skupin se stejnou indikací odpadá vliv odlišného iniciálního rizika. To vše vede k položení otázky: „Jsou inhibitory protonové pumpy skutečně bezpečné i při dlouhodobém podávání? Nemají negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a kardiovaskulární mortalitu? Nemají negativní vliv na výskyt renálního selhání? Nemají negativní vliv na centrální a periferní nervový systém? Nemají negativní vliv na respirační ústrojí?“ Pokud bude odpověď na některou otázku pozitivní, pak je nutno položit i otázky další: „Jaké mechanismy by mohly toto riziko zvyšovat?“

Vlastnosti inhibitorů protonové pumpy

Pro pochopení širších souvislostí, je vhodné rekapitulovat základní vlastnosti IPP: mechanismus účinku, farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti.

Vlastnosti farmakodynamické

Nejprve vlastnosti farmakodynamické. Podmínkou působení IPP, podávaných jako prolečiva, je jejich aktivace v kyselém prostředí. Všechny IPP velmi dobře prostupují membránami a rychle se absorbují. V kyselém prostředí vytvářejí sulfonamid s volnou sulfhydrylovou skupinou. Její vytvoření je podmínkou účinku, neboť se kovalentně váží přímo na proteiny protonové pumpy, čímž ji ireverzi-

bilně inaktivují. K vlastní aktivaci musí dojít až v sekrečním acinu parietální buňky, kam se dostává IPP z cirkulace, koncentrace IPP v acinu je asi 1 000× větší než v plazmě. Tak je dosaženo dostatečné lokální koncentrace léčiva. Aby nedošlo k nežádoucí aktivaci molekuly již v lumen žaludku, jsou IPP podávány v acidorezistentní formě. Limitní hodnota pH pro vytvoření sulfenamidu se mírně liší, nejvyšší (kolem 3,5) je u rabeprazolu, u ostatních je pod pH 3. To znamená, že při léčbě IPP, kdy pH stoupá nad 3, je bioaktivace omezena. Kyselost žaludečních šťáv je tak regulována na stejné úrovni – při poklesu pH se vytvoří více aktivního metabolitu (pH stoupá nad 3), naopak tento vzestup sníží aktivaci mateřské látky (pH klesá). Díky tomuto mechanismu, kdy je účinek regulován v úzkém rozmezí nezávisle na koncentraci, mají IPP velmi široké terapeutické okno.

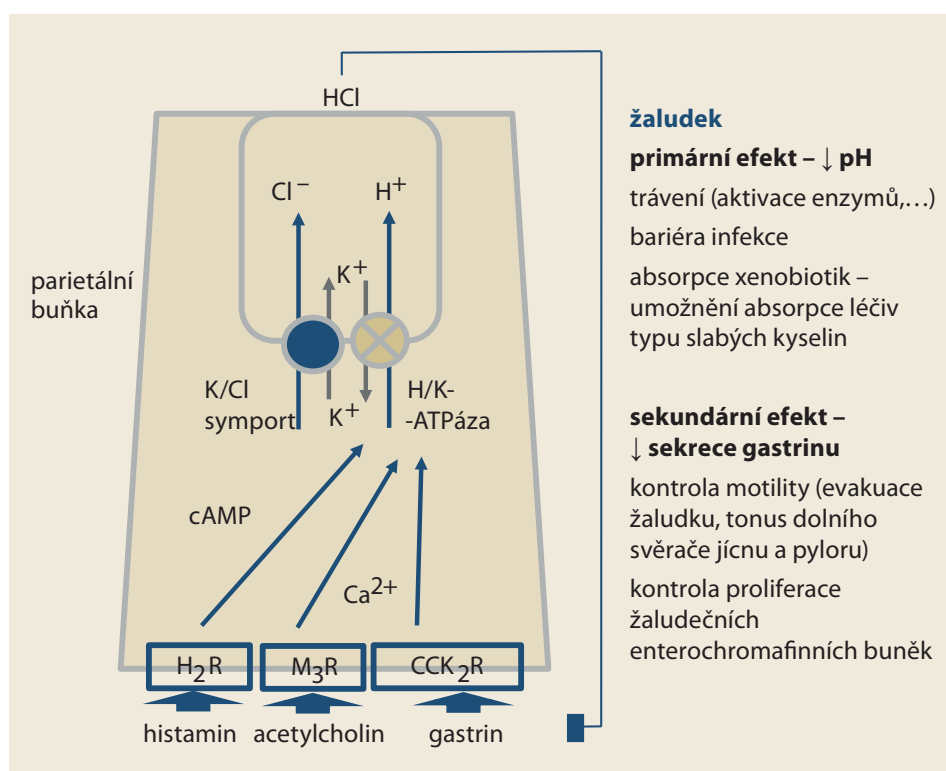
K tomu, aby došlo k inaktivaci žaludeční H^+/K^+ ATPázy, je nutné, aby byla pumpa v aktivním stavu, což je zejména po jídle. Potřebná koncentrace IPP v plazmě, resp. v acinu je krátká, jen 1–2 hod. K dosažení optimálního efektu je tak třeba podat léčivo 30–60 min před jídlem a požití potravy následně protonové pumpy aktivuje. Tak je zajištěno, že vrcholová koncentrace IPP se kryje s obdobím maximální stimulace pumpy. Tak je umožněna ireverzibilní blokáda co největšího počtu ATPáz. Jednorázová aplikace IPP v běžné dávce inhibuje asi 60 % funkčních pump. Teprve opakované podání zajistí plný efekt.

V nástupu efektu se IPP liší, nejkratší aktivaci na účinnou molekulu na úrovni acinu má rabeprazol (asi 20 min), nejdelší pantoprazol (asi 2 hod). Při jednorázovém podání při potížích je tak rabeprazol nejvýhodnější. Délka účinku je u všech IPP stejná, pumpy jsou resyntetizovány po více než 24 hod. Při podání ve farmakoekvivalentních dávkách nejsou praktické rozdíly v dosaženém efektu, tj. vzestupu pH žaludeční šťávy. Eliminace IPP je hepatální s přispěním polymorfního izoenzymu CYP 2C19. Jedinci

s vysokou aktivitou (rychlí metabolizátoři) mají významně nižší expozici IPP, a tak i nižší účinek, než metabolizátoři pomalí a střední. Oxidáza CYP 2C19 je všemi inhibitory protonové pumpy, zejména však omeprazolem, inhibována. Slabší inhibice byla popsána u rabeprazolu a pantoprazolu, i tak je však klinicky významná.

Protonová pumpa, čili H^+/K^+ ATPáza, je transportérem aktivně směřujícím protony za draslíkové kationty. Souhrou s paralelním transportérem (K^+/Cl^- symportem), pumpující kationty kalia zpět do buňky a chloridové anionty naopak do acinu, vzniká kyselina chlorovodíková. Po stimulaci protonové pumpy klesá pH v žaludku na hodnoty 1–2. Mluvíme-li o „protonové pumpě“ typu H^+/K^+ ATPázy, měli bychom mít na mysli celou funkční jednotku H^+/K^+ ATPázu a K^+/Cl^- symport, protonové pumpy v jiných orgánech mají zcela odlišnou strukturu (obr. 1). Primárním efektem IPP na úrovni parietálních buněk žaludku je inhibice protonové pumpy, čili H^+/K^+ ATPázy. Vlastní kovalentní vazba IPP je cílena na podjednotku pumpující protony. Ta je obdobná i u jiných protonových pump, konkrétně u V-ATPázy. Naopak jiná skupina – draslík-kompetitivních inhibitorů acidity (potassium-competitive acid blockers) – se váže na podjednotku přenášející kationt draslíku. Tento protein již v pumpách typu V-ATPázy není, účinek této nové skupiny (představované např. vonoprazanem) je tak daleko cílenější, omezený na parietální buňky žaludku.

Protonové pumpy nejsou pouze v parietálních buňkách žaludku, ale též v tubulárních buňkách nefronu, v osteoklastech, epitelích nadvarlete a v lysozomech všech buněk (tab. 1, obr. 2). Funkce je obdobná, jen struktura je odlišná, přidružený draslíkový i chloridový kanál chybí. Paralelní sekrece aniontů (pro zachování elektrické neutrality) je zajištěna zpravidla anionty organických kyselin. Tento typ protonových pump označujeme jako vakuolární H^+ -ATPázy (V-ATPázy). Podstatné je, že PPI blokují funkci též pump tohoto typu [1].



Obr. 1. Funkce H^+/K^+ ATPázy na úrovni parietální buňky žaludku. Po stimulaci histaminových receptorů H_2 (H_2R), muskarinových receptorů M_3 (M_3R) či cholecystokininových receptorů 2 (CCK_2R) je pumpa aktivována. Pokles pH inhibuje sekreci gastrinu. Část účinku inhibitorů protonové pumpy je dána vzestupem pH, část vyšší nabídkou gastrinu. Vazba IPP je cílena na podjednotku zajišťující přesun protonů; ta je společná i protonovým pumpám jiných orgánů. Naopak prazany, čili draslík-kompetitivní inhibitory acidity se váží na podjednotku pumpující kationty draslíku. Ta je specifická jen pro žaludeční ATPázu.

Fig. 1. Function H^+/K^+ ATPase at the parietal cell level of the stomach. After stimulation of histamine receptors H_2 (H_2R), muscarinic rec. M_3 (M_3R) or cholecystinin rec. 2 (CCK_2R), the pump is active. The decrease in pH inhibits the secretion of gastrin. Part of the effect of PPIs is due to the rise in pH, part of a higher supply of gastrin. The link of PPIs is targeted at a subunit ensuring the movement of protons, which is common to the proton pumps of other organs. On the contrary, potassium-competitive acidity inhibitors bind to a subunit pumping potassium cations. This is specific only to the ATPase in parietal cells.

Význam inhibice žaludeční H^+/K^+ ATPázy

V žaludku má kyselina solná řadu biologických funkcí. Kyselé pH denaturuje proteiny a usnadňuje jejich degradaci, aktivuje trávicí enzymy (zejm. pepsinogenu na pepsin), umožňuje absorpci léčiv typu slabých hydrofilních kyselin v neionizovaném stavu (např. kyseliny acetylsalicylovou [ASA] či dabigatran etexilátu) a v neposlední řadě je důležitou obranou před invazí řady patogenních organismů do střev. Vzestup pH (např. při léčbě IPP) má malý efekt na vlastní trávení, snížení aktivity žaludečních enzymů je dostatečně kompenzo-

váno enzymy v nižších etážích traktu. Naopak ztráta první bariéry infekce se uplatňuje, riziko infekčních chorob přestupujících do organismu trávicím traktem (např. „cestovatelských průjmů“) je zvýšeno. Stejně tak má význam změna (zpravidla snížení) dostupnosti řady léčiv, minerálů či vitaminů.

Nižší koncentrace protonů v žaludeční šťávě má vliv i na kinetiku žaludku. Vzestup sekrece gastrinu v antrálních G-buňkách žaludku významně zvýší nejen motilitu žaludku, ale i tonus dolního svěrače jícnu, naopak napětí pyloru klesá. Léčebně využíváme tento účinek v léčbě gastroesofageální refluxní

žaludek

primární efekt – ↓ pH

trávení (aktivace enzymů,...)
bariéra infekce
absorpce xenobiotik –
umožnění absorpce léčiv
typu slabých kyselin

sekundární efekt – ↓ sekrece gastrinu

kontrola motility (evakuace
žaludku, tonus dolního
svěrače jícnu a pyloru)
kontrola proliferace
žaludečních
enterochromafinních buněk

Tab. 1. Funkce protonových pump. V různých tkáních se nacházejí dva typy protonové pumpy, v kanalikulu parietálních buňkách žaludku je typ H^+/K^+ ATPázy, v epitelích tubulárního systému nefronu, nadvarlete či v acinech osteoklastu je izotransportér vakuolární H^+ -ATPáza. Podle lokalizace je odlišná též funkce. Obě pumpy/transportéry jsou inhibovány inhibitory protonové pumpy.

Tab. 1. Function of proton pumps. In different tissues there are two types of proton pump, in the acinus of the parietal cells of the stomach there is type H^+/K^+ ATPase, in the epithelium of the tubular nephron system, in epithelial of epididymis or in the osteoclasts there is an iso-transporter of vacuolar H^+ -ATPase. According to localization, the function is also different. Both pumps/transporters are inhibited by PPIs.

Lokalizace pumpy	Fyziologická funkce
H^+/K^+ ATPáza	
parietální buňky žaludku	trávení (aktivace enzymů, denaturace bílkovin,...)
	bariéra infekce
	absorpce molekul typu slabých kyselin (léčiv či jiných xenobiotik)
	inhibice sekrece gastrinu
	kontrola motility (evakuace žaludku, tonus dolního svěrače jícnu a pyloru)
vakuolární H^+-ATPáza	
lysozomy všech tkání	degradace toxinů a xenobiotik, recyklace komplexních molekul (proteinů, lipidů, nukleových kyselin, glykosaminoglykanů apod.) pocházejících zejm. z buněčných částí
tubulární buňky nefronu	udržování homeostázy – absorpce kationtů (Mg, Ca, K, ...) a eliminace protonů
	eliminace nevyužitelných metabolitů a xenobiotik
osteoklast	resorpce hydroxyapatitové složky kosti umožňující přestavbu trámčiny kosti
epitel kanálek nadvarlete	zajištění vyššího pH v tubulech nadvarlete zabraňujícího předčasné aktivaci spermatozoa
buňky některých typů nádorů	kontrola proliferace do tkání (např. buněk karcinomu mammy)

choroby (GERD – gastroesophageal reflux disease).

Význam inhibice vakuolární H^+ -ATPázy (V-ATPázy)

Jak bylo řečeno, protonová pumpa, v tomto případě její sesterský transportér – V-ATPáza, má též extragastrickou funkci. Uplatní se všude tak, kde organizmus potřebuje kyselé prostředí z důvodu optimální absorpce, resorpce či eliminace molekul, z důvodů optimálního zrání buněk či při invazi buněk do tkání [2].

Protonová pumpa typu V-ATPázy se účastní degradace řady látek v lysozomech všech buněk organismu. Významná je především v buňkách defen-

zivních systémů kontrolujících mimo jiné onkogenezi či obranyschopnost proti infekci (obr. 2). Vakuolární ATPáza v lysozomech má význam v proliferaci nádorových buněk, její blokáda pomocí IPP či jiných látek je intenzivně studována [3]. Při inhibici této protonové pumpy je popsána porucha degradace řady komplexních molekul. Příkladem je protein typu beta-amyloidu, jeho stádní např. v kochleárních buňkách či nervovém systému může mít vztah k poruchám sluchu či neuropatiím, jejichž výskyt je při dlouhodobé léčbě IPP častější.

V poslední době se stále více zdůrazňuje význam V-ATPázy v endoteliálních lysozomech cév. Inhibice její funkce je provázána řadou negativních dějů – aku-

mulací agregátů proteinů, zvýšením oxidačního stresu, endoteliální dysfunkcí, porušenou neoangiogenezi a fibrotizací cévní stěny [4]. Výsledkem je akcelerace aterosklerózy, aktivace hemostázy či vývoj nefrosklerózy.

Protonová pumpa typu V-ATPázy je též v resorpční kavitě osteoklastu, kyselé prostředí pomáhá rozpouštět hydroxyapatit kostní matrix. Správná funkce osteoklastů je podmínkou fyziologické přestavby kosti [5]. Vzhledem k tomu, že přestavba je velmi pomalá, projeví se efekt – vyšší lomivost – až po více než 5 letech expozice IPP.

Podobně je protonová pumpa typu V-ATPázy součástí tubulárních transportních kanálů nefronu. Zde ovlivňuje aciditu moči a tím i vylučování celé řady léčiv. Klinický význam změny acidity moči na eliminaci léčiv je sice v řadě prací konstatován, konkrétních dat dokládajících význam změny pH na kinetiku léčiv po inhibici pumpy, je málo. Je tomu tak pravděpodobně i proto, že IPP inhibují funkci tubulárních transportérů organických kationtů (OAT 1–3), které ovlivňují eliminaci léčiv více než je tomu u V-ATPázy. Sledovat izolovaně jen jednu složku je tak obtížné.

Dalším místem, kde má přítomnost protonové pumpy typu V-ATPázy význam, je epitel hlavy nadvarlete. Ke konečné maturaci spermatozoa je potřeba kyselé prostředí. Jen tak nedojde k předčasné aktivaci ještě nezralé spermie. Vstup pH v nadvarletu při léčbě IPP může vést k omezení pohyblivosti spermie po ejakulaci a jejich nízká aktivita při pronikání spermie do oocyty [6].

Význam inhibice transportéru bivalentních kationtů TRPM6/7

Podobně, jako celá řada klasických léčiv, též IPP působí i na jiné struktury než pouze na protonovou pumpu. Zatím blíže neobjasněným mechanismem PPI inhibují transportní kanál bivalentních kationtů TRPM6/7 (transient receptor potential ion channel 6/7) v tubulu nefronu a v epitelích tračnicku (obr. 3). Minimálně u některých nemoc-

ných, pravděpodobně při polymorfizmu transportéru, se tak objevuje deplece magnezia a kalcia. Tyto kationty se tak omezeně vstřebávají a více eliminují. Popisány jsou arytmie při takto navozené depleci, častěji pouze v rámci současné léčbě diuretiky, kdy se efekt na pokles koncentrace zejména magnezia sčítá.

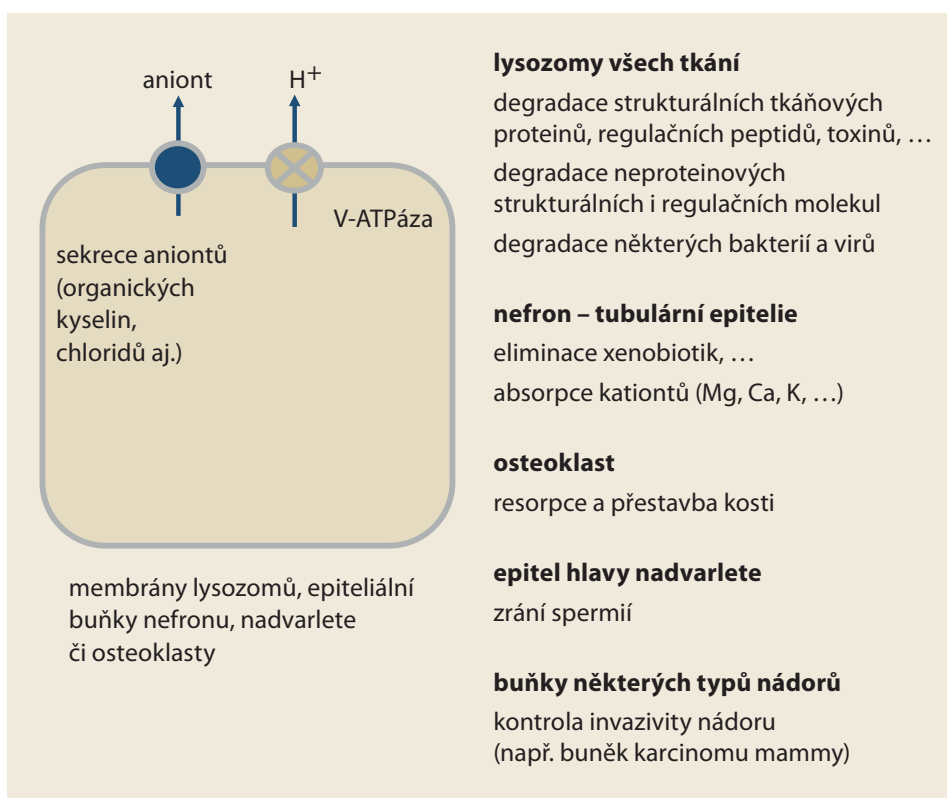
Význam blokady dalších transportérů a enzymů

Vedle transportéru TRPM6/7 inhibují IPP také transmembranózní proteiny přenášející organické kationty, transportéry z rodiny OCT 1, OCT 2 a OCT 3 [7]. I tato skutečnost má klinický význam, např. metformin je v ledvinách aktivně eliminován zejména OCT 2. Blokáda efluxního transportéru různými IPP zvyšuje expozici metforminu v řádu desítek procent. Jaké jsou rozdíly v inhibici mezi jednotlivými IPP, není zřejmé.

Na úrovni enzymů, konkrétně oxidázy CYP 2C19, působí IPP též inhibičně. Zde jsou doloženy významné rozdíly mezi molekulami, podrobněji se problému budeme věnovat v rámci lékových interakcí.

Dalším účinkem IPP, tentokrát s nejasným klinickým významem, je inhibice dimethylarginin dimethylaminohydrolázy (DDAH). Tento enzym degraduje asymetrický dimethylarginin (ADMA), významný inhibitor NO-syntázy [8]. Zpomalení biodegradace ADMA vede k jeho vyšší koncentraci, nižší aktivitě NO-syntázy a omezené nabídce oxidu dusnatého vedoucí ke zvýšení cévního tonu a aktivaci trombocytů. Inhibitory protonové pumpy jsou jen slabým inhibitorem, proto většina studií nenachází významně vyšší koncentraci ADMA při léčbě, resp. neprokazuje sníženou vazoreaktivitu [9]. Tento efekt má hraniční význam, nevysvětluje negativní dopad léčby IPP na výskyt aterosklerotických příhod, který provází dlouhodobou léčbu IPP.

Jak je nastíněno, IPP nejsou jen gastroprotektivy, jejich efekt je širší a jak bude dále ukázáno, jejich nežádoucí účinky vycházejí nejen z trávicího traktu. Nejsou



Obr. 2. Funkce vakuolární H⁺-ATPázy (V-ATPázy). Jak je patrné, její funkce je doslova pleiotropní. Její blokáda inhibitory protonové pumpy se tak projeví na více místech. Léčiva typu draslík-kompetitivních inhibitorů acidity (prazanů) či blokátorů H₂ receptorů tento typ protonové pumpy neovlivňují; jejich efekt je tak specifitější, vázán na žaludek.

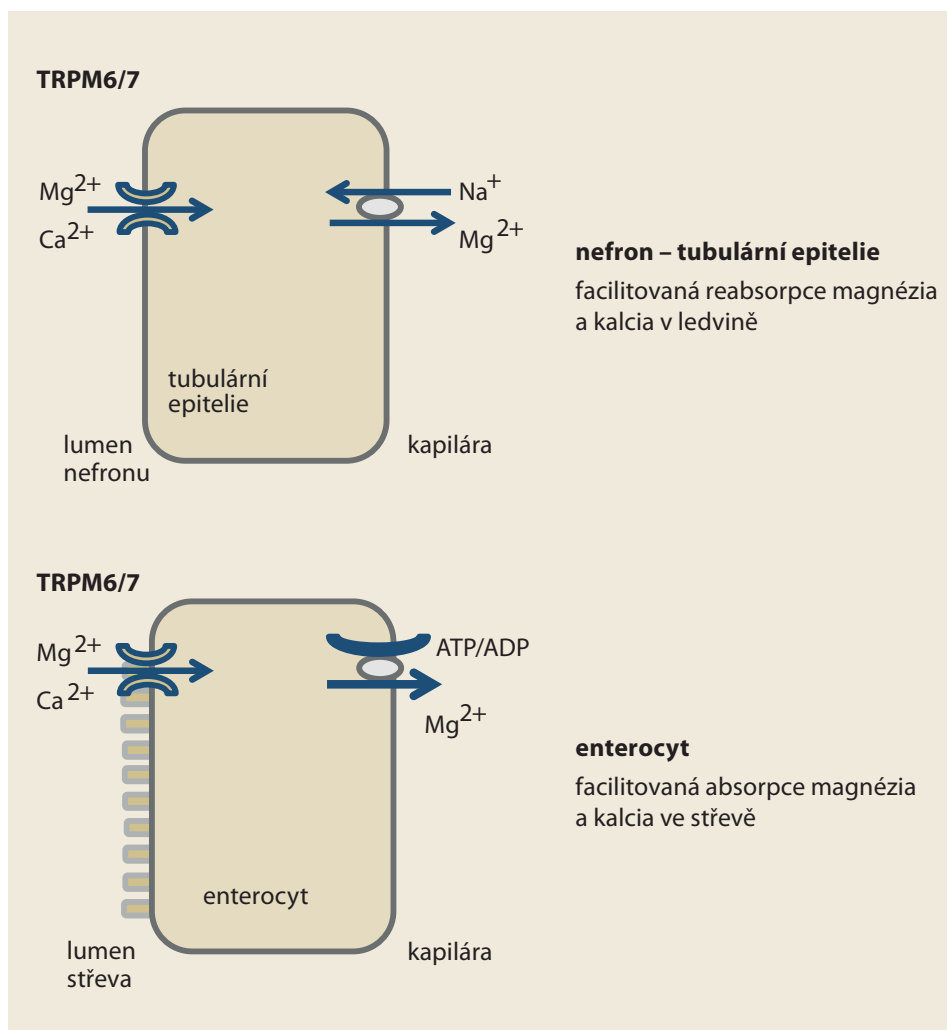
Fig. 2. Vacuolar H⁺-ATPase function (V-ATPase). As you can see, its function is literally pleiotropic. Its blockade of PPIs will thus take effect in more places. Drugs of the type of potassium-competitive acidity inhibitors (prazans) or H₂ receptor blockers do not affect this type of proton pump, their effect is so more specific, tied to the stomach.

omezeny jen na důsledky vzestupu pH v žaludečním obsahu.

Vlastnosti farmakokinetické

Všechny IPP velmi dobře prostupují membránami a rychle se absorbují. Jídlo snižuje jejich dosažitelnost asi na polovinu. Jak bylo řečeno, IPP jsou proléčiva, aktivace na účinný sulfenamid je vázána až na místo působení v acinu parietální buňky. Kovalentní vazba sulphydrilové skupiny na sulphydrilovou skupinu cysteinu protonové pumpy blokuje sekreci kyseliny solné, dokud nedojde k přirozené obnově pump, tj. déle než 24 hod. Proteiny pumpy mají poločas obnovy kolem 50 hod, denně se syntetizuje asi 20 % pump. Skutečnost, že poločas plazmatické eliminace IPP je krátký (pohybuje se mezi 1 a 2 hod), je z klinického

pohledu nepodstatná. Rozdíly v kinetice uvnitř skupiny IPP jsou malé. Při podání ve farmakoekvivalentních dávkách nenacházíme rozdíly v dosaženém efektu, tj. kontrole pH žaludečních šťáv. Eliminace IPP je hepatální s přispěním polymorfního izoenzymu CYP 2C19. Nutno uvést, že aktivita enzymu ovlivňuje plazmatickou koncentraci a expozici IPP, u nosičů genotypu loss of function, tedy pomalých metabolizátorů, je expozice 3 až 10násobná proti nosičům genotypu gain of function, tedy rychlých metabolizátorů [10]. Ovlivněn je i efekt léčby, úspěšnost eradikace se může u rychlých a pomalých metabolizátorů lišit. Oxidáza CYP 2C19 je inhibitory protonové pumpy, zejména omeprazolem, inhibována. Tato skutečnost má přímý dopad na lékové interakce.



Obr. 3. Funkce transportního kanálu bivalentních kationtů TRPM6/7 na úrovni nefronu a enterocytu. Inhibice transportéru na úrovni tubulární epitelie nefronu snižuje reabsorpci kationtů magnezia a kalcia z primární moči, na úrovni enterocytu jejich facilitovanou absorpci ze střevního obsahu.

Fig. 3. Function of the transport channel of bivalent cations TRPM6/7 at the level of nephron and enterocyte. Inhibition of the transporter at the level of tubular epithelium of nephron reduces the reabsorption of magnesium cations and calcium from primary urine, at the level of enterocyte reduces their facilitated absorption from intestinal contents.

Lékové interakce IPP

Jako u ostatních léčiv se lékové interakce IPP dělí na farmakodynamické (ovlivňující účinek léku) a farmakokinetické (ovlivňující absorpci, aktivaci/inaktivaci a eliminaci léčiva) (tab. 2). Interakce na úrovni ovlivnění farmakodynamiky mají u IPP omezený praktický význam. Z hlediska případného vlivu IPP na poruchy srdečního rytmu by mohlo být významné riziko navození hypomagnezémie a hypokalémie při inhibici transportního kanálu TRPM6/7 (transient receptor potential). Tento transportér kontroluje absorpci bivalentních kationtů magnezia

a kalcia na úrovni enterocytu a jejich eliminaci tubulárními epitelii ledvin. Inhibitory protonové pumpy, stejně jako diuretika, tento kanál významně inhibují – diuretika na úrovni nefronu, inhibitory protonové pumpy též na úrovni enterocytu. Léčba IPP může vést k významné depleci zejména magnezia. Lze si dobře představit, že se tento mechanismus může podílet na vyšším výskytu srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a zhoršení prognózy u nemocných léčených IPP.

Daleko větší význam mají lékové interakce zvyšující či snižující koncentraci

léčiv, tedy interakce na farmakokinetickém podkladě. Mechanismus, kterým IPP ovlivní kinetiku jiných léčiv, je pesný. Prvým je působení na absorpci slabých hydrofilních kyselin. Ty se zpravidla vstřebávají prostou difuzí v nedisociovaném stavu. Vzestup pH (snížení acidity) při léčbě IPP pak vede k disociaci molekuly léčiva. Negativní náboj zhoršuje transmembranózní přestup léčiva a snižuje jeho absorpci. Naopak slabé zásady, např. alkaloidy, se lépe vstřebávají v prostředí zásaditém. Vzestup pH tak jejich absorpci zvyšuje. Tento typ interakce – ovlivnění dostupnosti změnou pH v žaludku a v proximálním duodenu – je specifický pro skupinu léčiv ovlivňujících sekreci kyseliny solné. Buď přímo inhibicí H^+/K^+ ATPázy (protonové pumpy), či nepřímým snížením její aktivity (např. H_2R -I). Vedle snížení dostupnosti ASA či dabigatranu, které se budeme věnovat, snižují IPP tímto mechanismem dostupnost celé řady dalších léčiv, např. inhibitorů tyrosin-kináz a dalších multikináz, užívaných v onkologii [11].

Druhým mechanismem ovlivňujícím koncentraci léčiva je interakce na úrovni eliminace, konkrétně eliminace tubulární sekrecí. Ta je závislá na pH primární moče, inhibice protonové pumpy kyselost mění, a tak zvyšuje či snižuje renální eliminaci léčiva. Na rozdíl od absorpce je eliminace léčiv užívaných v kardiologii ovlivněna IPP méně významně. Podílí se však na výskytu nežádoucích účinků, zejména nefropatií (vč. renálního selhání) a nefrolitiázy [12]. Změny pH na úrovni žaludečních šťáv či moče vlivem IPP nejsou závislé na konkrétním léčivu, jedná se o skupinový efekt [12].

Naproti tomu ovlivnění transformace léčiv na úrovni inhibice izoenzymu CYP 2C19 je u jednotlivých IPP různě významné. Všechny IPP jsou transformovány oxidázou CYP 2C19. Tato oxidáza je polymorfní, podle aktivity rozeznáváme pomalé, střední a rychlé metabolizátory. Změny v expozici IPP se odráží i v klinické účinnosti např. u rychlých metabolizátorů s nízkou expozicí IPP – je doložena menší účinnost v eradikaci

Tab. 2. Typy klinicky významných lékových interakcí inhibitorů protonové pumpy (Na⁺/K⁺ ATPázy).Tab. 2. Types of clinically significant drug interactions of proton pump inhibitors (inhibitors of Na⁺/K⁺ ATPase).

Léčivo	Mechanismus	Klinický význam
ASA, resp. všechny slabé hydrofilní kyseliny	snížení absorpce v žaludku a duodenu při vzestupu pH	významné snížení až selhání protidestičkového účinku ASA
dabigatran etexilát	snížení absorpce v žaludku a duodenu při vzestupu pH	středně významné snížení dostupnosti dabigatranu (snížení koncentrace o 20–50 %)
vit. B ₁₂ , železo, tyroxin a další nutrienty či hormony	omezená absorpce při vzestupu pH	nejasný klinický význam
bivalentní kationty (magnezium a kalcium)	omezená absorpce a zvýšená eliminace bivalentních kationtů při inhibici kanálu TRPM6/7 v enterocyty a nefronu	mírné zvýšení rizika arytmií při depleci magnezia a kalcia (hypomagnezemie a hypokalcemie), významně vyšší riziko deplece při současné léčbě diuretiky
klopidogrel	inhibice oxidázy CYP 2C19 aktivující klopidogrel	významné snížení až selhání protidestičkového účinku
citalopram a řada dalších antidepresiv typu SSRI	inhibice oxidázy CYP 2C19 degradující řadu antidepresiv typu SSRI	významné zvýšení koncentrace antidepresiva a toxického působení antidepresiv (zejm. kardiotoxicita s rizikem prodloužení QTc a arytmií)
metformin	inhibice efluxních transportérů OCT (proteiny přenášejících organické kationty)	zvýšení koncentrace např. metforminu

ASA – kyselina acetylsalicylová, CYP 2C19 – cytochrom P450 2C19, TRPM6/7 – transportér bivalentních kationtů, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Helicobacter pylori. Na úrovni lékových interakcí má význam skutečnost, že IPP jsou významnými inhibitory izoenzymu CYP 2C19. Nejsilnějším je omeprazol, esomeprazol, deslansoprazol a lansoprazol, středně silným pantoprazol a nejslabším rabeprazol [13,14]. Nicméně i u „slabších“ inhibitorů je snížení aktivity CYP 2C19 klinicky významné. Konkrétně se tento typ interakce projeví při snížené bioaktivaci klopidogrelu vedoucí k oslabení efektu či zpomalené biodegradaci některých antidepresiv s případnými toxickými projevy.

Shrnutí: IPP ovlivňují absorpci, eliminaci a biotransformaci léčiv třemi způsoby. Změna pH v žaludku a proximálním duodenu mění disociaci slabých kyselin a bazí, a tak ovlivňuje jejich vstřebávání. Změna pH moče v tubulárním systému ovlivňuje jejich vylučování. Inhibice izoenzymu CYP2C19 zpomaluje metabolismus řady léčiv (jak aktivaci, tak degradaci).

Praktický význam lékových interakcí

Jaký je praktický význam lékových interakcí IPP? Dominantní cílovou skupinou, které indikujeme IPP, jsou beze sporu se-

nioři. Tedy nemocní často polymorbidní a léčení řadou léků. Otázka lékových interakcí je v tomto případě velmi aktuální. Lékové interakce jsou významné zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, kdy již mírné snížení koncentrace či zkrácení doby působení vede ke snížení až selhání efektu, naopak vyšší expozice vedou k nežádoucím účinkům až toxickému působení. Toto zadání, tedy úzké terapeutické okno, splňují zejména antitrombotika, snížení expozice vede ke zvýšenému výskytu trombotických komplikací, naopak zvýšení vede ke krvácení. Lékové interakce IPP s antitrombotiky jsou na podkladě farmakokinetiky. Omezena je buď jejich absorpce (dabigatran či ASA), nebo je snížena jejich bioaktivace (klopidogrel).

Podobně jako při antikoagulační léčbě jsou IPP často podávány v rámci protidestičkové léčby, zejména při léčbě duální, kombinující ASA s blokátory tromboctyárních ADP receptorů (s klopidogrelem, prasugrelem či tikagrelorem). Dle dat z řady databází, např. Oxford Vascular Study, je v Evropě současně léčeno IPP v rámci komedikace s protidestičkovou léčbou více než 20 % pacientů, u nemocných užívajících duální

protidestičkovou léčbu je to pak polovina [15]. Dle starší analýzy DrugAgency a.s. není situace v ČR odlišná (ústní sdělení). Uvědomíme-li si, že ASA užívá v ČR téměř milion osob a klopidogrel kolem 100 tis., je komedikace IPP s protidestičkovou léčbou velmi rozšířena. V případě protidestičkové léčby se jedná řádově o 200 tisíc nemocných, u antikoagulačních o několik desítek tisíc pacientů. Tedy číslo blízké se čtvrt milionu nemocných, množství jistě významné, kterým stojí za to se zabývat.

Nejprve se podívejme na interakci IPP s přímými antikoagulancii. Není známa léková interakce s xabany, ty je možno s IPP kombinovat volně. Naopak, klinicky významná je léková interakce s dabigatranem. Dabigatran je podáván ve formě soli, dabigatran etexilátu. Jeho absorpce je vázána na kyselé prostředí žaludku a duodena, současně je absorpce omezena eliminačním transportérem glykoproteinem P (P-gp). Výsledná biologická dostupnost dabigatranu je nízká, pohybuje se mezi 5 a 8 %. Jak vzestup pH v žaludku, tak aktivace P-gp dostupnost dabigatranu snižují. V japonské studii léčba IPP vedla ke snížení vrcholové i minimální koncentrace dabigatranu o třetinu,

nebyl rozdíl mezi jednotlivými IPP [16]. Pro evropskou populaci máme data firmenní studie a slovenské studie. Prvá studie dokládá snížení expozice dabigatranu při kombinaci s IPP o čtvrtinu [17]. Ve druhé byly rozdíly výraznější, minimální i vrcholová koncentrace dabigatranu klesla při léčbě IPP o polovinu [18]. Všechny rozdíly byly vysoce statisticky signifikantní, klinická relevance poklesu koncentrací téměř na polovinu byla rovněž významná. Nutno zdůraznit velkou interindividuální variabilitu působení léčby IPP. Také SPC Pradaxa konstatuje 30% snížení koncentrace dabigatranu při občasném podávání IPP, náleží reflektuje výsledky populační farmakokinetiky provedené ve studii RELY [19,20]. Dá se konstatovat, že kombinace dabigatranu s IPP vede ke snížení koncentrace dabigatranu o 30–50 %, resp. u některých nemocných i o více než 100 %. Takovéto snížení je jistě klinicky významné. Data ze studie RELY u nemocných s fibrilací síní, kde byly užity dvě dávky dabigatranu (2× 110 mg a 2× 150 mg), vedl 40% rozdíl v plazmatických koncentracích ke 30% rozdílu účinnosti [21].

Druhou interakcí IPP v oblasti anti-trombotik je ovlivnění absorpce ASA. Jak bylo řečeno, slabé kyseliny se vstřebávají v nedisociované podobě pasivní difuzí, konkrétně v kyselém prostředí žaludku a duodena. Vzhledem k disociační konstantě 3,5 je ASA dobře vstřebávána pouze při pH pod 3,5. Při léčbě IPP je absorpce nedostatečná, ASA se dostává do střeva, kde je z převážné části deacetylována karbo-esterázami (tzv. aspirinové esterázy) a absorbována již jako ASA. Ta již nemá acetylovou skupinu a není schopna acetylovat serin v katalytickém místě cyklo-oxygenázy [22]. Podobně tomu je při podání enterosolventní formy ASA [23]. Salicylová kyselina je sice biologicky aktivní, potlačuje projevy zánětu, nicméně protidestičkový efekt postrádá. Jediná data, dokládající snížení protidestičkového efektu ASA při kombinaci s IPP, máme z dánského Národního registru nemocných po infarktu myokardu [24]. Tato práce byla první,

kteří vzbudila pochybnosti o vhodnosti komedikace IPP s ASA. Do retrospektivní analýzy mortality a morbidit bylo zařazeno téměř 20 tis. nemocných po prvním infarktu myokardu (IM), kteří nebyli léčeni duální protidestičkovou léčbou. ASA reprezentovala klasická rychle rozpustná forma v dávce 75 mg. Ve skupině léčené ASA v kombinaci s IPP se objevilo 23 % příhod typu MACE (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM či iktus), ve skupině neléčené IPP se těchto komplikací objevilo 15 %. Při analýze rizika Coxovým modelem byl doložen vzestup kardiovaskulárního rizika o 46 % (HR 1,46; CI 1,33–1,61; $p < 0,001$), absolutní riziko vzrostlo významně o 7,7 %. Vzhledem k tomu, že příhod bylo téměř 3,5 tis., je analýza dostatečně robustní. Nemocní, kteří byli léčeni H₂R-I (kdy pH v žaludku nestoupá nad 3,5), neměli prognózu negativně ovlivněnou. Na základě této studie nelze jednoznačně říci, že komedikace IPP s ASA je nebezpečná, pochybnosti však jsou více než opodstatněné. A v kontextu dalších studií, které budou prezentovány, je důležitým kamínkem celé mozaiky.

Interakce IPP s klopidogrelem má jiný mechanismus, je inhibována aktivace proléčiva na aktivní metabolit. V tomto ději má klíčovou úlohu oxidáza CYP 2C19, kterou IPP v různé míře tlumí. V procesu bioaktivace hraje dominantní úlohu rychlá přeměna mateřské látky na 2-oxo klopidogrel. Mateřská látka je totiž substrátem dvou enzymů – karbo-esterázy CES-1 a oxidázy CYP 2C19. Prvý enzym vede k hydrolýze na neúčinné metabolity, naopak působení oxidázy je prvním krokem pro vznik aktivních metabolitů. Není-li oxidáza CYP 2C19 dostatečně aktivní, je konverze příliš pomalá a klopidogrel je téměř všechen inaktivován hydrolýzou. Váže-li konverze na aktivní metabolit, snižuje se protidestičkový efekt. Na výslednou koncentraci aktivního metabolitu má vliv nejen inhibice CYP 2C19, ale též farmakogenetické vlivy na úrovni absorpce klopidogrelu (aktivita transportéru P-gp), aktivita CES-1 či aktivita polymorfního enzymu

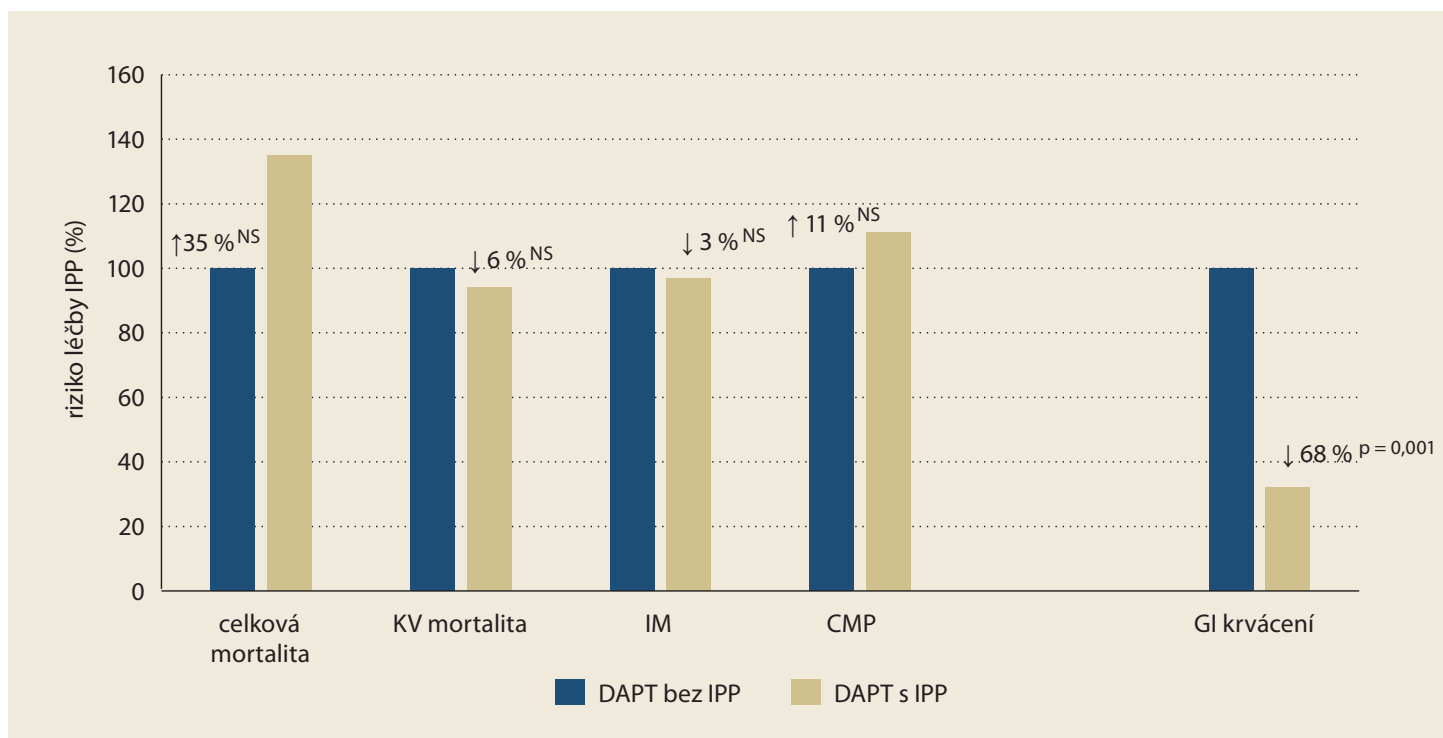
CYP 2C19. Proto je obtížné sledovat izolovaně vliv pouze IPP.

Klinický význam inhibice izoenzymu CYP 2C19 komedikací IPP s klopidogrelem je diskutován téměř 20 let. Problémem je, že nejsou validní kontrolované prospektivní studie. Velikost několika mála kontrolovaných studií byl malý, počet velkých vaskulárních příhod ve všech dohromady nedosáhl ani 50.

Zbývají tedy studie retrospektivní a post-hoc analýzy. V roce 2018 vyšla velká metaanalýza 27 studií (více než 150 tis. probandů) sledující výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE, kardiovaskulární mortality a samostatně výskyt IM při léčbě klopidogrelem s či bez komedikace IPP [25]. Při zařazení všech prospektivních i observačních studií stoupló riziko MACE při léčbě IPP o více než pětinu (HR 1,22; CI 1,06–1,396; $p = 0,004$). Riziko kardiovaskulární mortality se zvýšilo rovněž o pětinu, výsledek však nedosáhl signifikance (HR 1,21; CI 0,97–1,50; $p 0,09$). Riziko IM stoupló o více než 40 % (HR 1,43; CI 1,24–1,66; $p < 0,001$). Při samostatném hodnocení randomizovaných studií (vč. post-hoc analýz studií, v nichž byly IPP užívány jen nepravidelně) signifikance vymizela, nicméně např. u kardiovaskulární mortality trend přetrvával a vzestup o dvě třetiny (HR 1,67; CI 0,40–7,0) byl varující. Problémem této i dalších analýz je absence rozdělení efektu podle užitého inhibitoru protonové pumpy.

Třetí generace blokátorů ADP receptorů – prasugrel, tikagrelor či kangrelor již nevyžadují bioaktivaci problematickou oxidázou CYP 2C19 a lékové interakce s IPP nejsou známy.

Z klinického hlediska má největší význam interakce IPP s duální protidestičkovou léčbou. Tato komedikace je velmi častá, užívá ji nejméně polovina pacientů léčených kombinací ASA s klopidogrelem. Jsou to nemocní, kteří mají největší riziko aterosklerotické příhody, resp. její recidivy. Lze předpokládat, že interakce by zde měla mít aditivní nežádoucí efekt, uplatní se nižší dostup-



Graf 1. Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu, a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod, při komedikaci IPP k DAPT (ASA/klopidogrel) ve čtyřech randomizovaných studiích (n < 2 tis. pacient/roků). Data převážně reprezentují výsledky studie COGENT. Není patrný dopad na vaskulární příhody, vzestup celkové mortality nebyl statisticky významný. Pokles gastrointestinálního krvácení byl významný jak klinicky, tak statisticky [29].

CMP – cévní mozková příhoda, DAPT – duaální protidestičková léčba, GI – gastrointestinální, KV mort. – kardiovaskulární mortalita, IM – infarkt myokardu, IPP – inhibitory protonové pumpy, NS – statisticky nevýznamné

Graph 1. The efficacy (reduction in gastrointestinal bleeding) and safety (mortality and vascular events) of PPI comedication with DAPT (ASA/clopidogrel) in four randomised studies. The data mostly represents the results of the COGENT study. There is no noticeable impact on vascular events, the increase in overall mortality was not statistically significant. The decrease in gastrointestinal bleeding was significant both clinically and statistically [29].

CMP – stroke, DAPT – dual antiplatelet therapy, GI – gastrointestinal, KV mort. – cardiovascular mortality, IM – myocardial infarction, PPI – proton-pump inhibitors, NS – nonsignificant

nost ASA a omezená bioaktivace klopidogrelu. Jaká tedy jsou klinická data?

I pro tento typ protidestičkové léčby máme málo dat z kontrolovaných studií. Jediná studie COGENT s větším počtem probandů (n = 3 800) sice doložila snížení krvácení z horní části traktu bez vzestupu výskytu velkých vaskulárních příhod, ale léková forma vyvinutá firmou Cogent umožnila asymetrické uvolnění IPP a klopidogrelu [26]. Aktivace prolečiva tak mohla být inhibována méně. Tato skutečnost se pravděpodobně uplatnila na zachování efektu klopidogrelu, bohužel tato léková forma není dostupná. Enterosolventní forma ASA, užitá ve studii, rovněž brání validní analýze, efekt ecASA není dostatečný, proto ani přidání IPP jej dále nesníží. Platnost

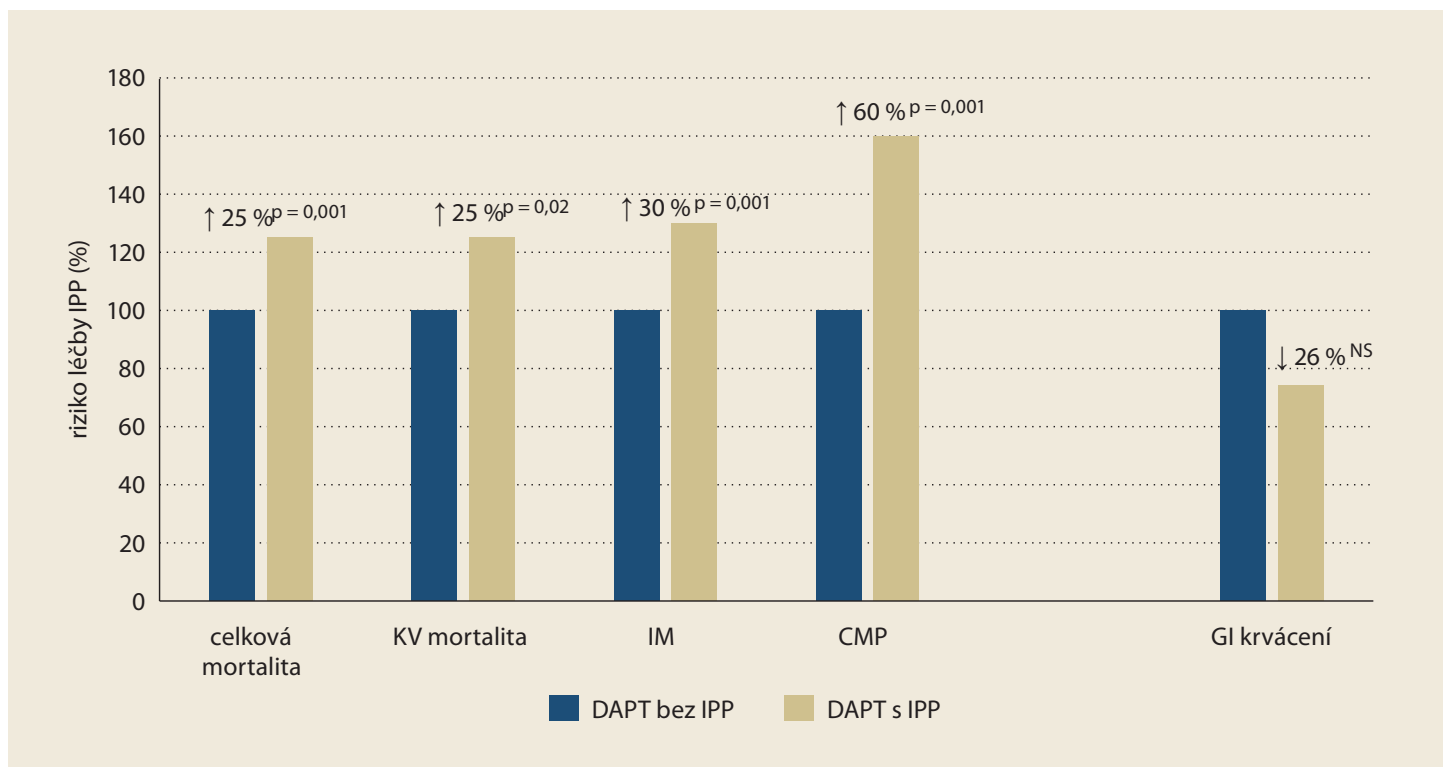
studie je omezena i tím, že nebyl zařazen potřebný počet nemocných a doba sledování byla předčasně ukončena.

Druhou randomizovanou studii, pantoprazolovou větev studie COMPASS, nelze užít. V této megastudii byla opět použita enterosolventní forma ASA, duaální léčba byla postavena na kombinaci s přímým antikoagulanciem – rivaroxabanem [27].

Zbývá tedy opět analýza studií observačních. K dispozici je relativně čerstvá metaanalýza 35 studií sledujících efekt přidání IPP k duaální protidestičkové léčbě [28]. Analýza observačních studií (s více než 250 tis. probandů) našla významný nárůst rizika velkých vaskulárních příhod typu MACE o třetinu již po roce komedikace IPP k duaální léčbě

(HR 1,35; CI 1,18–1,54). Stejný byl nárůst výskytu IM (HR 1,33; CI 1,15–1,55), iktu téměř o 50 % (HR 1,49; CI 1,2–1,84) či trombózy ve stentu o třetinu (HR 1,34; CI 1,16–1,55). Celková mortalita stoupla po 6 letech léčby o třetinu (HR 1,32; CI 1,00–1,73). Při analýze efektu samotného omeprazolu, proti ostatním IPP, nebyl pozorován rozdíl, jedná se tedy o skupinový efekt.

Podobná, zcela recentní metaanalýza, zařadila do výběru, vedle kombinace klopidogrel/ASA, též studie s kombinací tikagrelor/ASA či prasugrel/ASA [29]. Opět byl analyzován výskyt příhod s či bez komedikace IPP. Data ze 4 studií randomizovaných (opět většinu dat reprezentovala studie COGENT) byla postavena na analýze několika tisících



Graf 2. Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod při komedikaci IPP k DAPT (ASA/klopidogrel) ve 35 observačních studiích (n > 500 tis. pacientů/roků). Je patrný vzestup celkové i vaskulární mortality, stejně jako zvýšení vaskulárních příhod. Pokles gastrointestinálního krvácení nebyl statisticky významný [29].

CMP – cévní mozková příhoda, DAPT – duaální protidestičková léčba, GI – gastrointestinální, KV mort. – kardiovaskulární mortalita, IM – infarkt myokardu, IPP – inhibitory protonové pumpy, NS – statisticky nevýznamné

Graph 2. The efficacy (reduction in gastrointestinal bleeding) and safety (mortality and vascular events) of PPI comedication with DAPT (ASA/clopidogrel) in 35 observational studies. There is a noticeable increase in both general and vascular mortality, as well as an increase of vascular events. The decrease in gastrointestinal bleeding was not statistically significant [29].

CMP – stroke, DAPT – dual antiplatelet therapy, GI – gastrointestinal, KV mort. – cardiovascular mortality, IM – myocardial infarction, PPI – proton-pump inhibitors, NS – nonsignificant

pacient/roků, kdežto data z 35 observačních studií byla získána na základě stovek tisíc pacient/roků. Výsledky jsou pro přehlednost prezentovány v grafu zvláště pro studie randomizované a zvláště pro observační (graf 1, 2).

Shrneme-li data o lékových interakcích IPP s protidestičkovou léčbou, trvá naléhavé podezření na významné snížení efektu ASA (je-li podáván v účinně rychle rozpustné formě). Efekt enterosolventních tablet, které doložitelný efekt postrádají, tak ovlivněn není. Současně trvá naléhavé podezření na významné snížení účinku klopidogrelu i na významné snížení efektu duaální protidestičkové léčby. Snaha snížit výskyt krvácení do trávicího traktu tak vede i ke ztrátě terapeutického efektu, mi-

nimálně jeho části. Vlastní snížení rizika krvácení do horní části trávicího traktu se zdá být zcela logické, nicméně bylo přítomno jen v části retrospektivních studií. Kontrolovaná randomizovaná megastudie COMPASS – pantoprazolová větev však významný efekt na pokles hemoragických příhod neprokázala, tato studie bude diskutována dále.

Literatura

- Spugnini EP, Citro G, Fais S. Proton pump inhibitors as anti vacuolar-ATPases drugs. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29(1): 44. doi: 10.1186/1756-9966-29-44.
- Beyenbach KW, Wiczorek H, The V-type H⁺ ATPase: molecular structure and function, physiological roles and regulation. *J Exp Biol* 2006; 209(Pt 4): 577–589. doi: 10.1242/jeb.02014.

- Whitton B, Okamoto H, Packham G et al. Vacuolar ATPase as a potential therapeutic target and mediator of treatment resistance in cancer. *Cancer Med* 2018; 7(8): 3800–3811. doi: 10.1002/cam4.1594.
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2019; 15(3): 214–219. doi: 10.14797/mdcj-15-3-214.
- Duan X, Yang S, Zhang L et al. V-ATPases and osteoclasts: ambiguous future of V-ATPases inhibitors in osteoporosis. *Theranostics* 2018; 8(19): 5379–5399. doi: 10.7150/thno.28391.
- Huijgen NA, de Ridder MAJ, Verhamme KM et al. Are proton-pump inhibitors harmful for the semen quality of men in couples who are planning pregnancy? *Fertil Steril* 2016; 106(7): 1666–1672. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.010.
- Wright SH. Molecular and cellular physiology of organic cation transporter 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 317(6): F1669–F1679. doi: 10.1152/ajprenal.00422.2019.

8. Tommasi S, Elliot DJ, Hulin JA et al. Human dimethylarginine dimethylaminohydrolyase 1 inhibition by proton pump inhibitors and the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine: in vitro and in vivo significance. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2871. doi: 10.1038/s41598-017-03069-1.
9. Kruszelnicka O, Swierszcz J, Bednarek J et al. Asymmetric dimethylarginine versus proton pump inhibitors usage in patients with stable coronary artery disease: a cross-sectional study. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 454. doi: 10.3390/ijms17040454.
10. Shin JM, Kim N, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(1): 25–35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
11. Hussaarts GAM, Marijn Veerman GD, Jansman FGA et al. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835918818347. doi: 10.1177/1758835918818347.
12. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L et al. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2282. doi: 10.1038/s41598-019-39335-7.
13. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4): 201–211. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.
14. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* 2017; 11(1): 27–37. doi: 10.5009/gnl15502.
15. Zvyaga T, Chang SY, Chen C et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos* 2012; 40(9): 1698–1711. doi: 10.1124/dmd.112.045575.
16. Li L, Geraghty OC, Mehta Z et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 390(10093): 490–499. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30770-5.
17. Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017; 33(6): 619–623. doi: 10.1016/j.joa.2017.07.013.
18. Stangier J, Stähle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(1): 47–59. doi: 10.2165/00003088-200847010-00005.
19. Bolek T, Samoš M, Stančíková L et al. The impact of proton pump inhibition on dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Ther* 2019; 26(3): e308Apr 25. doi: 10.1097/MJT.0000000000000599.
20. Pradaxa 75 mg, SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf.
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139–1151.
22. Bultas J. Kyselina acetylsalicylová – stále neotřesitelné postavení i v roce 2018? *Remedia* 2018; 28: 127–136.
23. Bultas J, Karetová D. Enterosolventní forma kyseliny acetylsalicylové – ano, či ne? *Remedia* 2017; 27: 145–151.
24. Charlot M, Grove EL, Hansen PR et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690. doi: 10.1136/bmj.d2690.
25. Demcsak A, Lantos T, Balint ER et al. PPIs are not responsible for elevating cardiovascular risk in patients on clopidogrel – a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2018; 9: 1550. doi: 10.3389/fphys.2018.01550.
26. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
27. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403–412. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041.
28. Melloni C, Washam JB, Jones WS et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8(1): 47–55. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177.
29. Khan SU, Lone AN, Asad ZU et al. Meta-analysis of efficacy and safety of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med* 2019; 20(12): 1125–1133. doi: 10.1016/j.carrev.2019.02.002.

Doručeno/Submitted: 19. 6. 2020

Přijato/Accepted: 15. 7. 2020

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze

Ruská 87

100 00 Praha 10

jan.bultas@lf3.cuni.cz

Konflikt zájmů: Autor deklaruje, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašuje, že v souvislosti s předmětem článku nemá finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autor souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Článek není podpořen grantem ani nevznikl za podpory žádné společnosti.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The author declares that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and he states that he has no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The author agrees to publish his name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is not supported by a grant nor has it been created with the support of any company.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Kreditovaný autodidaktický test

Vážení čtenáři, rádi bychom Vás informovali, že ve spolupráci s Českou gastroenterologickou společností a Českou lékařskou komorou jsme připravili autodidaktický test, za který můžete získat 2 kredity do celoživotního vzdělávání lékařů. Test je dostupný na webových stránkách časopisu www.csgh.info.

Kreditovaný autodidaktický test: gastrointestinální onkologie

1. Kolik pacientů je schopno podstoupit kurativní léčbu v době diagnózy hepatocelulárního karcinomu:

- a) 10–20 %
- b) 20–30 %
- c) 30–40 %
- d) 40–50 %

2. Který z rizikových faktorů kolorektálního karcinomu není součástí Asijsko-pacifického skórovacího systému:

- a) věk
- b) obezita
- c) kouření
- d) pohlaví

3. Jaká je prevalence pokročilé kolorektální neoplazie ve screeningové populaci:

- a) minimálně 25 %
- b) přibližně 33 %
- c) diverzní v rozmezí 3–12 %
- d) poměrně nízká, kolem 1 %

4. Které karcinomy rektá vykazují lepší odpověď na neoadjuvantní chemoradioterapii:

- a) karcinomy lokalizované v proximální třetině rektá
- b) málo diferencovaný karcinom rektá
- c) karcinom rektá T4
- d) karcinomy lokalizované v distální třetině rektá

5. Mezi slibné prediktory léčebné odpovědi na chemoradioterapii u karcinomu rektá nepatří:

- a) karcinoembryonální antigen
- b) stanovení přítomnosti mutace v RAS genech
- c) zhodnocení perfuze tumoru při magnetické rezonanci
- d) cirkulující nádorová DNA

6. Mezi rizikové komorbidity zhoršující průběh infekce covid-19 nepatří:

- a) nespecifické střevní záněty (IBD)
- b) jaterní cirhóza
- c) metabolický syndrom
- d) ischemická choroba srdeční

7. Který rizikový faktor byl u pacientů s IBD a infekcí covid-19 asociován s vyšší mortalitou?

- a) biologická léčba anti-TNF
- b) azathioprin
- c) léčba kortikoidy
- d) mesalazin

8. Preferovanou metodou v paliativní léčbě neuroendokrinních nádorů je:

- a) chemoterapie
- b) analoga somatostatinu
- c) radioterapie
- d) interferonová terapie

9. Který z inhibitorů protonové pumpy má nejrychlejší nástup efektu?

- a) omeprazol
- b) pantoprazol
- c) esomeprazol
- d) rabeprazol

10. Mezi komplikace přímo spojené s pokročilou jaterní cirhózou nepatří:

- a) hepatorenální syndrom
- b) kardiorenální syndrom
- c) hepatopulmonální syndrom
- d) cirhotická kardiomyopatie

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., osmdesátiletý



Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., 80 years old

Dne 30. 9. 2020 se v plné fyzické a obdivuhodné duševní síle dožil 80 let prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., přední český lékař, hepatolog, emeritní přednosta II. interní kliniky gastroenterologické a geriatrické Fakultní nemocnice v Olomouci. U příležitosti tohoto jubilea se s radostí ujímám úkolu připomenout krátce osobnost patřící do pomyslné síně slávy české medicíny.

Narodil se v roce 1940 v Prostějově do rodiny uznávaného lékaře. Po absolvování střední školy, dnes gymnázia v Litovli, studoval všeobecné lékařství na lékařské fakultě v Brně. Z učitelů nejvíce vzpomíná na profesora Talafanta, který se věnoval mimo jiné problematice konjugace bilirubinu. Mezi studenty je známo, že neznalost v metabolismu bilirubinu pan profesor do dnes neodpouští. Studium úspěšně ukončil v roce 1963. Od roku 1968 žije s manželkou Alicí v Olomouci. Vychovali spolu dvě děti, syna a dceru, oba pokračují v rodinné tradici, působí jako lékaři v Olomouci.

Profesionální kariéru zahájil na interním oddělení nemocnice v Tanvaldě, kde pracoval po dobu šesti let. V roce 1968 nastoupil jako lékař na II. interní kliniku FN v Olomouci, kterou v té době řídil profesor Kojecký. Postupně složil dvě atestace z vnitřního lékařství a atestaci z gastroenterologie. Na klinice zastával všechny lékařské pozice, od odborného asistenta po přednostu. Pacienty a kolegy byl vždy oceňován jako vynikající a empatický lékař, vědec a učitel. Jeho renomé brzy přesáhlo hranice Olomouce.

Od počátku vědecké kariéry byla jeho láskou gastroenterologie a zejména hepatologie. V roce 1981 mu byla udělena vědecká hodnost „kandidát věd“ za práci o dlouhodobém sledování nemocných s perzistující HBs antigenemii. Současně se zabýval problematikou idiopatických střevních zánětů. Habilitační práci na téma dlouhodobé sledování nemocných s Crohnovou chorobou obhájil v roce 1997 a o dva roky později byl jmenován profesorem pro obor vnitřní lékařství.

Profesor Jiří Ehrmann je čestným členem České gastroenterologické společnosti a členem České internistické společnosti. Je čestným členem České hepatologické společnosti, v jejímž výboru čtyři funkční období pracoval. Je členem European Association for the Study of the Liver a čestným členem Polské internistické společnosti. Mnoho let pracoval jako vědecký sekretář Spolku lékařů v Olomouci. Je vedoucím redakční rady časopisu Postgraduální medicína a členem redakčních rad několika dalších časopisů.

Publikoval 9 monografií, 70 kapitol v knihách a 231 časopiseckých publikací, z toho 47 zahraničních. Za svou vědeckou práci byl v roce 2014 oceněn čestnou medailí ČLS JEP. V roce 2019 mu byla na návrh ČGS udělena Cena J. E. Purkyně, kterou převzal v Senátu České republiky. Je rovněž držitelem medaile V. A. Gluzinského, kterou ho polští kolegové vyznamenali u příležitosti 100 let vzniku Polské internistické společnosti.

Zcela přirozenou součástí života profesora Ehrmanna je výuka. Jeho vyni-

kající pedagogické schopnosti ovlivnily odborný život několika generací studentů lékařství na Univerzitě Palackého v Olomouci. Sepsal řadu učebních textů, hodně přednáší a věnuje se praktické výuce. Je platným členem komisí pro jmenovací a habilitační řízení a oborových rad několika lékařských fakult.

Nevěnuje se však pouze medicíně. Dlouhodobě spolupracuje s Moravskoslezskou křesťanskou akademií. Má rád motosport, navštívil prakticky všechny ročníky Velké ceny Brna, fandí závodům formule 1 a fotbalu. Hodně času tráví se svými vnuky.

Měl jsem to štěstí potkat profesora Ehrmanna již za svých studií v Olomouci. Byl oblíbeným vyučujícím v době, ve které byly akademické svobody draceny totalitním režimem a morální integrita byla výsadou nejctnostnější. Po obnovení demokracie jsem proto nebyl překvapen jeho rychlým vzestupem do nejvyšších sfér medicínského a akademického života. Náhoda tomu chtěla, že byl oponentem mé disertační i habilitační práce. Dnes se těším výsadě potkávat pana profesora každodenně na ranním sezení kliniky, kterou svým celoživotním působením zásadně formoval.

Jménem České gastroenterologické společnosti a jménem spolupracovníků přeji panu profesorovi hodně zdraví a spokojenosti do dalších let.

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

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

Nová členka redakční rady MUDr. Kristýna Zárubová

New member of the editorial board
MUDr. Kristýna Zárubová



Je nám velkou ctí představit novou členku redakční rady našeho časopisu. Doktorka Zárubová ukončila studium na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v roce 2011, poté ihned na několik měsíců nastoupila na dětské oddělení nemocnice v Rakovníku. V listopadu téhož roku však změnila pracoviště, zvolila si Pediatriickou kliniku 2. LF UK a FN Motol, kde působila na oddělení dětské gastroenterologie. Zde vzniklo rozhodnutí se

tomuto oboru věnovat i nadále. V roce 2017 odchází MUDr. Zárubová na mateřskou dovolenou, zároveň však od roku 2016 studuje v doktorském studijním programu Biochemie a patobiochemie, kde se věnuje tématu dětských IBD. Během současné rodičovské dovolené slouží v nemocnici v Nymburku na novorozeneckém oddělení a pohotovosti a občasně zastupuje PLDD v Praze-Vinoři. Od roku 2018 také před-

náší na pediatrických kurzech České lékařské komory. Doktorka Zárubová je spoluautorkou desítky článků věnujících se problematice dětské IBD.

Přejeme paní doktorce v její nové roli v redakční radě časopisu Gastroenterologie a hepatologie hodně zdaru a úspěchů.

Redakce časopisu

Výběr z mezinárodních časopisů

The selection from international journals

Abstrakta článků
ke stažení zde:



You can download
the abstracts here:

Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis

Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M et al.

J Hepatol 2020; 73(4): 829–841. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.048.



Krátkodobé hemodynamické účinky β -blokátorů ovlivňují přežívání pacientů s dekompenzovanou cirhózou

Je kontroverzní, zda u pacientů s pokročilou cirhózou může účinek β -blokátorů na arteriální tlak a/nebo kardiální funkci vyvážit benefit ve snížení portálního tlaku. Cílem této studie je zhodnotit systémové a splanchnické hemodynamické účinky β -blokátorů u dekompenzované vs. kompenzované cirhózy a zkoumat vliv systémových hemodynamických změn na dobu přežívání u dekompenzované cirhózy. Pacienti s cirhózou a jícnovými varixy s vysokým rizikem bez předchozího krvácení byli následně zařazeni do skupin podle přítomnosti, nebo nepřítomnosti dekompenzace (ascites se zjevnou encefalopatií, nebo bez ní). Měření systémové a jaterní hemodynamiky bylo provedeno před začátkem léčby β -blokátory a znovu po 1–3 měsících léčby. Zahrnuto bylo celkem 403 pacientů (190 dekompenzovaných a 213 kompenzovaných). V úvodu měli dekompenzovaní pacienti vyšší portální tlak než kompenzovaní pacienti a měli častěji hyperdynamické známky – měli vyšší srdeční výdej (CO – cardiac output) a nižší arteriální tlak. Při léčbě β -blokátory měli dekompenzovaní pacienti nižší pokles portálního tlaku ($10 \pm 18\%$ vs. $15 \pm 12\%$; $p < 0,05$) a měli vyšší pokles srdeční frekvence ($p < 0,001$) a CO ($17 \pm 15\%$ vs. $10 \pm 21\%$; $p < 0,01$). Z pacientů s dekompenzovanou cirhózou měli ti, kteří zemřeli, vyšší pokles v CO po β -blokátorech než pacienti, kteří přežili ($21 \pm 14\%$ vs. $15 \pm 16\%$; $p < 0,05$), a CO při léčbě β -blokátory nezávisle predikoval úmrtí. Riziko úmrtí bylo vyšší u dekompenzovaných pacientů s CO < 5 l/min vs. CO ≥ 5 l/min (subdistribuční hazard ratio 0,44; 95% CI 0,25–0,77; $p = 0,004$). U pacientů s jícnovými varixy s vysokým rizikem léčených za účelem prevence prvního krvácení byla systémová hemodynamická odpověď na β -blokátory vyšší a pokles portálního tlaku nižší v případě dekompenzované cirhózy. Krátkodobý účinek β -blokátorů na CO může nežádoucím způsobem ovlivnit přežívání u dekompenzované cirhózy.

Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis

Corpechot Ch, Chazouillères O, Belnou P et al, Global PBC Study Group.

J Hepatol 2020; 73(3): 559–565. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.043.



Dlouhodobý vliv preventivní léčby UDCA po transplantaci pro primární biliární cholangitidu

Rekurence primární biliární cholangitidy (PBC) po transplantaci jater (LT – liver transplantation) je častá a může zhoršit přežívání štěpů a pacientů. Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) je v současné době standardní léčbou PBC. Cílem této studie bylo posoudit účinek preventivního podávání UDCA na incidenci a dlouhodobé následky rekurence PBC po LT. Autoři provedli retrospektivní kohortovou studii u 780 pacientů transplantovaných pro PBC v letech 1983–2017 v šestnácti centrech v desíti zemích a sledovali pacienty s mediánem 11 let. Z těchto pacientů dostalo 190 preventivní UDCA (10–15 mg/kg/den). Primárním hodnoceným cílem byla histologická evidence rekurence PBC. Sekundárním hodnoceným cílem byla ztráta štěpu, úmrtí v souvislosti s jaterním onemocněním nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Zatímco rekurence PBC významně zkrátila přežívání štěpů a pacientů, preventivní podávání UDCA bylo spojeno se sníženým rizikem rekurence PBC (adjustované hazard ratio [aHR] 0,41; 95% CI 0,28–0,61; $p < 0,0001$), ztráty štěpu (aHR 0,33; 95% CI 0,13–0,82; $p < 0,05$), úmrtí na jaterní onemocnění (aHR 0,46; 95% CI 0,22–0,98; $p < 0,05$) a celkového úmrtí (aHR 0,69; 95% CI 0,49–0,96; $p < 0,05$). Preventivní podávání UDCA vedlo k zisku 2,26 let přežití (95% CI 1,28–3,25) na období 20 let. Expozice cyklosporinu spíše než tacrolimu měla doplňující protektivní účinek k preventivnímu podávání UDCA s redukcí kumulativní incidence PBC rekurence a celkové mortality. Preventivní podávání UDCA po LT pro PBC je spojeno s poklesem rizika rekurence onemocnění, ztráty štěpu a úmrtí. Režim kombinující cyklosporin a preventivní UDCA je spojen s nejnižším rizikem rekurence PBC a s nejnižší mortalitou.

Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989–2012: a matched case-control study

Zhang J, Haines C, Watson AJM et al.

Gut 2019; 68(11): 1971–1978. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318593.



Perorální užívání antibiotik a riziko kolorektálního karcinomu ve Spojeném království, 1989–2012: observační strukturálně vyvážená studie případů a kontrol

Užívání antibiotik má silné a trvalé účinky na strukturu střevního mikrobiomu a narušuje integritu střevní bariéry. Antibiotika umožňují kolonizaci karcinogenními bakteriemi, které se podílejí na tvorbě chronického zánětu a na karcinogenezi. Skupina autorů z Velké Británie a Spojených států amerických publikovala výsledky největší analýzy vztahu perorálních antibiotik s rizikem kolorektálního karcinomu (CRC) v britské populaci. Analýza probíhala z prospektivně získaných dat z jedné největší světové elektronické databáze anonymních klinických záznamů ve Velké Británii (Clinical Practice Research Datalink). Tato databáze obsahuje lékařské záznamy 11,3 milionu pacientů z 674 ordinací ve Velké Británii, což představuje 6,9 % populace Spojeného království. Do studie byla zahrnuta data pacientů z let 1989–2012. Bylo identifikováno 28 980 případů CRC a 137 077 zdravých kontrol. Užívání antibiotik zvyšovalo riziko CRC, přičemž největší účinky byly pozorovány v proximálním tlustém střevě a při podávání antibiotik s antianaerobní aktivitou. Naproti tomu užívání antibiotik bylo spojeno se sníženým rizikem karcinomu rektu při vysoké kumulativní expozici. Riziko CRC bylo signifikantně asociované s dávkou a kumulativní délkou expozice. Peniciliny, zejména ampicilin/amoxicilin, zvyšovaly riziko CRC, zatímco tetracykliny byly spojeny se sníženým rizikem CRC, zejména karcinomu rektu. Studie prokazuje asociaci užívání antibiotik s výskytem CRC a zdůrazňuje význam uvážlivého užívání antibiotik lékaři v klinické praxi. Rozdílný efekt antibiotik na proximální a distální tračník je nejasný a jsou zapotřebí další studie k ozřejnění tohoto jevu.

Long-term colorectal cancer incidence and mortality after a single negative screening colonoscopy

Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P et al.

Ann Intern Med 2020; 173(2): 81–91. doi: 10.7326/M19-2477.



Dlouhodobá incidence a mortalita kolorektálního karcinomu po jednorázové negativní screeningové koloskopii

V současnosti je u jedinců bez rizikových faktorů doporučován 10letý interval koloskopické kontroly po screeningové koloskopii s negativním nálezem. Skupina polských autorů publikovala výsledky observační retrospektivní analýzy posuzující dlouhodobé riziko incidence a mortality kolorektálního karcinomu (CRC) po provedené negativní screeningové koloskopii. Screeningová koloskopie byla rozdělena na koloskopii s vysokou a nízkou kvalitou. Screeningová koloskopie s vysokou kvalitou byla charakterizována dosažením céka, adekvátní střevní přípravou a hodnotou ADR (adenoma detection rate) endoskopisty > 20 %. Nízkokvalitní screeningová koloskopie byla definována jako koloskopie bez dosažení céka a/nebo s neadekvátní střevní přípravou a/nebo s přítomností ADR endoskopisty < 20 %. Analýza byla prováděna z dat Národního registru polského koloskopického screeningového programu. Do analýzy byli zahrnuti jedinci s průměrným rizikem CRC ve věku 50–66 let, kteří podstoupili jednu negativní screeningovou koloskopii v letech 2000–2011. Následně byli jedinci sledováni do roku 2017 pomocí Národního onkologického registru. Výsledky byly porovnávány s běžnou populací, která nepodstoupila žádnou koloskopii. Mezi 165 887 jedinci sledovanými po dobu 17,4 let byla incidence a mortalita CRC nižší o 72 %, resp. 81 % v porovnání s obecnou populací bez koloskopie. Vysoce kvalitní koloskopické vyšetření mělo 2krát nižší incidenci a mortalitu CRC v porovnání s nízké kvalitní koloskopii. Autoři závěrem konstatují, že jedna negativní screeningová koloskopie byla spojena se sníženou incidencí a mortalitou CRC až po dobu 17,4 let. Pouze vysoce kvalitní koloskopie přinesla hluboké a stabilní snížení incidence a mortality CRC během celého sledování.

Risk of late post-operative recurrence of Crohn's disease in patients in endoscopic remission after ileocecal resection, over 10 years at multiple centers

Pouillon L, Remen T, Amicone C et al.

Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 20: S1542–S3565. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.027.



Riziko pooperační rekurence Crohnovy choroby u pacientů s endoskopickou remisí po ileocékální resekcí – 10letá multicentrická studie

Přibližně polovina pacientů s Crohnovou chorobou vyžaduje chirurgický zásah v prvních 10 letech od stanovení diagnózy a třetina pacientů podstoupí vícečetné operace. Hodnocení endoskopické rekurence Crohnovy choroby se tradičně provádí pomocí skóre podle Rutgeertse, které slouží také k rozhodování o případné eskalaci terapie. Ačkoli jsou rizikové faktory pro časnou pooperační rekurenci choroby známy, mnoho údajů o riziku pozdní rekurence k dispozici není. Francouzsko-belgický tým autorů provedl retrospektivní analýzu 86 případů pacientů s Crohnovou chorobou po ileocékální (IC) resekcí mezi roky 2006 a 2016, kteří během první kontrolní koloskopie neměli známky endoskopické rekurence choroby (Rutgeerts i0 nebo i1). Rekurence byla poté

hodnocena jako výskyt klinické rekurence, hospitalizace pro IBD, poškození střeva (píštěl, absces, striktura), nutnost balonové dilatace nebo operace. Střední doba sledování byla 3,5 roku. Pozdní pooperační rekurence byla zaznamenána u 40,7 % pacientů se středním časem 14,2 měsíců do výskytu od první kontrolní endoskopie. Pooperační medikamentózní profylaxe byla podávána u 46,5 % pacientů a neměla vliv na výskyt pozdní pooperační rekurence, stejně jako hodnocení prvního nálezu jako i0 nebo i1. Faktory, které by zvyšovaly riziko pozdní pooperační rekurence, se autorům identifikovat nepodařilo. Rekurence Crohnovy choroby po IC resekci se tak podle výsledků studie vyskytne u cca 40 % pacientů s iniciální endoskopickou remisí. Podle autorů by tak těsná pooperační kontrola měla trvat alespoň 18 měsíců.

Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study

Maaser C, Petersen F, Helwig U et al.

Gut 2020; 69:1629–1636. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319451.



Ultrazvukové vyšetření střev v monitoraci odpovědi u pacientů s ulcerózní kolitidou: výsledky studie TRUST&UC

Ultrazvukové (UZ) vyšetření je vynikající neinvazivní modalita pro hodnocení aktivity idiopatických střevních zánětů (IBD), ačkoli u ulcerózní kolitidy (UC) není klinická úloha tak etablovaná jako v případě Crohnovy choroby. Iniciativa TRUST (TRansabdominal Ultrasonography of the bowel in Subjects with IBD To monitor disease activity) se zaměřuje na propagaci UZ jako prvoliniového neinvazivního vyšetření u IBD. Cílem studie TRUST&UC bylo prospektivní hodnocení UZ jako modality k monitoraci aktivity UC v klinické praxi a na velkém souboru pacientů. Ukazatelem bylo hodnocení normalizace tloušťky střevní stěny u pacientů s klinickou odpovědí. Studie probíhala ve 42 německých centrech a zahrnovala 253 pacientů s indexem SCCAI (Short Clinical Colitis Activity Index) alespoň pět bodů, tedy s klinickým relapsem. Ztluštění stěny descendens nebo sigmatu bylo na počátku zaznamenáno u 88,5 % z těchto pacientů. Klinická odpověď byla hodnocena jako pokles SCCAI alespoň o tři body v týdnu dvanáct. Již dva týdny po intenzifikaci terapie byla zaznamenána normalizace tloušťky střevní stěny u významného počtu subjektů (v sigmatu z 89,3 na 38,6 % a v descendens z 83,0 na 42,9 %; $p < 0,001$) a přetrvávala i v týdnu šest a dvanáct. Mezi normalizací tloušťky střevní stěny a klinickou odpovědí v týdnu dvanáct byla pozorována významná korelace: 90,5 % pacientů s normalizací stěny mělo rovněž klinickou odpověď ve srovnání s 9,5 % s přetrvávajícími příznaky zhoršení. UZ se tak může řadit mezi preferované modalitky hodnocení odpovědi na léčbu u UC v klinické praxi a v kombinaci se stanovením hladin fekálního kalprotektinu představuje akurátní nástroj pro monitoraci aktivity onemocnění.

Prophylactic pancreatic duct stenting in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective randomized study

Karjula H, Schmidt PN, Mäkelä J et al.

Endoscopy 2019; 51(11): 1027–1034. doi: 10.1055/a-0865-1960.



Profylaktický stenting pankreatického vývodu u těžké akutní nekrotizující pankreatitidy: prospektivní randomizovaná studie

Narušení pankreatického vývodu není v případě akutní nekrotizující pankreatitidy (ANP) ničím neobvyklým a je spojeno s vysokou morbiditou. Předmětem klinické studie skandinávských autorů bylo zhodnotit proveditelnost a bezpečnost profylaktického stentingu pankreatického ductu (PPDS) u pacientů s ANP a srovnání PPDS s konzervativní léčbou. V letech 2011–2015 zařazovali pacienti (18–75 let) s diagnostikovanou ANP. Tito pacienti byli prospektivně randomizováni k léčbě PPDS nebo konzervativní léčbě ve dvou terciárních centrech. PPDS byl proveden co nejdříve po randomizaci. Obavy týkající se iatrogeně zavlečené sekundární infekce pankreatické nekrózy ve skupině PPDS si však vynutily předběžnou analýzu, která potvrdila její vysoce zvýšené riziko. Studie byla tedy předčasně ukončena z etických důvodů. Z jedenácti pacientů randomizovaných do skupiny PPDS se podařilo zavedení stentu u pěti, z nichž se všichni (5/5, 100 %) projeví sekundární infekcí nekrózy ve srovnání pouze se třemi ze třinácti pacientů (23,1 %) ve skupině léčených konzervativně ($p = 0,01$). Analýza zjistila 63,6% úspěšnost pro kanylaci pankreatického vývodu, 45,5% pro zavedení stentu a 18,2% pro umístění stentu přemostujícího nekrózu. Selhání kanylace a stentingu bylo způsobeno edémem v oblasti duodena a stenózou pankreatického ductu. Z výše uvedeného zcela jasně vyplývá, že je profylaktický stenting pankreatického vývodu u pacientů s ANP spojen s nepříjemně vysokým rizikem infekce pankreatické nekrózy. Kromě toho je tento postup technicky náročný z důvodu duodenálního edému a duktální stenózy.

Články vybrali a komentovali MUDr. Mgr. Irena Míková¹, MUDr. Petr Vaněk², MUDr. Martin Kolář³ a MUDr. Tomáš Grega⁴

¹ Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

² II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

³ Klinické centrum ISCARÉ a.s., Praha

⁴ Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Životem jdou dál se steroidem dál

**Autoimunitní
hepatitida**

3mg
tobolky

**Lymfocytární
kolitida**

3mg
tobolky

**Crohnova
nemoc**

3mg 9mg
tobolky granule

**Kolagenní
kolitida**

3mg 9mg
tobolky granule

**Ulcerózní
kolitida**

2mg
rektální pěna

Budenofalk®
budesonid

- ✓ **Jediný budesonid s pěti indikacemi**
- 🎯 **Účinek zacílen do místa zánětu^{1,2,3}**
- ⬇️ **Redukuje systémové vedlejší účinky^{1,2,3}**



Zkrácené informace o přípravcích | Název: Budenofalk Uno 9 mg enterosolventní granule (gra). Budenofalk 3mg enterosolventní tvrdé tobolky (cps). Budenofalk 2 mg rektální pěna (spm). **Složení:** Léčivá látka: Gra: 1 sáček enterosolventních granulí obsahuje budesonidum 9 mg; cps: 1 tobolka obsahuje budesonidum 3 mg; spm: 1 dávka obsahuje budesonidum 2 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Gra, cps: sacharosa, laktosa; gra: sorbitol; spm: cetylalkohol, propylenglykol. **Indikace:** Gra, cps: Navození remise mírné až středně těžké formy Crohnovy nemoci (CN) postihující ileum a/nebo colon ascendens. Gra: Navození remise kolagenní kolitidy. Cps: Mikroskopická kolitida (MC). Autoimunitní hepatitida (AIH). Spm: Léčba akutní ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum. **Dávkování a způsob podání:** Gra: Dospělým 1 sáček 1× denně po dobu až 8 týdnů. Cps: CN: 3 cps 1× denně ráno, nebo 1 cps 3× denně pro navození remise, délka léčby max. 8 týdnů; MC: 3 cps 1× denně ráno pro navození remise, dále 2 cps 1× denně ráno (6 mg) nebo 2 cps 1× denně střídavě s 1 cps denně (dávka 4,5 mg), doporučené trvání léčby 8 týdnů možné prodloužit až na 12 měsíců; AIH: 1 cps 3× denně ráno pro navození remise, pro udržení v remisi 1 cps 2× denně alespoň 24 měsíců. Gra ani cps nerokousávat, užívat 30 minut před jídlem, dostatečně zapít. Spm: Dospělým aplikovat rektálně ráno nebo večer 1 dávku pěny denně, nejlépe do vyprázdněného střeva, po dobu 6–8 týdnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na budesonid nebo na pomocné látky, jaterní cirhóza. **Upozornění:** Zvláštní opatnosti je třeba u nemocných s tuberkulózou, hypertenzí, diabetem, osteoporózou, žaludečním nebo duodenálním vředem, glaukodem, kataraktou nebo výskytem diabetu, glaukomu v rodinné anamnéze. Varicella nebo spalničky mohou mít u nemocných s imunodeficiencí závažnější průběh. Má být pečlivě zváženo riziko zhoršení bakteriálních, plísňových, amébových a virových infekcí. Živé vakcíny nemají být podávány pacientům, kteří dlouhodobě užívají glukokortikoidy. Pacienti se závažnou vrozenou nesnášenlivostí galaktosy nebo fruktosy, s glukosogalaktosovou malabsorpcí, insuficiencí sacharázy-izomaltázy nebo s vrozenou deficiencí laktázy by neměli gra nebo cps užívat. Spm obsahuje cetylalkohol a propylenglykol, které mohou způsobit lokální kožní reakce. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 zvyšují plazmatickou koncentraci budesonidu a neměly by být podávány. Induktory CYP3A4 mohou jeho aktivitu snižovat, proto je nutné upravit dávkování. Zvýšené plazmatické koncentrace byly zaznamenány u žen, které současně užívaly estrogény nebo p. o. antikoncepci, ale ne při užívání nižších dávek kombinovaných antikoncepčních prostředků. Cimetidin ovlivňuje farmakokinetiku budesonidu. Antacida a cholestyramin užívat s odstupem alespoň 2 h. **Nežádoucí účinky:** Časté: Cushingův syndrom: měsícovitý obličej, obezita trupu, snížená tolerance glukózy, diabetes, hypertenze, retence sodíku s edémy, zvýšené vylučování draslíku, snížená funkce až atrofie kůry nadledvin, červené stří, steroidní akné, porucha sekrece pohlavních hormonů, dyspepsie, bolest břicha, zvýšené riziko infekcí, bolest svalů a kloubů, svalová slabost a fascikulace, osteoporóza, bolest hlavy, deprese, podrážděnost, euforie, alergický exantém, petechie, zpomalené hojení ran, kontaktní dermatitida. **Uchovávaní:** Gra, cps: nevyžadují zvláštní podmínky. Spm: při teplotě do 25 °C, chránit před chladem, mrazem a teplotám nad 50 °C. **Velikost balení:** Gra: 30 sáčků. Cps: 100 tobolek. Spm: 1 nádobka obsahující 14 dávek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Německo. **Způsob výdeje a úhrada:** Výdej přípravků je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** Gra: 8. 8. 2019. Cps: 18. 12. 2019. Spm: 12. 5. 2017. **Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhry údajů o přípravcích.**

1. Manns M. et al. Gastroenterology 2010; 139: 1198–1206. 2. Bar-Meir S. et al. Gastroenterology 1998; 115(4): 835–40. 3. Chande N. et al. Am J Gastroenterol 2009; 104(1): 235–41.

Budesonid v léčbě idiopatických střevních zánětů

Budesonide in the treatment of idiopathic intestinal inflammation

M. Lukáš

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LFUK v Praze

Zavedení systémových glukokortikoidů do terapie idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease) v polovině 50. let minulého století vedlo k zásadnímu zlepšení prognózy pacientů s ulcerózní kolitidou (UC – ulcerative colitis). Původní vysoká úmrtnost nemocných s akutní těžkou UC, která přesahovala na počátku 50. let hodnotu 30 %, se díky změnám v terapii a komplexní léčbě postupně snižovala až na současnou hodnotu hluboko pod 1 % [1]. V roce 1955 publikovali Truelove a Witts výsledky první randomizované, placebem kontrolované studie v gastroenterologii vůbec, která byla zaměřena na účinnost intravenózně podávaného kortisonu 100 mg denně oproti placebo u nemocných s těžkou formou UC. Po 6 týdnech léčby bylo 43,1 % v léčené skupině s kortisonem v remisi oproti 15,8 % pacientů, kteří dostávali placebo [2]. Od té doby se glukokortikoidy staly hlavní léčebnou modalitou u UC a od počátku 70. let 20. století také u Crohnovy nemoci (CD – Crohn's disease). V průběhu dalších dvou desetiletí se však potvrdilo, že systémově působící glukokortikoidy mají velmi početné a závažné vedlejší účinky závislé na velikosti dávky a protrahovaném podávání léčby, zpravidla delším než 3 měsíce. Bohužel se ukázalo, že glukokortikoidy nejsou efektivní v udržení dlouhodobé remise CD ani UC. Navíc na konci 80. let minulého století byla otržena do té doby suverénní pozice systémových glukokortikoidů jako medika-

mentózního „panacea“ v léčbě CD, když francouzská skupina GETAIDE prokázala, že dávka prednisolonu 1 mg/kg sice vedla u 93 % pacientů během 7 týdnů do klinické remise, avšak jen 13 % těchto pacientů vykazovalo zároveň klinickou (symptomatickou) a endoskopickou úpravu stavu. U ostatních nemocných, kteří byli exponováni vysokodávkované terapii systémovými glukokortikoidy, byl endoskopický nálezní nezměněn (71 %), nebo dokonce horší (16 %) v porovnání s výchozím stavem [3]. Ukázalo se, že glukokortikoidy mají u CD především symptomatický efekt, avšak vliv na zhojení slizničních vředů je významně nižší.

Protizánětlivý účinek glukokortikoidů je komplexní povahy a zahrnuje přímé ovlivnění imunokompetentních buněk, které jsou účastníky a zároveň hlavními hybateli probíhajícího zánětu. Předpokládá se, že hlavní protizánětlivý efekt je zprostředkován vazbou na nitro-buněčný glukokortikoidní receptor s následnou inhibicí aktivity transkripčního faktoru NF- κ B, což vede ke snížení transkripce genů řídících tvorbu prozánětlivých cytokinů.

Systémové glukokortikoidy s preferenčním lokálním účinkem ve sliznici střeva (topické glukokortikoidy – budesonid, beclomethason) byly do terapie idiopatických střevních zánětů (CD) zavedeny v polovině 90. let minulého století. Jejich hlavní devizou jsou mimořádné farmakokinetické vlastnosti v podobě vysokého tzv. first pass efektu.

Jedná se o to, že po vstřebání z trávicí trubice se dostává budesonid do portálního oběhu a při prvním průchodu játry je téměř zcela (minimálně z 90 %) odbourán, resp. konvertován na neúčinný metabolit. Důsledkem toho je velmi omezená biologická systémová dostupnost aktivního léčiva, která minimalizuje výskyt „glukokortikoidních“ nežádoucích účinků. Významnou farmakodynamickou vlastností budesonidu je vysoká afinita ke glukokortikoidnímu receptoru, který se vyskytuje v cytoplasmě všech savčích buněk. V porovnání s hydrokortisonem má afinitu k receptoru více než 200násobnou a v porovnání s prednisonem asi 15násobnou [4]. Od počátku se budesonid využíval v podobě pelet z enterosolventního pH-dependentního obalu, který zajišťoval uvolnění účinné látky v oblasti distálního ilea a pravého tračnicku, kde pH střevního obsahu dosahuje hodnot od 6 do 8, nebo v podobě lékovky, ze které se postupně budesonid uvolňuje z mikrogranulí obalených ethylcelulózou (CIR – controll ileal release) a enterosolventním obalem. V preparátu Budenofalk je využit jako obal Eudragit L umožňující uvolnění budesonidu při pH 6,4 (acidorezistentní a pH-dependentní obal); v preparátu Entocort CIR je uvolnění budesonidu z lékovky zajištěno při pH 5,5. V posledních letech se také využívá granulát s obsahem 9 mg budesonidu v jednom sáčku (preparát Budenofalk-Uno), ve kterém je budesonid obalen pH-dependentní

pryskyřici (Eudragit RL, resp. Eudragit RS) umožňující postupné uvolnění v distálním tenkém střevě a pravém tračniku. Entocort CIR i Budenofalk cps se dávkuje 3 kapsle najednou (9 mg) obvykle po ránu, dávku je možné během dne rozdělit i na 3× denně 1 kapsle (à 3 mg). Budenofalk 3 mg cps je také v lékové formě tobolek. Dávkovat lze 3× 1 cps nebo jednorázově 3 cps ráno. V posledních letech se častěji využívají také lékovky s granulátem podávané jednou denně 9 mg (Budenofalk-Uno sachet). Důvodem je snaha minimalizovat více denních dávek léku s cílem zvýšit adherenci pacientů k nastavené terapii. V kontrolovaných klinických zkouškách byla potvrzena vyšší efektivita budesonidu v porovnání s placebem u nemocných s mírnou až středně závažnou formou CS [5]. Farmaceutická úprava lékovky dává předpoklad uvolnění účinné látky v jejunu nebo v orálním ileu v případě léku Entocort CIR a v distálním ileu, případně v pravém tračniku u přípravku Budenofalk.

Více než 20 let je budesonid využíván v klinické praxi u mírně až středně aktivní CD v ileokolické lokalizaci jako první terapeutická volba. Protizánětlivý efekt budesonidu je ekvipotentní dávce cca 20 mg prednisonu. Pro srovnání efektivity budesonidu a mesalazinu u této formy nemoci není jednoznačná evidence. Starší studie z poloviny 90. let potvrdila jednoznačně lepší efekt budesonidu než 4 g mesalazinu v indukční dávce po dobu 8 týdnů, nicméně recentnější práce z roku 2011 ukázala podobou efektivitu 9 mg budesonidu jako 4,8 g mesalazinu [6,7]. Ani u glukokortikoidů s topickým účinkem nebyl potvrzen jednoznačně pozitivní efekt při dlouhodobém podávání k udržení remise. V porovnání s placebem prodlužuje budesonid pouze délku doby do relapsu, v dávce 6 mg denně o 60 dní a v dávce 3 mg denně o 30 dní v porovnání s placebem [8].

V roce 2016 byl na český trh uveden preparát s obsahem budesonidu, který je indikován k terapii pacientů s UC s mírnou až střední aktivitou, označo-

vaný jako MMX-budesonid, farmaceutická úprava zprostředkovává uvolnění účinné látky až v tlustém střevě. Mikrogranule obsahující budesonid jsou upevněny do hmoty vytvořené z hydrofilních a hydrofobních komponent. V průběhu pasáže tenkým střevem se nosná hmota lékovky změní v gel, ze kterého se pomalu a postupně uvolňuje léčivo tak, že maximální uvolnění je dosaženo až v tlustém střevě. V kontrolovaných klinických zkouškách se ukázalo, že dávka MMX-budesonidu 9 mg 1× denně po dobu 8 týdnů je u pacientů s UC s mírným až středně závažným zánětem významně účinnější v dosažení remise v porovnání s placebem [9]. Pozitivní zkušenosti s MMX-budesonidem u nemocných s UC byly již referovány z domácích pracovišť, kde u řady pacientů byla terapie využívána za hranicí délky 2 měsíců, a to s dobrým efektem a s minimálními vedlejšími účinky [10].

Vedle perorální léčby je u nemocných s UC ohraničenou na oblast rekta, resp. rektosigmatu využívána také lokální terapie topickými glukokortikoidy. K rektálnímu podání se využívá budesonid (2 mg) ve formě vodných nálevů nebo v podobě rektální pěny (Budenofalk rektální pěna). Protizánětlivá účinnost je u obou lékových forem v rektální aplikaci srovnatelná. Odlišná je distribuce podávané aplikační formy. Rektální pěna dosahuje maximálně do 20–30 cm, vodný roztok klyzmatu podstatně výše, a to až do oblasti orálního sigmatu. Druhým rozdílem je, že rektální pěna je mnohem lépe tolerována zvláště u nemocných s dlouhotrvajícím zánětem postihujícím rektum, kde je snižená elasticita rektální stěny, a má větší dráždivost na střevní obsah [11].

Mikroskopické kolitidy, které jsou někdy z širšího pohledu řazeny rovněž mezi idiopatické střevní záněty, reprezentují chorobné entity označované jako kolagenní a lymfocytární kolitida, event. smíšený typ. Ukázalo se, že nejefektivnější léčbu pro navození symptomatické remise a také pro dlouhodobou

udržovací terapii představuje budesonid. Jeho efekt v indukční fázi léčby byl potvrzen v několika kontrolovaných klinických zkouškách. Vedle symptomatického zlepšení po indukční fázi léčby po dobu 6–8 týdnů v dávce 9 mg denně bylo v souhrnné analýze dosaženo u 81 % pacientů významného klinického zlepšení a u 70 % pacientů došlo ke zlepšení nebo normalizaci histologického nálezu. Obvyklá udržovací dlouhodobá dávka je 6 mg denně, která je prokazatelně efektivní v udržení klinické a histologické remise nemoci [12].

Početné a potenciálně závažné nežádoucí účinky jsou hlavním limitujícím faktorem pro dlouhodobé použití systémově účinných glukokortikoidů v terapii střevních zánětů. Nízká biologická systémová dostupnost budesonidu je spojena s významně nižším výskytem nežádoucích efektů této terapie. Výjimečně se mohou objevit lehčí vedlejší účinky léčby, jako je výsev akné nebo intermitentní bolesti hlavy či nespavost. Opakovaně bylo potvrzeno, že u některých pacientů může dojít k určitému útlumu hypofýzo-adrenální osy, nicméně v porovnání s efektem systémově působících glukokortikoidů jde o efekt velmi malý a klinicky nevýznamný, proto je možné, vyžaduje-li to klinický stav, terapii budesonidem náhle ukončit. Při dlouhodobém podání budesonidu se u některých nemocných mohou objevit atrofie kůže a kožních adnex. Naproti tomu nebyl potvrzen negativní vliv budesonidu na metabolismus kostní tkáně a dlouhodobá terapie nebyla spojena s vyšším rizikem fraktur ani vznikem osteopenie nebo osteoporózy [10,13].

Literatura

1. Lukáš M, Dušek L. Idiopatické střevní záněty ve statistických ukazatelích a analýzách. In: Lukáš M (ed). Idiopatické střevní záněty. Nové trendy a mezioborové souvislosti. Praha: Grada 2020.
2. Truleove SC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
3. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, endoscopic and biological picture of attacks

- of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 811–818. doi: 10.1016/0016-5085(90)90002-i.
4. Lukáš M. Pokroky v medikamentózní konvenční léčbě. In: Lukáš M (ed). *Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů*. Praha: Galen 2019.
5. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
6. Thomson O, Cortot A, Jewell DP et al. A comparison of budesonide and mesalamine for Crohn's disease. *International budesonide mesalamine study group. N Engl J Med* 1998; 339: 370–374. doi: 10.1056/NEJM199808063390603.
7. Tromm J, Bunganič I, Tomsová E et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 425–434. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.004.
8. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD002913.pub3.
9. Travis SL, Danese S, Kapcinskas L et al. Once daily budesonide MMX in active mild to moderate ulcerative colitis" results from the randomized CORE II study. *Gut* 2014; 63(3): 433–441. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
10. Hrdlička L, Bortlík M, Douda T et al. Budesonid MMX (Cortiment 9 mg) v léčbě ulcerózní kolitidy v reálné klinické praxi. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(6): 509–513. doi:10.14735/amgh2016509.
11. Gross V, Bar-Meir A, Lavy O et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 303–312. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02743.x.
12. KafITS, Nguyen TM, Patton PH et al. Intervention for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD003575.pub6.
13. Reilev M, Hallas J, Ernst MT et al. Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(6): 644–651. doi: 10.1111/apt.15648.

*prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
Klinické a výzkumné centrum pro
střevní záněty
Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK
v Praze
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz*

NOVÝ PŘÍSTUP K LÉČBĚ PBC PO 20 LETECH

**Unikátní
mechanismus
účinku**

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

**První FXR
agonista
v léčbě PBC**

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

**Klinicky
prokázaná
účinnost**

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku: OCALIVA 5 mg potahované tablety, OCALIVA 10 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta OCALIVA 5 mg obsahuje acidum obeticholicum 5 mg, jedna tableta OCALIVA 10 mg obsahuje acidum obeticholicum 10 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek OCALIVA je indikován k léčbě primární biliární cholangitidy (též primární biliární cirhóza) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (ursodeoxycholic acid, UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA nebo jako monoterapie u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. **Dávkování:** Před zahájením léčby obeticholovou kyselinou musí být znám stav jater daného pacienta. Počáteční dávka a její titrace u populace pacientů s PBC závisí na stadiu onemocnění dle Child-Pugha. **Pacienti bez cirhózy nebo s třídou A dle Child-Pugha:** Počáteční dávka 5 mg jednou denně, titrace dávky - u pacientů, kde hladina alkalické fosfatázy (ALP) a/nebo celkové bilirubinu po 6 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 10 mg jednou denně. **Maximální dávky 10 mg jednou denně. Třída B nebo C dle Child-Pugha nebo dekompenzovaná cirhóza:** Počáteční dávka 5 mg jednou týdně, titrace dávky - u pacientů, kde hladina ALP a/nebo celkové bilirubinu po 3 měsících léčby přiměřeně neklesla, ale kyselina obeticholová je tolerována, titrujte až na 5 mg dvakrát týdně (podávaných s odstupem alespoň 3 dny) a následně na 10 mg dvakrát týdně (se stejným odstupem), pokud na léčbu reagují a snáší ji. **Maximální dávky 10 mg jednou denně, titrace dávky** - u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný pruritus. **Pacientům užívajícím kyselinu obeticholovou není nutné upravovat dávkování souběžně podávané UDCA. Kontrola a úprava dávkování při těžkém pruritu:** přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik. Pacienti s těžkou nesnášenlivostí v důsledku pruritu: **Pacienti bez cirhózy nebo s třídou A dle Child-Pugha:** snížit dávku Ocalivy 5 mg obden u pacientů, kteří netolerují 5 mg jednou denně, popř. na 5 mg 1x denně u pacientů netolerujících 10 mg 1x denně. Popřípadě dočasně vysadit Ocalivu na dobu až 2 týdnů s následným opětovným nasazením redukované dávky. Pokud bude Ocaliva tolerována, znovu zvýšit dávku na 10 mg 1x denně pro dosažení optimální odpovědi. **Pacienti s třídou B nebo C dle Child-Pugha nebo s dekompenzovanou cirhózou:** Redukce dávek Ocalivy na 5 mg 1x týdně pro pacienty netolerující 5 mg 2x týdně, popř. 10 mg 1x týdně pro pacienty netolerující 10 mg 2x týdně. Dočasně přerušit léčbu Ocalivou až na dva týdny, s případným obnovením se sníženou dávkou. K optimální odpovědi dávku zvyšovat až na 10 mg 2x týdně, pokud to pacient snáší. Zvážit ukončení léčby Ocalivou u pacientů, u kterých nadále přetrvává nesnesitelný pruritus. **Zvláštní populace:** **Pacienti s poruchou funkce jater** viz doporučené dávkování. **Starší pacienti (≥ 65 let)** - údaje jsou omezené, dávkování ale není třeba upravovat. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** Údaje u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou renální funkce jsou omezené, v případě těžké poruchy renální funkce nejsou k dispozici vůbec. Pro pacienty s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. **Použití Ocalivy u pediatrické populace** při léčbě PBC není relevantní. **Způsob podání:** Tableta se užívá perorálně s jídlem nebo bez jídla. Pacienti užívající pryskyřice vázající žlučové kyseliny mají užívat Ocalivu alespoň 4-6 hodin před jejich užitím, nebo po jejich užití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Úplná obstrukce žlučových. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Nežádoucí příhody související s játry** - u pacientů užívajících Ocalivu bylo hlášeno zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Byly hlášeny klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace. K těmto příhodám docházelo již v prvním měsíci léčby. Nežádoucí příhody související s játry byly primárně hlášeny při dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku 10 mg 1x denně. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno závažné poškození jater a úmrtí při častějším podávání kyseliny obeticholové, než je doporučeno, a to u pacientů se středně závažným až závažným snížením funkce jater. Po zahájení léčby je u všech pacientů třeba monitorovat možnou progresi PBC a provádět laboratorní a klinická vyšetření k posouzení, zda není třeba dávku upravit. **Těžký pruritus** byl hlášen u 23 % pacientů léčených v rámci přípravkem OCALIVA 10 mg, u 19 % pacientů v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OCALIVA a u 7 % pacientů v rámci s placebem. Strategie kontroly zahrnují přidání pryskyřic vázajících žlučové kyseliny nebo antihistaminik, snížení dávky, snížení frekvence podávání a/nebo dočasně přerušit podávání. **Interakce:** při souběžném podávání **warfarinu** a obeticholové kyseliny je třeba sledovat INR a dávku warfarinu případně upravit. Obeticholová kyselina může zvyšovat expozici souběžně podávaným přípravkům, které jsou substráty CYP1A2. Doporučuje se terapeutické monitorování **substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem** (např. teofylin a tizanidin). **Pryskyřice vázající žlučové kyseliny**, např. cholestyramin, kolestipol nebo kolesevelam, adsorbují a snižují absorpci žlučových kyselin a mohou snižovat účinnost obeticholové kyseliny. Pryskyřice se doporučuje podávat v 4-6hodinovém intervalu před a po užití obeticholové kyseliny. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Podávání obeticholové kyseliny v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Kojení:** Není známo, zda se obeticholová kyselina vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání obeticholové kyseliny. **Fertilita:** nejsou žádné údaje o fertilitě u lidí. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly pruritus (63 %) a únava (22 %). Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení se vyskytly u 1 % v rámci s odstupňovanou dávkou přípravku OCALIVA a u 11 % v rámci s dávkou přípravku OCALIVA 10 mg. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení byl pruritus. Pruritus se většinou vyskytl během prvního měsíce léčby a obvykle při dalším podávání přípravku po čase vymizel. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. **Seznam pomocných látek:** Mikrokryсталická celulóza (E460). Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium - stearát, částečně hydrolyzovaný poly (vinylalkohol), (E1203) oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172). **Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.** **Velikosti balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Intercept Pharma International Ltd., Ormond Building, 31-36 Ormond Quay Upper, Dublin 7, Irsko. **Datum první registrace:** 12. 12. 2016. **Datum posledního prodloužení registrace:** 15.12.2019. **Datum revize textu:** 04/2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a od 1. 5. 2019 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.**

*UDCA vysazena u pacientů s intolerancí na UDCA; ALP, alkalická fosfatáza; FXR farnesoidní X receptor; PBC, primární biliární cholangitida; UDCA, ursodeoxycholová kyselina; ULN, horní hranice normy.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku OCALIVA[®], datum revize textu 04/2020; 2. Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B 2015;5:135-44; 3. Poupon R, Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:S3-S12.; 4. Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.

Primární biliární cholangitida – zacíleno na farnesoidní X receptor

Primary biliary cholangitis – targeted to the farnesoid X receptor

Podle literárních údajů má 25–50 % pacientů s primární biliární cholangitidou (PBC) nedostatečnou biochemickou odpověď na prvoliniovou léčbu kyselinou ursodeoxycholovou. Přetrvávající zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy (ALP) anebo bilirubinu pro ně znamenají horší prognózu.

Satelitní sympozium v rámci International Liver Congress 2020 Digital, které bylo podpořeno společností Intercept, nabídlo evidenci dlouhodobých výsledků z druholiniové léčby primární biliární cholangitidy (PBC) kyselinou obeticholovou v reálné klinické praxi – a dalo hlouběji nahlédnout i do nových poznatků ze studia osy játra/střevo a významu agonismu farnesoidního X receptoru (FXR).

Kyselina obeticholová, jak připomněl prof. David Jones z Newcastle Univer-

sity ve Velké Británii, je selektivní, silný agonista nukleárního receptoru FXR, který je ve velké míře exprimován v játrech a střevu. Dostupná data potvrzují, že FXR je klíčovým regulátorem tří vzájemně souvisejících signálních drah zúčastněných na rozvoji cholestatických onemocnění, včetně PBC:

- dráhy žlučových kyselin – aktivací FXR se snižuje intracelulární koncentrace žlučových kyselin v hepatocytech potlačením syntézy de novo z cholesterolu,

zvýšením transportu žlučových kyselin z hepatocytů a také snížením jejich absorpce, resp. zpětného vychytávání;

- dráhy zánětu – aktivace FXR má na ně inhibiční efekt v játrech i ve střevě;
- fibrotické dráhy – aktivace FXR inhibuje aktivitu jaterních hvězdicových buněk (dříve Itovy buňky nebo lipocyty) a snižuje produkci fibrotické tkáně, tím inhibuje progresi fibrózy a potenciálně zlepšuje i již existující fibrózu.

Třikrát z reálné klinické praxe

Aktuálně platná guidelines (EASL), která shrnul prof. Jones (schéma 1), doporučují, aby všichni pacienti s PBC byli na počátku léčby kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) i v průběhu dalšího sledování hodnoceni z hlediska rizika progresu svého onemocnění. Klíčovými ukazateli jsou sérové koncentrace bilirubinu, alkalické fosfatázy (ALP), aspartát transaminázy (AST) a albuminu, dále počet krevních destiček a také elastografie. „Samozřejmě je třeba zvažovat i ukazatele individuálního rizika, včetně věku – je známo, že riziko progresu je vyšší u mladších pacientů,“ připomněl prof. Jones.

V praxi jde podle prof. Jonese o identifikaci pacientů, kteří nedosáhli dostatečné biochemické odpovědi vyjádřené hodnotami koncentrace ALP anebo bilirubinu po 12 měsících léčby UDCA. U nich je doporučeno přejít na druhou linii léčby kyselinou obeticholovou – buď v kombinaci s pokračující UDCA, nebo v monoterapii v případě intolerance UDCA.

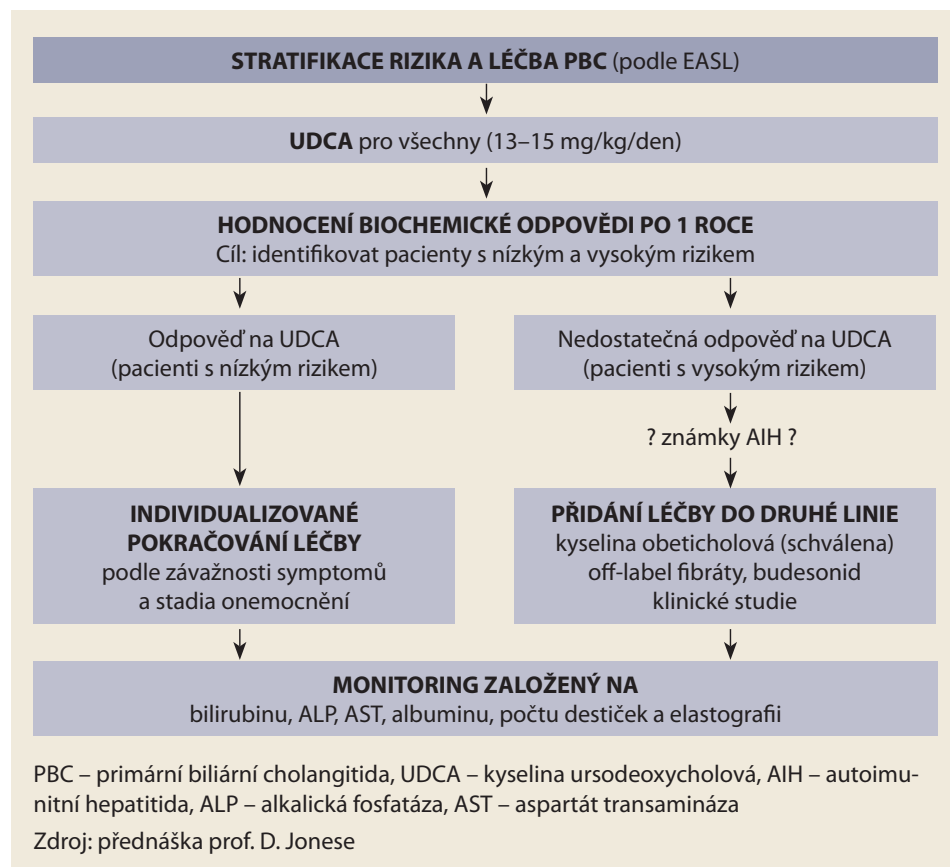


Schéma 1. Guidelines Evropské asociace pro studium jater.

Scheme 1. EASL guidelines.

Profesor Jones v této souvislosti prezentoval data z již více než pětiletého prodlouženého sledování pacientů s PBC ze studií s kyselinou obeticholovou, ze kterých vyplývá, že terapeutický účinek v podobě snížení ALP a bilirubinu byl stabilně udržen po celou dobu. Podíl pacientů, kteří odpovídali na léčbu na začátku a po více než 5 letech sledování, zůstává podobný, setrvale stabilní je i snášenlivost kyseliny obeticholové v čase, bez identifikace nových nežádoucích účinků či jejich frekvence.

Španělská/portugalská kohorta – jakou roli hrají triglyceridy?

Na biochemickou odpověď v druhé linii léčby PBC, míru pacientů, kteří jí dosáhli, i na zlepšení skóre GLOBE a UK-PBC se jako na své primární cíle zaměřila kohortová studie, kterou představil prof. Conrado Fernández Rodríguez z Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Španělsko.

Zahrnula 125 pacientů s nedostačnou odpovědí na UDCA z 19 center (15 španělských, 4 portugalských), z nichž bylo pět vyřazeno pro pokročilou jaterní fibrózu, tři z důvodu transplantace jater a dva vypadli ze sledování. Ze zbylých 115 vhodných pacientů pro léčbu kyselinou obeticholovou jich dokončilo minimálně 12měsíční terapii 71. Medián jejich věku činil 55 let, medián doby od diagnózy PBC 9 let, z 97 % se jednalo o ženy. Mezi pacienty s jaterní fibrózou, jichž byla přibližně čtvrtina, mělo 20 % Child-Pugh skóre B7 nebo B8 a 50 % mělo jícnové varixy přítomné na začátku sledování. Byla povolena předchozí či aktuální off-label léčba fibráty.

Po 12 měsících léčby kyselinou obeticholovou došlo ke statisticky významnému snížení jak ALP ($p < 0,001$), tak celkového bilirubinu ($p = 0,028$). Kompletní odpovědi podle kritérií Paris II (ALP $< 1,5$ ULN a bilirubin < 1 mg/dl) dosáhlo v celé kohortě 21 % a podle kritérií POISE (ALP $< 1,67$ ULN, celkový bilirubin \leq ULN a pokles ALP o ≥ 15 % oproti výchozí hodnotě) 32,4 %. Nižší výchozí hodnoty ALP a bilirubinu byly spojeny

s lepší odpovědí – stejně jako překvapivě i vyšší vstupní koncentrace triglyceridů. Prof. Rodriguez uvedl, že pro to zatím není uspokojivé vysvětlení. „Původně jsme se domnívali, že je to ukazatel spojený s věkem, protože u starších osob jsou hladiny triglyceridů obvykle vyšší. Když jsme ale do multivariační analýzy zahrnuli i věk jako další z ukazatelů, role vyšší koncentrace triglyceridů zůstávala nezávisle na něm stále signifikantní. Vyšší věk tedy příčinou pozorovaného jevu není.“

Trend poklesu ALP, bilirubinu, alaninaminotransferázy (ALT) i aspartátaminotransferázy (AST) oproti výchozí hodnotě byl pozorován i ve skupině pacientů, kteří léčebné odpovědi podle kritérií Paris II nedosáhli. Prof. Rodriguez v této souvislosti upozornil, že dichotomní kritéria evidentně nemusejí být schopna zachytit plné spektrum léčebných odpovědí a že v klinické praxi by se hodnocení sice mělo opírat o ALP a bilirubin, ale nemělo by se omezovat pouze na ně.

S kyselinou obeticholovou bylo u pacientů s PBC ze španělské/portugalské real-world kohorty dosaženo i signifikantního zlepšení skóre GLOBE a UK-PBC a došlo ke stabilizaci jaterní cirhózy, i když druhou tranzientní elastografií absolvovalo v průběhu roku jen 33 pacientů.

Nežádoucí účinky léčby zaznamenalo 35 % pacientů – byly převážně mírné a nevedly k vysazení léčby, nejčastěji se jednalo o svědění. Většina pacientů s pruritem však uváděla obtíže již vstupně na začátku sledování, případů de novo bylo jen kolem 13 %. U 7 % pacientů došlo v průběhu sledování k dekompenzací cirhózy a 6 % (sedm pacientů) podstoupilo transplantaci jater.

Italská kohorta – specifický protizánětlivý účinek u PBC-AIH?

Profesor Umberto Vespasiani Gentilucci z Università Campus Bio-Medico, Řím, Itálie, prezentoval výsledky italské kohorty z reálné klinické praxe, která obsáhla pacienty z italského registru PBC a registrů CLEO (Italské asociace nemocničních he-

patologů) a AIGO (Italské asociace nemocničních gastroenterologů a hepatologů). Z celkem 311 pacientů bylo vybráno 191, kteří mezi zářím 2017 a únorem 2020 užívali alespoň jednu dávku kyseliny obeticholové a splnili podmínku minimálně 12měsíčního sledování.

Byl povolen překryv PBH s autoimunitní hepatitidou (AIH; histologicky potvrzenou a stabilní po min. 6měsíční léčbě imunosupresivy), jednalo se o 15 % zařazených pacientů, a také s jaterní cirhózou (32 %). Vyřazení naopak byli nemocní, kteří se v minulosti již zúčastnili studie s kyselinou obeticholovou, a ti, kteří užívali off-label fibráty méně než 6 měsíců před kyselinou obeticholovou.

Primárním cílem byla biochemická odpověď podle kritérií POISE v 6. a 12. měsíci léčby kyselinou obeticholovou. Sekundárními cíli byly změny ALP, gamma-glutamyltransferázy (GGT), ALT, AST a celkového bilirubinu ve stejných intervalech. Primárním bezpečnostním cílem pak bylo hodnocení pruritu a popis de novo závažných nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby.

Primárního cíle v celé ITT (intention to treat) populaci (užití alespoň jedné dávky kyseliny obeticholové) dosáhlo po 6 měsících 34 % a po 12 měsících 42,9 % pacientů. V populaci per protocol (s kompletními daty po 6. a 12. měsíci léčby) se jednalo o 37,4 %, resp. 51,9 %.

Pokud jde o sekundární cíle, pokles ALP, ALT a celkového bilirubinu byl signifikantní jak v 6., tak ve 12. měsíci. Maxima bylo dosaženo po 12 měsících – medián poklesu ALP i ALT o 30 % a bilirubinu cca o 10 %.

„Po šesti měsících jsme pozorovali signifikantně vyšší pokles ALT u pacientů s overlapem PBC-AIH oproti těm s „čistou“ PBC – tento protizánětlivý účinek kyseliny obeticholové specifický pro danou podskupinu nemocných si zasluhuje další studium,“ uvedl prof. Gentilucci.

Pacienti s cirhózou i bez cirhózy měli při léčbě kyselinou obeticholovou srovnatelnou biologickou odpověď, ale cir-

Nové poznatky o komunikaci na ose játra/střevo

Výsledky experimentu, který vnáší nový pohled na roli FXR, prezentoval prof. Antonio Moschetta z Università degli studi di Bari Aldo Moro, Itálie.

Připomněl, že chápání role FXR bylo až donedávna hepatocentrické – aktivace FXR potlačuje syntézu žlučových kyselin, zvyšuje jejich transport z hepatocytů a v konečném důsledku snižuje jejich intrahepatální koncentraci, což je cíl.

„To je ale příliš zjednodušený obraz na pozadí všeho, co víme o enterohepatální cirkulaci, při níž se žlučové kyseliny vylučují z jater, v prandiálním stavu se ukládají do žlučníku a po jídle vstupují do tenkého střeva, kde jsou nepostradatelné pro solubilizaci lipidů, cholesterolu a absorpci vitaminů rozpustných v tucích. Až 95 % žlučových kyselin se pak reabsorbuje v terminální části ilea. Vazbou na FXR ve střevě stimulují u myších modelů transkripci FGF15 – u člověka je jeho ekvivalentem FGF19, který se v játrech váže na receptor FGFR4-β-Klotho a inhibuje syntézu nových žlučových kyselin prostřednictvím regulace exprese CYP7A1. To by naznačovalo, že střevo může být důležitější než játra při řízení enterohepatálního oběhu a při regulaci intrahepatální koncentrace žlučových kyselin,“ uvedl prof. Moschetta.

Aby to mohl dokázat, vygeneroval se svými kolegy myší model s arteficiálně navozeným cholestatickým stavem – chemicky, geneticky nebo chirurgicky ligaturou žlučovéhoodu. Při takto přerušené komunikaci mezi játry a střevem došlo k očekávaným důsledkům – zvýšení intrahepatální koncentrace žlučových kyselin a zánětlivému procesu na sliznici střeva. Poté aktivovali FXR konstitutivně pouze v enterocytech – a navzdory absenci žlučových kyselin při podvázání žlučovýchodů nastartovali procesy vedoucí k potlačení zánětu, snížení bakteriálního přemnožení v ileu a slepém střevě a k obnovení téměř normální bakteriální translokace mezenterické lymfy.

„Naším cílem však bylo prokázat, zda má aktivace FXR pouze v enterocytech význam i pro játra,“ připomněl prof. Moschetta. „U myší byla čtvrtý den po podvázání žlučovýchodů a intestinální konstitutivně navozené aktivaci FXR pozorována redukce ikteru a snížení koncentrace bilirubinu. Došli jsme k přesvědčení, že je to výsledkem signalizace, kterou střevo vysílá do jater i při absenci žlučové kyseliny, protože FXR je aktivní a cílový gen FGF15 je rovněž aktivní.“

Aby ověřili, že totéž může platit i u člověka, vpravili do myší v laboratoři prof. Moschetteho rekombinantní lidský FGF19 a výsledek byl podobný. „Možná je to tedy právě aktivace FXR ve střevě, která je prostřednictvím indukce cílového genu *FGF15/19* hlavním regulátorem intrahepatální koncentrace žlučové kyseliny. Možná tedy u našich cholestatických pacientů musíme nejdříve léčit střevo, abychom mohli účinněji léčit fibrózu jater a předcházet hepatocelulárnímu karcinomu,“ zakončil prof. Moschetta.

hotičtí pacienti častěji přerušili léčbu pro nežádoucí účinky, hlavním důvodem byl pruritus. Prof. Gentilucci v této souvislosti zdůraznil nutnost pečlivého výběru pacientů před samotnou léčbou spolu s citlivou volbou dávky, její titrací a pečlivým sledováním po celou dobu léčby. „Konkrétně pacienti s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C by měli začínat na 5 mg kyseliny obeticholové týdně a mohou být titrováni až do max. 10 mg dvakrát týdně. Rychlý management nežádoucích účinků je u pacientů s cirhózou zárukou snížení míry výskytu přerušení léčby a zvýšení její účinnosti,“ konstatoval prof. Gentilucci.

Britská kohorta – zanedbávaný management pruritu

Doktor Palak Trivedi z University of Birmingham, Velká Británie, shromáždil

data čtrnácti center o 457 pacientech s druhou linií léčby PBC, z toho 348 bylo léčeno kyselinou obeticholovou a 109 off-label fibráty. Jejich střední věk v době diagnózy byl 47 let a v době zahájení druholiniové léčby 55 let, 87 % bylo předléčeno UDCA a 54 % uvádělo vstupně pruritus. „Za povšimnutí stojí, že věk v době diagnózy byl výrazně nižší, než bývá obvykle uváděno. Svědčí to o tom, že mladší věk je nezávislým prediktorem vyššího rizika u PBC. Medián věku zahájení léčby druhé linie zase svědčí o přibližně sedmiletém zpoždění, což je z hlediska prognózy pacientů také špatně,“ uvedl dr. Trivedi.

V průběhu 12 měsíců léčby kyselinou obeticholovou došlo k signifikantnímu snížení ALP a ALT. Mezi 3. a 6. měsícem byla pozorována fáze plató bez výraznějších změn, což podporuje doporučení

po 6 měsících upravit dávkování, protože pro ty, kdo tolerují vyšší dávku, to znamená možnost dalšího zlepšení biochemických parametrů. „Bohužel jsme nezaznamenali signifikantní zlepšení celkového bilirubinu. Ale i v podskupině vysoce rizikových pacientů s bilirubinemií před zahájením terapie došlo k signifikantnímu snížení ALP,“ konstatoval dr. Trivedi.

Pokud jde o bezpečnost, naprostá většina (193 pacientů) byla schopna dokončit 12měsíční léčbu, někteří v současné době vstoupili již do druhého či třetího roku. Na druhé straně 79 pacientů z důvodů nežádoucích účinků ukončilo druholiniovou léčbu dříve. Nejčastějším důvodem byl pruritus, který vstupně uvádělo 189 pacientů, ale jen 133 z nich mělo adekvátní antipruritickou terapii. To podle dr. Trivediho bohužel odráží

nejen britskou praxi, ale pravděpodobně i praxi v dalších zemích – bez ohledu na to, že pruritus je nežádoucí účinek, který má největší dopad na kvalitu života, významné části pacientů není nabídnuta žádná jeho terapie.

Podle doporučení EASL je jediným registrovaným antipruritikem u PBC v první i druhé linii léčby sekvestrant žlučových kyselin cholestyramin, ve sledované kohortě jej však užívalo jen 53 pacientů. Ve druhé linii jsou ještě off-label uváděny rifampicin, gabapentin, nal-

trexon a sertralin. Ve vztahu k jejich užívání panuje mezi lékaři spíše zdrženlivost s ohledem na možnou hepatotoxicitu, i když podle posledních přezkumů provedených v centrech v Birminghamu a Miami, na něž dr. Trivedi odkázal, se zdá, že konkrétně rifampicin není co do rizika hepatotoxicity horší než řada jiných léků běžně užívaných u hepatologických pacientů.

Stejně jako jeho předřečníci zdůraznil nutnost správného dávkování kyseliny obeticholové a jeho titrace pro udržení

pacientů na léčbě. U těch nejrizikovějších, v pokročilém stadiu onemocnění a se závažnými nežádoucími účinky pak doporučil těsnou spolupráci ošetřujících hepatologů s transplantačním centrem, aby byla v dostatečném předstihu zajištěna další péče, až její potřeba nastane.

*Ing. Kateřina Michnová
redakce časopisu Gastroenterologie
a hepatologie
katerina.michnova@carecomm.cz*

Správná odpověď na kvíz

Endometrióza postihující serózní povrch (okruží) terminálního ilea

Není překvapující, že stenóza terminálního ilea u 40leté ženy, která způsobila střevní neprůchodnost, byla podezřelá z Crohnovy nemoci. V tomto ohledu byla u nemocné zpočátku také zahájena léčba vysokodávkovanými glukokortikoidy. Nicméně od počátku byly indície pro možnou „regionální enteritidu“ – Crohnovu nemoc jen nepřímé, a sice mladší věk pacientky, lokalizace stenózy na terminálním ileu a klinické projevy subileózního stavu, kdežto přímý průkaz rozšíření střevní stěny a zánětlivé změny na sliznici nebyly přítomny vůbec, a to včetně normálního nálezu na Bauhinově chlopi, která byla jemná. Právě diskrepance mezi klinickým obrazem a pomocnými zobrazovacími metodami vedla relativně rychle, cca do 3 měsíců od vzniku prvních obtíží, k chirurgickému řešení. Důvodem nebyla toliko naléhavost klinické symptomatologie ani neúčinnost podávané léčby, ale obava z jiného závažného poškození tenkého střeva, jako jsou nádorová onemocnění (karcinoid tenkého střeva / gastrointestinální stro-

mální tumor nebo vzácně se vyskytující adenokarcinom nebo lymfom tenkého střeva), která mohou být vyvolávající příčinou intermitentní invaginace střeva. Pro ostatní možné příčiny stenotizujícího procesu na terminálním ileu, jako jsou enteropatie z nesteroidních antirevmatik nebo fokální ischemie tenkého střeva či adheze v dutině břišní, chyběla opora v anamnéze a ve výsledcích provedených vyšetření. Protože nemocná nebyla pro endometriózu ani pro nevysvětlené pánevní bolesti nikdy v minulosti vyšetřována ani léčena, je nález rozsáhlého mezenterálního postižení ektopickou endometriální tkání, která komprimovala lumen terminálního ilea a způsobila poruchu střevní průchodnosti, dosti překvapující. Endometrióza znamená přítomnost endometriální sliznice mimo děložní dutinu. Poprvé byla popsána rakouským patologem českého původu Karlem Rokitským (1804–1878) již v roce 1862. Až do konce 80. let minulého století se mělo za to, že nález endometriózy se makro-

skopicky nápadně odlišuje charakteristickým tmavě hnědým zbarvením od ostatní tkáně postiženého orgánu, ale až po více než 100 letech se ukázalo, že třetina pacientek má endometriózu nerozlišitelnou od okolní tkáně, takže jediným a spolehlivým průkazem je histologický nález. Nejčastěji se ektopická endometriální sliznice nachází na serózním povrchu v malé pánvi, na tubách a na vaječnicích, vzácněji může postihovat serózní povrch orgánů také v břišní dutině včetně okruží tenkého střeva. Pro gastroenterologa je mimořádným nálezem endometrióza lokalizovaná intraluminálně na sliznici trávicí trubice, která může vést ke vzniku krvácení nebo striktur. I když terapie metylprednisolonem zpočátku vedla k významnému zlepšení symptomatologie, byly nálezy z endoskopie, ultrasonografie a z magnetické rezonance natolik odlišné od charakteristických projevů Crohnovy nemoci, že vedly k časně revizi dutiny břišní a k poznání pravé povahy stenotizujícího procesu na terminálním ileu.



HUMIRA®

adalimumab

destination you™

Ved'te život s Crohnovou chorobou tím správným směrem

U pacientů léčených přípravkem Humira® bylo dosaženo vyšší míry slizničního zhojení a nižšího počtu hospitalizací v souvislosti s CD.^{1,2}

Použitím algoritmu těsného monitoringu onemocnění v porovnání s algoritmem klinického managementu...¹

Přípravek Humira® nabízí pacientům rychlou a dlouhodobou účinnost a zlepšenou kvalitu života.³

HUMIRA (Adalimumab). Zkrácené informace o léčivém přípravku • Název přípravku: Humira 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněném peru; Humira 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 80 mg injekční roztok v předplněném peru. **Složení:** *injekční roztok 20 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,2 ml obsahuje 20 mg adalimumabu; *injekční roztok 40 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu; jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje 40 mg adalimumabu; *injekční roztok 80 mg:* jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu; jedno předplněné pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 80 mg adalimumabu. **Indikace:** *Revmatoidní artritida:* středně těžká až těžká aktivní RA u dospělých; léčba těžké aktivní a progresivní RA u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem. Přípravek je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu. *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (síla 20 mg a 40 mg):* léčba aktivní juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. *Entezopatická artritida (síla 20 mg a 40 mg):* léčba aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let. *Axiální spondylartritida (pouze síla 40 mg):* Ankylozující spondylitida: léčba dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou. *Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS:* léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (zvýšené CRP a/nebo známky na MRI). *Psoriatická artritida (pouze síla 40 mg):* aktivní a progresivní psoriatická artritida dospělých. *Psoriáza:* léčba středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů (síla 20 mg a 40 mg):* léčba těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let. *Hidradenitis suppurativa (HS):* léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých pacientů a dospívajících od 12 let. *Crohnova choroba: 1) dospělí pacienti:* léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby; 2) *pediatrickí pacienti:* léčba středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let). *Ulcerózní kolitida:* léčba středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů. *Uveitida:* léčba neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů. *Uveitida u pediatrických pacientů:* Přípravek Humira je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých reakce na konvenční léčbu nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Humira se podává subkutánní injekcí. Léčba přípravkem Humira má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těch typů onemocnění, pro něž je přípravek Humira indikován. Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Humira aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled. Pro podrobný rozpis dávkování a dávkovací režimy u jednotlivých indikací prosím čtěte úplnou verzi SPC přípravku Humira. **Kontraindikace:** aktivní tuberkulóza, jiné závažné infekce, středně těžké až těžké srdeční selhání. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Humira. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Humira lze podávat během kojení. Více informací viz SmPC. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy. Léčba přípravkem Humira může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. V případě diagnózy latentní TBC musí být antituberkulózní léčba započata před zahájením léčby přípravkem Humira. TNF antagonisté, včetně přípravku Humira, ovlivňují imunitní systém a tím mohou ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U přípravku Humira byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (sepse, oportunní infekce, TBC). Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Humira a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému. **Interakce:** Protože byly při současném podání anakinry a etanerceptu pozorovány závažné infekce, nedoporučuje se podávat anakinru s antagonisty TNF. Pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž riziko dysplázie nebo karcinomu existuje, mají být na tuto možnost vyšetřeni. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, kůže a uroinfekce, leukopenie, hypertenze, zvýšení jaterních enzymů, bolesti břicha, nevolnost, průjem, únava, bolesti hlavy, zvýšení lipidů, kožní vyrážka a bolesti svalů. U dospělých pacientů léčených současně azathioprinem/merkaptopurinem byla pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi. **Uchovávání:** v chladničce (2–8 °C), injekční stříkačku a předplněné pero lze také uchovávat při teplotě do maxima 25 °C po dobu až 14 dní. Chraňte před mrazem. **Balení:** *stříkačka 20 mg:* 2 předplněné injekční stříkačky; *stříkačka 40 mg:* 2 předplněné injekční stříkačky; *pero 40 mg:* 2 předplněné pera; *pero 80 mg:* 1 předplněné pero; *stříkačka 80 mg:* 1 předplněná injekční stříkačka. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** *stříkačka 20 mg/0,2 ml:* EU/1/03/256/022, *stříkačka 40 mg/0,4 ml:* EU/1/03/256/013, *pero 40 mg/0,4 ml:* EU/1/03/256/017, *stříkačka 80 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/020, *pero 80 mg/0,8 ml:* EU/1/03/256/021. **Poslední revize textu:** 08/2020. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění pro indikace revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, axiální spondylartritida bez rentgenového průkazu, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, juvenilní idiopatická artritida, atriitida spojená s entezitidou u dětí a dospívajících, ložisková psoriáza u dětí a dospívajících. *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. *Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.*

Reference: 1. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;390(10114):2779–89. 2. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P et al. A treat to target approach decreases the rate of CD-related adverse outcomes versus a clinical approach in patients with moderate to severely active Crohn's disease: data from CALM. Poster presented at: 25th United European Gastroenterology Week; October 28–Nov 1, 2017; Barcelona, Spain. 3. SPC Humira 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 40 mg injekční roztok v předplněném peru; Humira 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; Humira 80 mg injekční roztok v předplněném peru, srpen 2020.

Gastroenterologie a hepatologie

Vedoucí redaktor

(Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE a.s. Českomoravská 19, 190 00 Praha 9 milan.lukas@email.cz

Zástupce vedoucího redaktora pro Slovenskou republiku

(Editor for Slovak Republic)

doc. MUDr. Tomáš Koller, Ph.D.

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava Ružinovská 6, 826 06 Bratislava koller.tomas@gmail.com

Redakční rada (Editorial Board)

MUDr. Peter Bánovčin Jr, Ph.D.

Interná klinika gastroenterologická JLF UK a UN Martin

doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Gastroenterologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Iveta Čierna, Ph.D.

Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

prof. MUDr. Martin Fried, CSc.

OB Klinika a. s., Praha

prof. MUDr. Tibor Hlavatý, Ph.D.

Gastroenterologická ambulancia I., Nemocnica Ružinov – UN Bratislava

doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

MUDr. Lubomír Skladaný, Ph.D.

II. interná klinika SZU vo FNŠP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici

doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE a.s., Praha

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická FN Olomouc

MUDr. Eduard Veseliny, Ph.D.

I. interná klinika LF UPJŠ a UN LP Košice

MUDr. Kristýna Zárubová

Pediatriká klinika 2. LF UK a FN Motol

Mezinárodní redakční rada

(International Editorial Board)

Prof. Lars Aabakken, MD, PhD

Professor of Medicine, Chief of GI endoscopy Oslo University Hospital Rikshospitalet Oslo, Norway

Peter Doyle Higgins, MD, PhD

Associate Professor, Department of Internal medicine, Gastroenterology University of Michigan, USA

Peter Laszlo Lakatos, MD, PhD

Professor of Internal Medicine, director of the IBD Centre at McGill University, MUHC, 845 Sherbrooke Street West, Montreal, Quebec, Canada

Prof. David Lieberman

Professor of Medicine and Chief of the Division of gastroenterology Oregon Health & Science University Portland, Oregon, USA

Prof. Jong-Ho Moon, MD, PhD

Professor of Medicine, School of Medicine, SoonChunHyang University Bucheon/Seoul, Korea

Prof. Walter Reinisch, MD

Professor of Medicine, Department of Internal medicine, Gastroenterology, McMaster University Hamilton, Ontario, Canada

Florian Rieder, MD

Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Digestive Disease and Surgery Institute Department of Pathobiology, Lerner Research Institute Cleveland Clinic Foundation Cleveland, Ohio, USA

Prof. Vincenzo Stanghellini

Professor of Medicine Department of Medical and surgical science University of Bologna, Italy

Prof. Jerome D. Wayne, MD

Professor of Medicine, Director of Endoscopic Education Icahn School of Medicine Mount Sinai, New York, USA

Harmonogram vydání a tematické zaměření časopisu Gastroenterologie a hepatologie pro rok 2020.

A time schedule of journal's publication with major topics for 2020.

Číslo	Téma	Koeditoři	Termín vydání
01/2020	IBD	M. Bortlík/T. Hlavatý	únor 2020
02/2020	hepatologie	R. Brůha/L. Skladaný	duben 2020
03/2020	digestivní endoskopie	O. Urban/E. Veseliny	červen 2020
04/2020	klinická a experimentální gastroenterologie	T. Hucl/P. Bánovčin	srpen 2020
05/2020	gastrointestinální onkologie	Š. Suchánek/T. Koller	říjen 2020
06/2020	dětská gastroenterologie a hepatologie / bariatrie a obezitologie	K. Zárubová/M. Fried	prosinec 2020

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2020

Gastroenterologie a hepatologie

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s nakladatelstvím Care Comm, s.r.o. Evidenční číslo MK ČR E 1234. ISSN 1804-7874 (Print). ISSN 1804-803X (On-line).

On-line verze je přístupná na adrese www.csgh.info

Časopis ČSGH je uveden na SCOPUS, CHEMICAL TITLES, EXCERPTA MEDICA/EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, INIS Atomindex,

Food Science and Technology Abstracts, Bibliographia Medica Českoslovača.

Nakladatel: Care Comm, s.r.o. Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Kateřina Michnová katerina.michnova@carecomm.cz +420 602 741 106

Grafická úprava: Karel Zlevor

Vychází 6x ročně.

Předplatné na rok činí 600 Kč (24 eur) + poštovně.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Jan Laitl
jan.laitl@carecomm.cz
+420 733 675 008

Toto číslo vychází 30. 10. 2020

URSOSAN® FORTE

500 mg potahované tablety
ursodeoxycholová kyselina



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

Zkrácené informace o léčivém přípravku **URSOSAN FORTE 500 mg potahované tablety**. **Složení:** Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 500 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Disoluce cholesterolových žlučových kamenů při současně zachované funkci žlučníku. Žlučové kameny se na RTG nesmějí zobrazovat jako stíny a jejich průměr nemá přesahovat 15 mm. Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy za předpokladu nepřítomnosti dekompenzované cirhózy jater. Hepatobiliární porucha při cystické fibróze u dětí od 6 let do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek URSOSAN FORTE je vhodný pro pacienty s tělesnou hmotností 47 kg a vyšší. **Disoluce cholesterolových žlučových kamenů:** 10 mg/kg/den pravidelně večer před spaním, obvykle 6 až 24 měsíců. **Symptomatická léčba primární biliární cholangitidy:** 14 ± 2 mg/kg/den. Během prvních třech měsíců se tablety užívají ve třech denních dávkách, po zlepšení hodnot jaterních testů se může denní dávka užívat jednou denně, večer, neomezeně dlouhou dobu. **Děti s cystickou fibrózou od 6 do méně než 18 let:** 20–30 mg/kg/den ve 2–3 dávkách. Tablety se polykají celé a nerozkousané. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na žlučové kyseliny a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce žlučových cest; kalcifikované žlučové kameny; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčení. **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 seznámte v SmPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

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.

Přípravek je určen k léčbě gastrointestinálních příznaků funkční, nonulcerózní dyspepsie, např.:



- pocit nadýmání
- bolesti v nadbříšku
- pálení žáhy
- pocit plného žaludku
- anorexie
- nauzea a zvracení¹



Nejpředepisovanější
prokinetikum
na českém trhu²

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU KINITO 50 MG, POTAHOVANÉ TABLETY

Léčivá látka, léková forma: Itopridi hydrochloridum 50 mg v 1 potahované tabletě. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. **Pomocná látka se známým účinkem:** monohydrát laktosy. **Indikace:** Léčba gastrointestinálních příznaků funkční, nonulcerózní dyspepsie, jako např. pocitu nadýmání, pocitu plného žaludku, bolesti v nadbříšku, diskomfortu, anorexie, pálení žáhy, nauzey a zvracení. Přípravek je určen pro dospělé. **Dávkování:** Obvyklá denní dávka pro dospělé je jedna tableta 3 krát denně před jídlem. Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater mají být pečlivě sledováni a při výskytu nežádoucích účinků je třeba přijmout náležitá opatření (snížení dávky, přerušení léčby). Podávání přípravku Kinito dětem se nedoporučuje. Tableta se má polykat celá nebo rozpuštěná, před jídlem, a zapít sklenicí vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Nesmí se podávat pacientům, pro něž by zvýšená gastrointestinální (GI) motilita mohla být škodlivá, např. při GI krvácení, mechanické obstrukci nebo perforaci. **Zvláštní upozornění:** Itoprid může vyvolat vedlejší cholinergní účinky. Nejsou k dispozici údaje o dlouhodobém užívání přípravku. Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Interakce na úrovni cytochromu P 450 se nepředpokládají. Itoprid může ovlivnit vstřebávání současně perorálně podávaných přípravků. Zvláštní pozornost je třeba věnovat lékům s úzkým terapeutickým indexem, léčivým přípravkům s prodlouženým uvolňováním a lékovým formám s enterosolventním obalem. Anticholinergní látky snižují účinek itopridu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek používat v těhotenství pouze v případě, že jeho terapeutický přínos převyší možné riziko. Léčba kojících žen se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vliv přípravku na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů nebyl zjištěn, zhoršení pozornosti jako důsledek vzácně se vyskytující závratě nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Leukopenie, bolest hlavy, poruchy spánku, závrata, průjem, zácpa, bolest břicha, zvýšená tvorba slin, zvýšení urey a kreatininu v krvi, bolesti v zádech nebo na hrudi, zvýšení hladiny prolaktinu, únava, podrážděnost. **Předávkování:** Dosud nebyly hlášeny žádné případy, obvyklým opatřením je výplach žaludku a symptomatická terapie. **Druh obalu a velikost balení:** Blistr, krabička; 40 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Registrační číslo:** 49/819/10-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 7. 11. 2018. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis. Pro tento přípravek byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC přípravku Kinito, datum revize textu 7. 11. 2018. 2. Zentiva data on file based on IMS MAT 9 2019.

Určeno pro odbornou veřejnost.