

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
září **2019**
číslo **9**

Hepatologie I.

65 let ve službách interní medicíny

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



XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz



Hepatologie – úvod do problematiky

Vážení čtenáři časopisu **Vnitřní lékařství**,



v aktuálním čísle vám předkládáme první část „kapesní hepatologie“ – stručného přehledu aktuálních témat současné hepatologie. Původní ucelený soubor textů byl redakcí rozdělen na dvě části, a tak druhá část přehledu bude součástí některého z příštích čísel Vnitřního lékařství. Hepatologie je obor,

ve kterém došlo v průběhu posledních desetiletí k rychlému vývoji a který dnes nabízí stále většímu počtu nemocným kompletní vyléčení jejich choroby či významně prodloužení a zlepšení kvality života. V důsledku rozvoje neinvazivních diagnostických metod se kompletně změnila diagnostika jaterních chorob. V posledních letech se kompletně změnila i léčba některých chorob – dnes například umíme vyléčit téměř všechny pacienty s chronickou hepatitidou C. Zcela rutinní metodou se stala transplantace jater a Česká republika patří jak počtem transplantací na počet obyvatel, tak i krátkou dobou na čekací listině mezi přední státy v Evropě. Příkladem dalšího úspěchu je péče o pacienty s krvácením z varixů – v průběhu 3 desetiletí se podařilo snížit mortalitu na tuto komplikaci cirhózy ze 45 % na 10–15 %.

Nehledě na tyto úspěchy a pokrok se s pacienty s jaterními chorobami setkáváme a budeme setkávat i nadále. Ukazuje se, že jaterní choroby představují významnou zdravotní zátěž současné populace. Předpokládá se, že v současnosti jen v Evropě trpí asi 30 milionů jedinců některou z chronických jaterních chorob [1]. Většina chronických jaterních chorob souvisí s nadměrným příjmem alkoholu, nealkoholovou jaterní steatózou – NAFLD (v souvislosti s nadváhou, diabetem a metabolickým syndromem), nebo virovými hepatitidami B a C. Pomyslnou špičkou ledovce ve vývoji jaterních chorob je jaterní cirhóza – většina úmrtí, která se vztahují k jaterním chorobám, je dána právě přítomností jaterní cirhózy a jejích komplikací. Z tohoto pohledu zemře v ČR více obyvatel na jaterní choroby než napří-

klad na chronickou plicní nemoc nebo karcinom prsu. Dnes je také jasně prokázáno, že přítomnost nejčastější chronické jaterní choroby – NAFLD znamená zvýšené kardiovaskulární riziko i zvýšené riziko onkologických onemocnění pro daného jedince, ale představuje i významnou ekonomickou zátěž pro zdravotnický systém [2]. Péče o pacienty s NAFLD navíc vyžaduje těsnou spolupráci mezi lékaři všech odborností, kteří se podílejí na péči o pacienty s jednotlivými komponentami metabolického syndromu.

Hodnocení jaterního poškození a klinická manifestace jaterních chorob

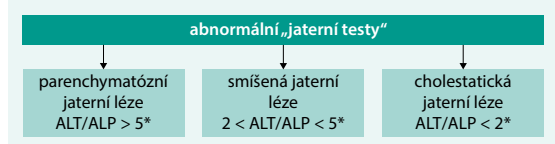
Parametrem jaterního poškození je v běžné praxi zvýšení hodnot tzv. jaterních testů. V užším slova smyslu se takto označují parametry ukazující na jaterní poškození (ALT, AST, ALP, GGT), v širším pohledu pak i jednoduché parametry jaterních funkcí (bilirubin, albumin, INR). ALT se nachází v cytoplasmě hepatocytů, AST pak v cytoplasmě i mitochondriích. Ani jeden z enzymů není specifický čistě pro játra, nicméně oba se v játrech nacházejí ve vysokých koncentracích a jejich zvýšení v séru je průvodním jevem hepatocelulárního poškození. Izolované zvýšení AST by však mělo vést k podezření na mimojaterní původ enzymu.

Podobně jako u mnoha laboratorních hodnot, normální hodnoty AST a ALT byly získány vyšetřením určitého počtu „zdravých“ osob. Mnoho těchto jedinců však mohlo mít nepoznanou nealkoholovou jaterní steatózu nebo v dřívější době nevyšetřovanou hepatitidu C a je otázkou, zda naše současné limity jsou skutečně „normální“. Je například známo, že jedinci s hodnotami ALT a AST blížícími se k horní hranici normy mají vyšší mortalitu na jaterní choroby než jedinci s hodnotami transamináz na dolní hranici normy [3]. Dalším méně známým faktem je skutečnost, že velké procento pacientů se steatózou, pokročilou fibrózou, či dokonce cirhózou má „jaterní testy“ trvale v mezích normy. Dalším nezbytným vyšetřením ve screeningu jaterních chorob je tedy ultrasonografie, která odhalí biochemicky „němou“ jaterní steatózu.

Parametrem cholestázy je enzym alkalická fosfatáza (ALP), není to však enzym specifický pro játra či biliární strom, nachází se i ve střevě, ledvinách, kostech a placentě. Gamaglutamyl transferáza (GGT) je mikrosomální enzym, velmi citlivý i k minimálnímu jaternímu poškození. Izolovaná elevace GGT není cholestázou, bývá přítomna u alkoholového poškození, NAFLD nebo při polékovém poškození. Při současné elevaci ALP odpovídá cholestáze.

Klinické projevy jaterních chorob se mohou pohybovat od zcela bezpříznakových stavů, přes nespecifické symptomy, jako je únava, nauzea, nechutenství,

Schéma 1. Základní hodnocení jaterní léze dle hodnot ALT a ALP



*Poměr ALT/ALP je hodnocen jako poměr násobků normy pro dané vyšetření

pruritus, až k projevům pokročilé jaterní choroby, jako je ascites, ikterus, pavoučkové névy apod.

Zásadní rozvahou u pacienta s elevací jaterních enzymů je rozhodnutí, zda se jedná o parenchymatózní (hepatocelulární) poškození nebo cholestatickou jaterní lézi. K parenchymatózní lézi patří elevace ALT a AST, pro cholestázu je typická elevace ALP (schéma 1). 10násobné zvýšení hodnot AST a ALT většinou odpovídá probíhající nekróze hepatocytů. Nižší hodnoty ALT již tak dobře s histologickým obrazem nekrózy nekoreluji. Výrazně vysoké hodnoty ALT (> 10násobek normy) jsou typické pro virové hepatitidy, polékové či toxické

poškození, ischemii, akutní manifestaci autoimunní hepatitidy nebo přechodnou akutní biliární obstrukci při průchodu konkrementu. Poměr AST/ALT je důležitý k posouzení etiologie jaterní léze – hodnoty AST vyšší než ALT jsou typické a téměř specifické pro alkoholové poškození. U čisté cholestázy je vždy nezbytné vyloučit mechanickou biliární obstrukci; až poté můžeme mluvit o intrahepatální cholestáze. Smíšená léze je nejčastěji způsobena polékovým poškozením (v literatuře se nyní uvádí jako DILI – Drug Induced Liver Injury). Jednoduchý základní postup v diferenciální diagnostice jaterní léze uvádí schéma 2 a schéma 3.

Schéma 2. Přístup k pacientovi s parenchymatózní jaterní lézí. Upraveno podle [4]

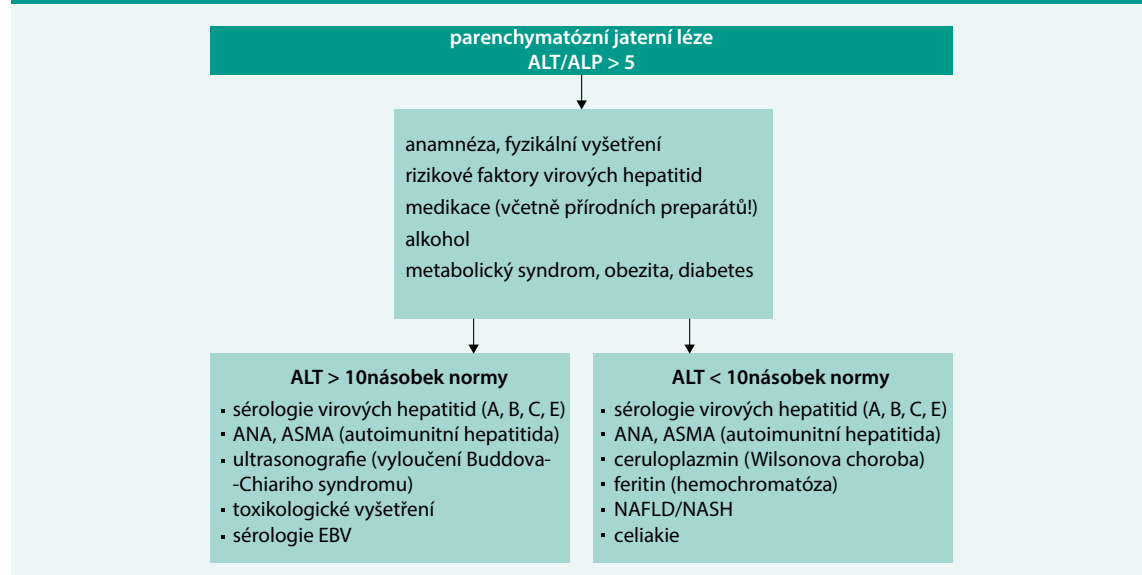
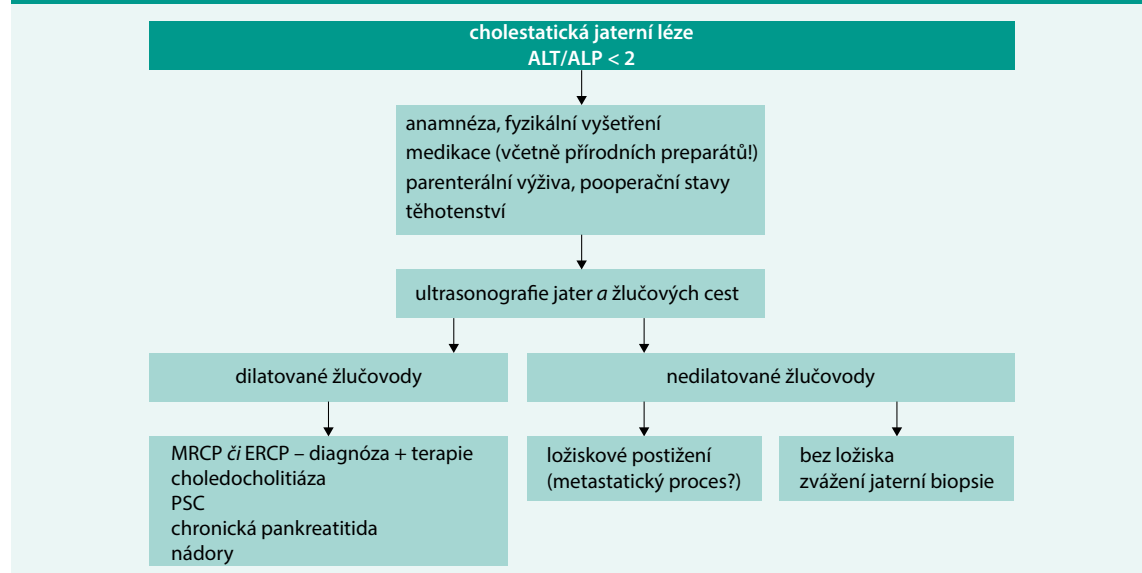


Schéma 3. Přístup k pacientovi s cholestatickou jaterní lézí. Upraveno podle [4]



Dalším zásadním rozhodnutím je určení, zda se jedná o akutní (a přechodné) zvýšení jaterních testů, či zda se jedná o chronické onemocnění. Přechodné (lehké) zvýšení jaterních testů může mít po různých inzultech v průběhu života téměř každý jedinec, naproti tomu chronická jaterní choroba znamená trvalou a dlouhodobou přítomnost vyvolávajícího faktoru, a tím riziko tvorby a ukládání vaziva (fibrotizace). Akutní jaterní léze se u naprosté většiny pacientů upraví do plné normy, chronická jaterní léze může vést k jaterní cirhóze.

Z pohledu chronických jaterních chorob je pokročilost jaterní fibrózy jednou z nejpodstatnějších informací týkající se prognózy. Dříve byly naše možnosti v hodnocení pokročilosti fibrózy velmi omezené pro nutnost jaterní biopsie; v poslední době se uplatňují neinvazivní postupy, které jaterní biopsii v této indikci téměř kompletně nahradily. Stejně tak byly velmi omezené léčebné možnosti; v dnešní době díky moderní léčbě i poznatkům o fibrogenezi můžeme u podstatné části pacientů uvažovat o regresi fibrózy (a do určité míry i cirhózy). Problematika jaterní fibrózy – možnosti její detekce a terapeutického ovlivnění u pacientů s chronickými jaterními chorobami jsou jedním z hlavních témat a výzev současné hepatologie, které jsme se snažili zohlednit ve výběru a zpracování článků do hepatologického čísla Vnitřního lékařství.

Vážení a milí čtenáři, za autorský kolektiv vám přeje příjemné chvíle strávené při čtení aktuálního čísla Vnitřního lékařství

Radan Brůha

Literatura

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58(3): 593–608. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>>.
2. Baumeister SE, Volzke H, Marschall P et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 85–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.024>>.
3. Kim HC, Nam CM, Jee SH et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328(7446): 983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38050.593634.63>>.
4. Weinstein WM, Hawkey C, Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier – Mosby: Philadelphia, USA 2005. ISBN-10: 0323035965. ISBN-13: 978–0323035965.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

✉ bruha@cesnet.cz

spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.int4.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 14. 4. 2019

Obsah | Content

úvodník | leader

Hepatologie – úvod do problematiky | Hepatology – introduction | R. Brůha 535

přehledné referáty | reviews

Neinvasivní diagnostika jaterních chorob – zobrazovací metody | Noninvasive diagnostics of liver diseases – imaging methods | K. Dvořák 539

Současný pohled na diagnostiku a léčbu hepatitidy B | Current view on hepatitis B diagnosis and therapy | P. Husa 546

Pangenotypové režimy léčby chronické hepatitidy C | Pangenotypic treatment regimens for chronic hepatitis C | P. Urbánek 553

Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E | Current knowledge of hepatitis E virus related disease | M. Mihalčin, P. Husa 564

Nealkoholové postižení jater při steatóze | Non-alcoholic liver involvement in steatosis | R. Brůha 571

Sérové markery v diagnostice nealkoholické steatohepatitidy | Serum markers in diagnostics of steatohepatitis | B. Nováková, R. Brůha 577

Rizikové faktory a surveillance hepatocelulárního karcinomu | Risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma | S. Fraňková, J. Šperl 583

Transplantace jater – vývoj indikací v poslední dekádě | Liver transplantation – changes in indications over last decade | P. Trunečka 588

z odborné literatury | from scholarly literature

Vladimír Tesař, Jan Vachek a kol. Moderní farmakoterapie v nefrologii. Racionální volba účinné a bezpečné medikace. Maxdorf: Praha 2018 | P. Žák 595

Alexandra Jirkovská. Léčba diabetu inzulinovou pumpou a monitorace glykémie. Maxdorf: Praha 2019 | P. Ježek, O. Nyč, J. Gregorová 596

Miloš Pešek M a kol. Pneumoonkologie v kazuistikách. Úspěchy a kontroverze v hrudní onkologii. Maxdorf: Praha 2018 | V. Hytych 597

errata et corrigenda

Slíva J. Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti. Vnitř Lek 2019; 65(7-8): 525 – oprava znění textu | redakce 597

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory

abbvie

Neinvazivní diagnostika jaterních chorob – zobrazovací metody

Karel Dvořák

Oddělení gastroenterologie a hepatologie Krajské nemocnice Liberec, a.s.

Souhrn

Zavedení a rozšíření elastografických metod zásadně změnilo klinickou hepatologickou praxi. Elastografické vyšetření je stále dostupnější a pole neinvazivní diagnostiky jaterních chorob se i nadále dynamicky rozvíjí. Objevují se nové technologie i indikace umožňující neinvazivní staging jaterních chorob v mnohem větším rozsahu. Oblasti elastografie jater v současnosti dominují metody založené na využití ultrazvuku – transientní elastografie (TE) a shear wave elastografie (SWE). Obě metody prokazatelně diagnostikují pokročilou jaterní fibrózu/cirhózu s vysokou spolehlivostí u nejčastějších chronických jaterních chorob. Předpokladem validního výsledku je technicky správně provedené vyšetření a jeho interpretace v klinickém kontextu. TE navíc umožňuje hodnocení portální hypertenze u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou. Novými metodami na poli neinvazivní diagnostiky jaterních chorob jsou na ultrazvuku založená kvantifikace jaterní steatózy, elastografie sleziny k hodnocení portální hypertenze a elastografie ložisek v játrech.

Klíčová slova: elastografie – jaterní cirhóza – jaterní choroby – neinvazivní diagnostika – portální hypertenze – ultrasonografie

Noninvasive diagnostics of liver diseases – imaging methods

Summary

Introduction and spread of elastographical methods have changed clinical practice in hepatology substantially. Elastography is becoming more available and the field of non-invasive diagnostics of liver diseases keeps growing dynamically. New technologies and applications are being developed allowing non-invasive staging of liver diseases to much broader extent. Ultrasound based methods like transient elastography (TE) and shear wave elastography (SWE) are dominating the field of liver elastography. Both methods are able to distinguish advanced liver fibrosis/cirrhosis with high accuracy and in patients with all most common chronic liver diseases. A technically well performed examination and its interpretation in a clinical context are prerequisites for a valid diagnosis. TE also enables assessment of presence/severity of portal hypertension in patients with compensated chronic advanced liver disease. There are new methods under development and validation like an ultrasound-based liver fat content quantification, assessment of portal hypertension using elastography of the spleen or the use of elastography in the diagnostics of focal liver lesions.

Key words: elastography – liver cirrhosis – liver diseases – non-invasive diagnostics – portal hypertension – ultrasound

Úvod

Pokročilost jaterní fibrózy představuje jeden z nejvýznamnějších prognostických ukazatelů u pacientů s chronickým jaterním onemocněním. Ovlivňuje nejen terapeutická rozhodnutí, ale časně rozpoznání pokročilé fibrózy/cirhózy umožňuje zařazení pacientů do screeningu portální hypertenze a hepatocelulárního karcinomu. Vznik a rozšíření elastografických metod sloužících k neinvazivnímu hodnocení jaterní fibrózy v posledních 10 letech změnilo klinickou hepatologickou praxi. Výrazně snížilo počet jaterních biopsií prováděných ke stagingu pacientů s chronickými jaterními chorobami a díky elastografii máme dnes poměrně přesnou představu

o pokročilosti jejich jaterního onemocnění u velké většiny našich pacientů. Pole neinvazivní diagnostiky v hepatologii se však stále dynamicky rozvíjí a přibývají další ultrasonografické metody a možnosti jejich využití. Elastografické vyšetření jater je také stále dostupnější, protože prakticky všechny moderní ultrazvukové přístroje mohou být vybaveny některou z elastografických technologií.

Elastografické metody

Elastografie obecně je založená na principu mechanické excitace tkáně a hodnocení její odpovědi. Dominantní metodou je v současnosti elastografie založená na ultrasonografickém měření rychlosti šíření tzv. střížných vln –

shear wave elastografie. Po mechanickém impulzu vznikají v jaterní tkáni střížné vlny a rychlost jejich propagace je měřena pomocí ultrazvukových vln. Fibrotická tkáň se liší od zdravé tkáně vyšší tuhostí, a tím také vyšší rychlostí šíření střížkových vln. Měření jsou prováděna v pravém jaterním laloku interkostálně.

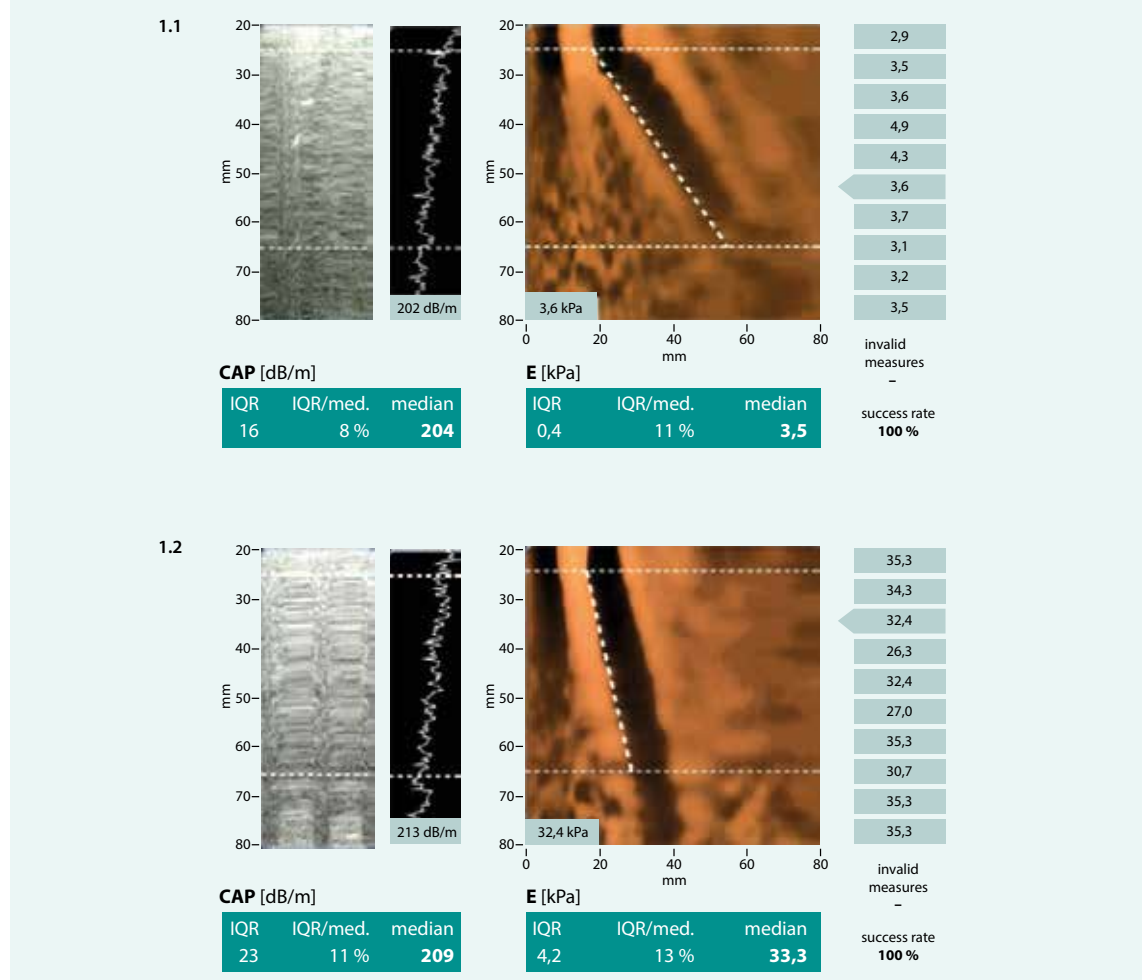
Další na ultrazvuku založenou metodou je **strain elastografie**. Mechanický impuls zde může být vyvolán pohybem sondy, srdeční činností nebo dýchacími pohyby, a elasticita tkáně je hodnocena ve vztahu k ostatním strukturám. Nejedná se tedy o metodu dynamickou, ale kvazistatickou. Další elastografickou metodou je **MR elastografie**. Střížné vlny indukované nízkofrekvenčním mechanickým generátorem (aktivní prvek) a přenášené sondou přiloženou na pacienta (pasivní prvek) jsou hodnoceny speciálními na pohyb citlivými fázově-contrastními metodami. Výsledkem vyšetření je elastogram celých jater. Metoda není v České republice dostupná, přestože kromě speciálního generátoru vibrací nevyžaduje složité softwa-

rové ani hardwarové vybavení a pořízení obrazu je oproti standardním MR vyšetřením velice krátké – trvá do 30 s [1].

Transientní elastografie

Transientní elastografie (TE), na které je založen přístroj FibroScan firmy Echosens, užívá k excitaci jaterní tkáně sondou vytvářené vibrace o nízké frekvenci (50 Hz) a vysoké amplitudě. Po mechanickém impulzu sonda vysílá a zpětně detekuje pulzní echa sledující propagaci střížkových vln jaterním parenchymem a měří jejich průměrnou rychlost. Hodnocena je cylindrická oblast šíře 10 mm, délky 40 mm. Měření jsou prováděna v pravém jaterním laloku z mezižebních prostorů, subkostální měření nejsou validní. Výsledkem je hodnota udávaná v kPa (2,5–75 kPa), **obr. 1**. Cut-off hodnoty pro významnou fibrózu (> F2) nebo jaterní cirhózu (F4) se liší podle etiologie jaterního onemocnění, v klinické praxi odpovídají hodnoty > 7 kPa významné fibrózy (F2–3) a > 11–14 kPa jaterní cirhózy [2] (**obr. 2, tab. 1**).

Obr. 1. Měření přístrojem FibroScan: 1.1 – normální játra 1.2 – cirhotická játra. Výsledkem měření je hodnota tuhosti jaterní tkáně E udávaná v kPa a hodnota CAP v dB/m spolu s parametry kvality měření. Upraveno podle [3]



Shear wave elastografie

Kromě transientní elastografie přístroje FibroScan používají všechny elastografické moduly implementované do ultrazvukových přístrojů systém založený na technice ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). Mechanický impuls je v nich generován pomocí série ultrazvukových pulzů generujících rázovou vlnu, která vede k deformaci tkáně (řádově o jednotky μm). Následně je stejně jako při TE hodnocena rychlost generovaných střihových vln. Tuhost tkáně pak může být hodnocena buď v jednom bodě (point-shear wave elastografie – pSWE), **obr. 3**, nebo ve větší oblasti uvnitř vzorkovacího okénka jako u 2D-SWE (**obr. 4**) [4]. Výsledkem je buď průměrná hodnota rychlosti šíření střihových vln udávaná v m/s, nebo výpočtem Youngova modulu pružnosti hodnota udávaná v kPa. Každý výrobce si vyvinul vlastní software pro pSWE nebo 2D-SWE elastografii, všechny jsou ale založené na technice ARFI a hodnocení rychlosti šíření střihových vln.

Obecné zásady elastografického měření

Aby jakékoli elastografické měření mělo co nejvyšší výpovědní hodnotu, je potřeba, aby bylo indikováno, prováděno a interpretováno správně. Elastografie představuje neinvazivní diagnostický nástroj k hodnocení jaterní fibrózy a má být interpretována spolu s celým diagnostickým procesem příčiny jaterního onemocnění, klinického stavu a komorbidit konkrétního pacienta. I nadále platí, že anamnéza, fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření následované ultrasonografickým vyšetřením břicha musí předcházet vlastní elastografii [7]. Tuhost jaterní tkáně totiž nezávisí pouze na jaterní fibróze. Existuje řada faktorů, které vedou ke zvýšení naměřené tuhosti, a tím k potenciálnímu nadhodnocení stadia pokročilosti jaterní choroby (**tab. 2**). Těchto faktorů by si měli být vědomi nejen lékaři provádějící vyšetření, ale také indikující lékaři.

Navíc se tuhost jater u různých jaterních onemocnění v jednotlivých stádiích pokročilosti významně liší (**obr. 2**).

Samotné vyšetření by mělo být prováděno u pacienta ležícího na zádech s elevací pravé horní končetiny, což vede k rozšíření mezižebří. Pacient by měl před vyšetřením lačnit minimálně 4 hod, měří se 1,5–2 cm pod jaterním pouzdem ideálně v hloubce 4–4,5 cm. Provedeno má být minimálně 10 měření a vypočítán jejich medián. Postprandiální vyšetření vede díky většímu prokrvení jater k vyšší tuhosti jaterní tkáně, normální tuhost jater postprandiálně tedy také vylučuje přítomnost jaterní fibrózy. Jako parametr kvality měření je doporučován poměr IQR (interkvartilový rozptyl naměřených hodnot/InterQuartile Range) k jejich mediánu. Pro měření v kPa by neměl přesahovat 0,30, pro měření v m/s 0,15 [2].

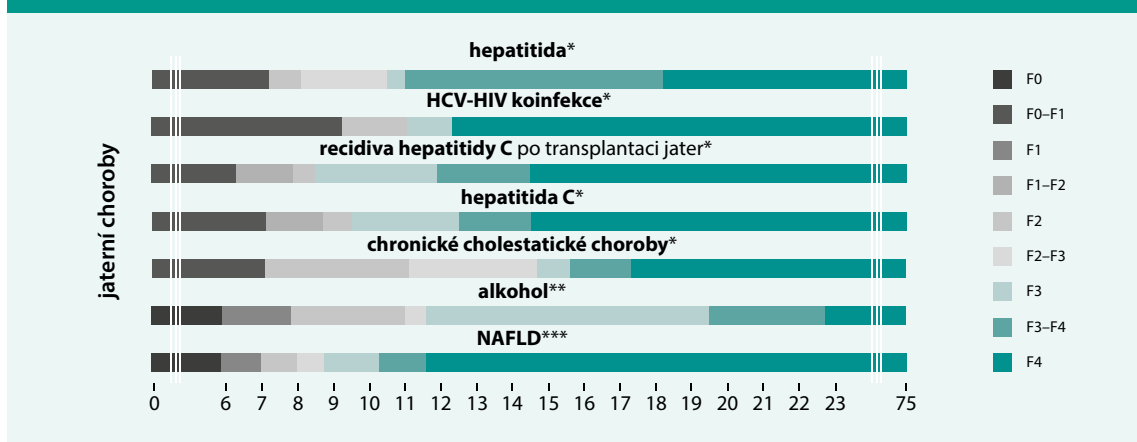
Klinické využití elastografie

Hlavním cílem elastografického vyšetření u všech chronických jaterních onemocnění je potvrzení/vyloučení přítomnosti jaterní cirhózy. Časná diagnostika jaterní cirhózy umožňuje zahájení screeningu portální hypertenze a hepatocelulárního karcinomu [8]. Toto v dnešní době umož-

Tab. 1. Cut-off hodnoty pro jednotlivé stupně pokročilosti jaterní fibrózy.
Upraveno podle [5,6]

stadium dle METAVIR	pSWE [m/s] senzitivita/specifita	2D-SWE [kPa] senzitivita/specifita
F $\geq$ 2	1,34 79%/85%	7,8 77%/83%
F $\geq$ 3	1,55 86%/86%	8,0 92%/76%
F4	1,80 92%/86%	11,5 81%/61%

Obr. 2. Korelace naměřených hodnot tuhosti jaterní tkáně [kPa] přístrojem FibroScan a histologického stupně pokročilosti jaterní fibrózy u jednotlivých jaterních chorob. Upraveno podle (zdroj: Echosens)



*podle skóre METAVIR: transientní elastografie (Fibroscan) [27]

**podle skóre Brunt [28,29]

***podle skóre Brunt [27,30]

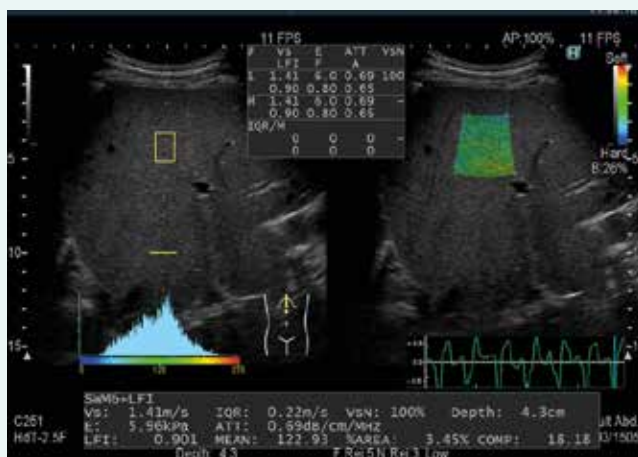
ňují jak TE, tak SWE metody u pacientů s chronickými infekcemi viry hepatitidy B a C, NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/nealkoholové poškození jater při steatóze) i u poškození jater alkoholem [2]. Všechny elastografické metody obecně jaterní cirhózu lépe potvrzují, než vylučují [7]. Recentní guidelines zatím konstatují nedostatečné množství důkazů ohledně užití elastografických metod u autoimunitní hepatitidy, cholestatických a geneticky podmíněných jaterních onemocnění [2].

Na rozdíl od potvrzení a vyloučení jaterní cirhózy nebo vyloučení přítomnosti jakékoli fibrózy nemá přesné rozlišení jednotlivých stupňů jaterní fibrózy (tak jak je definováno např. histologickou klasifikací METAVIR) zásadnější klinický význam. V podstatě to není ani dobře možné, protože existuje řada zkreslujících faktorů a překryvů mezi jednotlivými stupni fibrózy a rozdíl v rychlosti šíření střížných vln mezi normálními a cirhotickými játry je pouze 0,5 m/s (3 kPa).

U pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou (kompenzovaným pokročilým chronickým jaterním onemocněním) koreluje tuhost jaterní tkáně s portální hypertenzí. Tato korelace je nejtěsnější do hodnoty HVPG 10–12 mm Hg. Nad tuto hodnotu je závažnost portální hypertenze částečně závislá také na funkční složce – zvýšeném portosystémovém průtoku způsobeném splanchnickou vazodilací, hyperdynamickou cirkulací a portosystémovými kolaterálami [9]. Měření tuhosti jaterní tkáně umožňuje rozlišit pacienty s a bez klinicky signifikantní portální hypertenze (HVPG $\geq$ 10 mm Hg).

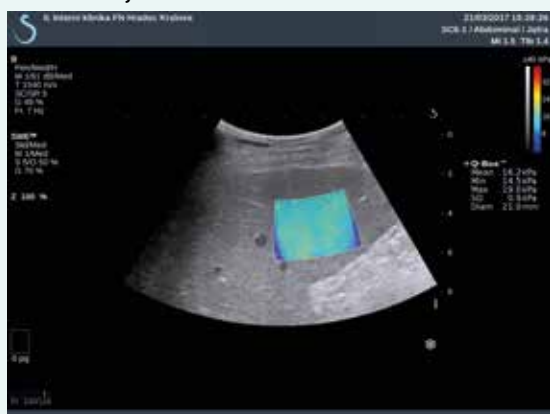
Většina prací na tomto poli pracuje s TE. Hodnoty $\geq$ 20–25 kPa jsou vysoce specifické pro klinicky signifikantní portální hypertenzi u pacientů s jaterní cirhózou neléčené virové nebo etylické etiologie. Vysoké hodnoty tuhosti jater jsou také významně spojeny s přítomností a velikostí jícnových varixů [9]. Podle doporučení Baveno VI (2015) je u pacientů s tuhostí jater

Obr. 3. Kombinace pSWE, strain elastografie a ATT v jednom měření (přístroj Arietta 850, Hitachi-Aloka)



Obr. 4. 2D-SWE (přístroj Aixplorer, Supersonic Imagine). Obrázky laskavě poskytl MUDr. Tomáš Fejfar, Ph.D., II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

4.1 – normální játra



4.2 – jaterní cirhóza



< 20 kPa (měřenou TE) a s trombocyty > $150 \times 10^9/l$ velmi malá pravděpodobnost přítomnosti varixů vyžadujících léčbu (velkých varixů/varixů s červenými znameními) [10]. Tato kritéria jsou celkem konzervativní a umožňují neprovést screeningovou horní endoskopii u 15–30 % pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou. V roce 2017 navržená rozšířená kritéria (< 25 kPa, trombocyty > $110 \times 10^9/l$) by podle jedné multicentrické práce (celkem 925 pacientů) ušetřila 40 % vs 21 % horních endoskopií s rizikem nediagnostikovat 1,6 % (95% CI, 0,7 %–3,5 %) varixů vyžadujících léčbu u pacientů splňujících tato kritéria a 0,6 % (95% CI, 0,3 %–1,4 %) celkově [11]. Vzhledem k omezenému množství dat využívajících pSWE/2D-SWE nejsou pro tyto metody dosud publikována žádná doporučení ohledně možností neinvazivní diagnostiky portální hypertenze a jejích komplikací (tab. 3).

Nově přicházející ultrazvukové elastografické metody k hodnocení chronických jaterních chorob

K již zavedeným elastografickým metodám (TE, pSWE, 2D-SWE) přibývají v současnosti technologie nové, které posouvají možnosti elastografie za hranice prostého hodnocení tuhosti jaterní tkáně. Rozšiřují se také indikace a použití metod současných. Cílem je hodnocení dalších vlastností jaterního parenchymu s možností dosáhnout lepší charakterizace postižení a pokročilosti jaterní choroby.

Ultrazvukové hodnocení steatózy

Steatóza je difuzní proces ukládání tuku v jaterní tkáni, i když někdy může být patrná i jeho nerovnoměrná distribuce (fokální ztukovatění/neztukovatění). Již před lety byly popsány metody semikvantitativního hodnocení steatózy [12,13], které ale výrazněji nepronikly do běžné klinické praxe. V současnosti jsou uváděny nové metody kvantitativního hodnocení steatózy v játrech.

Acoustic Structure Quantification

Acoustic Structure Quantification (ASQ) je systém založený na tom, že tukové kapičky v játrech představují malá ultrazvuková rozhraní, která se liší od normální jaterní tkáně rozložením amplitud ultrazvukových ech. Na základě statistického modelování je možné vypočítat rozdíl mezi teoretickou a reálnou distribucí těchto amplitud [14]. Získaná hodnota (focal disturbance ratio)

Tab. 2. Faktory vedoucí k vyšší tuhosti jaterní tkáně.
Upraveno podle [7]

zánětlivá aktivita v játrech (obvykle patrná zvýšením jaterních transamináz)
obstrukce žlučových cest
kongesce v játrech (pravostranná kardiální insuficience)
amyloidóza jater
infiltrace lymfomem
extramedulární hemopoéza

silně lineárně korelovala s frakcí tuku v játrech měřenou pomocí 1H MR spektroskopie u skupiny 40 potenciálních zdravých živých dárců jaterních štěpů a kontrol (s rozlišovací schopností pro steatózu ≥ 10 % s AUROC 0,96) [15]. Tato metoda je zatím ve stadiu klinického hodnocení.

Controlled Attenuation Parameter

Controlled Attenuation Parameter (CAP) je další technologií neinvazivní kvantifikace jaterní steatózy. Hodnotí ji podle stupně dorzálního oslabení – atenuace – akustického signálu. Výsledek je udáván jako atenuace akustické energie v dB/m. CAP software je implementován do přístroje FibroScan a měření probíhá současně s měřením tuhosti jaterní tkáně (obr. 1). Obdobou je ATT (Attenuation Measurement Function), který začíná do svých přístrojů implementovat firma Hitachi-Aloka (obr. 3).

Metaanalýza 9 studií (celkem 1171 biopťovaných pacientů s chronickým jaterním onemocněním) potvrdila korelaci hodnoty CAP s množstvím tuku v játrech hodnoceným jaterní biopsií. Cut-off hodnoty pro jednotlivé stupně steatózy (S1–S3) nejsou dosud jasně dané, překrývání mezi jednotlivými stupni steatózy je totiž výrazné a užité cut-off hodnoty se mezi jednotlivými publikacemi liší. Většina studií udává, že hodnoty > 215 dB/m mají pro steatózu $\geq S1$ senzitivitu > 90 %. CAP hodnoty u pokročilejší steatózy $\geq S2$ byly téměř vždy > 250 dB/m a hodnoty > 280–300 dB/m byly naměřeny u těžké steatózy (S3). Hodnoty CAP nejsou ovlivněny přítomností jaterní fibrózy/cirhózy ani zvýšenou aktivitou aminotransferáz [16].

Studie užívající TE a CAP při screeningu NAFLD u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (1 918 pacientů, Hongkong) prokázala zvýšení CAP u 72,8 % a zvýšení tuhosti jaterní tkáně u 17,7 % pacientů. To by mohlo podporovat screeningové využití přístroje FibroScan s CAP technologií u rizikových skupin pacientů k potvrzení/vyloučení steatózy a jaterní fibrózy [17]. Další práce [18] ukázala, že přítomnost NAFLD definovaná pomocí CAP korelovala s kardiovaskulárním rizikem u pacientů s transplantovanou ledvinou a dialyzovaných [19].

Hodnocení portální hypertenze na základě elastografického měření tuhosti sleziny

Tuhost sleziny představuje další parametr, který je v současnosti intenzivně hodnocen. Vychází z toho, že splenomegalie a kongesce sleziny je při jaterní cirhóze důsledkem portální hypertenze, a tak by tuhost sleziny mohla lépe odrážet portální tlak než tuhost jater. Dosud byly

Tab. 3. Neinvazivní kritéria vylučující přítomnost jícnových varixů vyžadujících léčbu

	Baveno VI	rozšířená Baveno VI
tuhost jaterní tkáně (TE)	< 20 kPa	< 25 kPa
počet trombocytů	> 150×10^9	> 110×10^9

publikovány 4 studie s TE, 3 s pSWE (obr. 5) a 2 studie s 2D-SWE v posledních 4 letech a 1 metaanalýza [20]. Měření tuhosti sleziny pomocí TE a 2D-SWE bylo proveditelné u asi 70 % pacientů, pomocí pSWE u většiny pacientů. Technickou limitací je horní limit měřitelné tuhosti elastografických přístrojů (75 kPa u přístroje FibroScan; různý u přístrojů založených na ARFI), slezina je totiž i za normálních okolností přibližně dvojnásobně tužší než játra. Druhou limitací TE při měření tuhosti sleziny představuje potřeba předcházejícího ultrasonografického zaměření. Obě tyto limitace má překonat již představený přístroj FibroScan 630 Expert, který je vybaven dedikovaným modulem k hodnocení tuhosti sleziny včetně sonografické sondy k jejímu zaměření. Tuhost sleziny je také vyšší u pacientů s necirhotickou portální hypertenzí (mají tuhost jaterní tkáně normální nebo jen lehce zvýšenou) [9]. Pacienti s pravostranným srdečním selháním mají naopak vyšší tuhost jater a normální tuhost sleziny.

Podle dostupných prací koreluje tuhost sleziny s HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient – rozdíl tlaku v zaklíněné a volné jaterní žíle) o něco lépe než tuhost jater a zlepšuje predikci přítomnosti jícnových varixů [21]. U skupiny pacientů s jaterní cirhózou na podkladě chronické HCV infekce predikovala tuhost sleziny první klinickou dekompenzací lépe než tuhost jater [21]. U malých skupin pacientů byl popisován pokles tuhosti sleziny po TIPS [22,23] nebo po transplantaci jater [24]. Tuhost sleziny na rozdíl od tuhosti jater neklesala u pacientů po léčbě HCV infekce přímo působícími antiviroty [25].

Elastografie v hodnocení jaterních ložisek

Neinvazivní hodnocení jaterních ložisek pomocí ultrazukové elastografie je další problematikou, která je v současnosti studována. Rozlišení ložisek s obdobným sonografickým obrazem na základě jejich rozdílné tu-

hosti se nabízí jako atraktivní možnost rozšíření neinvazivních diagnostických nástrojů. Existuje ovšem široký překryv v tuhosti benigních a maligních ložisek, který jejich určení komplikuje. Navíc ne všechna ložiska jsou dostupná ultrasonografickému a zejména elastografickému vyšetření. Metaanalýza 8 studií užívajících pSWE (490 pacientů, 590 ložisek, 362 maligních/228 benigních) udává celkovou senzitivitu 0,86 (95% CI 0,74–0,93) a specifitu 0,89 (95% CI 0,81–0,94) k odlišení benigního a maligního ložiska [26]. Hlavní limitací jsou odlišné cut-off hodnoty v jednotlivých studiích (rozmezí 1,5–2,7 m/s) a celkem vysoká míra falešně negativních výsledků u této skupiny pacientů s a priori vysokou mírou pravděpodobnosti výskytu maligního ložiska. Z benigních ložisek je nejtužší fokální nodulární hyperplazie, z maligních ložisek v játrech má nejvyšší tuhost cholangiocelulární karcinom (30krát vyšší ve srovnání s normální jaterní tkání). Je potřeba zdůraznit, že k hodnocení jaterních ložisek (nejen pomocí elastografie) je potřeba znát anamnestické údaje a klinický kontext konkrétního pacienta a že jakákoli diagnostická/zobrazovací metoda (včetně elastografie) představuje pouze dílek mozaiky celého diagnostického procesu.

Vývoj elastografie v budoucnosti

Současné technologie umožňují hodnocení tuhosti tkání pouze dvojrozměrně. Trojrozměrné (eventuálně čtyřrozměrné – při zahrnutí času) hodnocení je nyní zkoumáno na počítačových modelech a dá se předpokládat, že vývoj půjde také tímto směrem. Další limitací současných technologií představuje pomíjení a simplifikace některých vlastností hodnocených tkání jako jsou viskoelastická, poroelastická nebo anizotropie. Technologie jako shear wave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV), vibro-elastografie (VE), time harmonic elastography (THE, 2D-THE) jsou právě vyvíjeny a zaváděny do experimentální praxe [4].

Doporučené postupy pro elastografické vyšetření jater jsou v aktualizované podobě z roku 2017 k dispozici na webových stránkách Evropské federace společností pro ultrasonografii v medicíně a biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology <www.efsumb.org>).

Podpořeno grantem KNL VR 170307

Literatura

1. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015; 276(3): 845–861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150619>>.
2. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44(12): 2419–2440. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>>.
3. Jeong WK, Lim HK, Lee HK et al. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography* 2014; 33(3): 149–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14366/ulg.14003>>.

Obr. 5. pSWE sleziny (přístroj Acuson S 2000, Siemens). Obrázek laskavě poskytl MUDr. Václav Šmíd, IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze



4. Berzigotti A, Ferraioli G, Bota S et al. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: The game has just begun. *Dig Liver Dis* 2018; 50(2): 107–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.019>>.
5. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19(2): e212–e219. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x>>.
6. Sporea I, Bota S, Gradinaru-Tascu O et al. Which are the cut-off values of 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) liver stiffness measurements predicting different stages of liver fibrosis, considering Transient Elastography (TE) as the reference method? *Eur J Radiol* 2014; 83(3): e118–e122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.12.011>>.
7. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017; 38(4): e48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/a-0641-0076>>.
8. [European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado]. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63(1): 237–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>>.
9. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017; 67(2): 399–411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.003>>.
10. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3): 743–752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>>.
11. Augustin S, Pons M, Maurice JB et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66(6): 1980–1988. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29363>>.
12. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ et al. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 1984; 3(1): 9–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7863/jum.1984.3.1.9>>.
13. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12): 2708–2715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x>>.
14. Kuroda H, Kakisaka K, Kamiyama N et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J Gastroenterol* 2012; 18(29): 3889–3895. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i29.3889>>.
15. Son JY, Lee JY, Yi NJ et al. Hepatic Steatosis: Assessment with Acoustic Structure Quantification of US Imaging. *Radiology* 2016; 278(1): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015141779>>.
16. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60(5): 1026–1031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018>>.
17. Kwok R, Choi KC, Wong GL et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65(8): 1359–1368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309265>>.
18. Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(4): 308–314. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000355808>>.
19. Orlie L, Mikolasevic I, Lukenda V et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)—is it a new marker of hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin in patients that are on chronic hemodialysis? *Med Hypotheses* 2014; 83(6): 798–801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.10.012>>.
20. Singh S, Eaton JE, Murad MH et al. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(6): 935–945. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.013>>.
21. Colecchia A, Colli A, Casazza G et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* 2014; 60(6): 1158–1164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.024>>.
22. Novelli PM, Cho K, Rubin JM. Sonographic Assessment of Spleen Stiffness Before and After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement With or Without Concurrent Embolization of Portal Systemic Collateral Veins in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension. *J Ultrasound Med* 2015; 34(3): 443–449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7863/ultra.34.3.443>>.
23. Ran HT, Ye XP, Zheng YY et al. Spleen Stiffness and Splenoportal Venous Flow. *J Ultrasound Med* 2013; 32(2): 221–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2013.32.2.221>>.
24. Chin JL, Chan G, Ryan JD et al. Spleen stiffness can non-invasively assess resolution of portal hypertension after liver transplantation. *Liver Int* 2015; 35(2): 518–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.12647>>.
25. Verlinden W, Francque S, Michielsens P et al. Successful antiviral treatment of chronic hepatitis C leads to a rapid decline of liver stiffness without an early effect on spleen stiffness. *Hepatology* 2016; 64(5): 1809–1810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28610>>.
26. Ying L, Lin X, Xie ZL et al. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22(12): 2798–2805. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2540-0>>.
27. de Lédinghen V, Vergniol V. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Bio* 2008; 32(6 Suppl 1): 58–67. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73994-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73994-0)>.
28. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2009; 49(6): 1062–1068. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.011>>.
29. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10): 1188–1198. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03831.x>>.
30. Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2): 454–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23312>>.

prim. MUDr. Karel Dvořák, Ph.D.

✉ karel.dvorak@nemlib.cz

Oddělení gastroenterologie a hepatologie Krajské nemocnice Liberec, a.s.

www.nemlib.cz

Doručeno do redakce 1. 11. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

Současný pohled na diagnostiku a léčbu hepatitidy B

Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Infekce virem hepatitidy B (HBV) představuje stále celosvětově zdravotní problém s epidemiologií měnící se v závislosti na řadě faktorů, především na vakcinační politice a migraci. Chronická infekce HBV je označení pro infekci trvající déle než 6 měsíců. Jedná se o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Všechny osoby chronicky infikované HBV jsou ve zvýšeném riziku progresu do jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Dlouhodobé podávání účinných nukleosidových nebo nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence (tenofovir, entekavir) představuje v současnosti nejúčinnější léčbu chronické hepatitidy B. U pacientů s mírně až středně pokročilou lze použít k léčbě i pegylovaný interferon α .

Klíčová slova: chronická hepatitida B – entekavir – pegylovaný interferon α – tenofovir

Current view on hepatitis B diagnosis and therapy

Summary

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem with changing epidemiology due to several factors predominantly vaccination policy and migration. Chronic hepatitis B means the duration of HBV infection for more than 6 months. It is a dynamic process reflecting the interaction between HBV replication and the host immune response and not all patients with chronic HBV infection have chronic hepatitis B. All patients with chronic HBV infection are in increased risk of progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The long-term administration of potent nucleos(t)ide analogue with high barrier of resistance (tenofovir, entecavir) represents the treatment of choice. Pegylated interferon- α can also be considered in mild to moderate chronic hepatitis B patients.

Key words: chronic hepatitis B – entecavir – pegylated interferon- α – tenofovir

Úvod

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno virem hepatitidy B (HBV) 240 milionů lidí [1]. Regionálně jsou velmi velké rozdíly v prevalenci infekce HBV – Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních celostátních sérologických přehledů z roku 2001 bylo 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV [2]. Recentnější výsledky z celé České republiky nejsou k dispozici. V roce 2013 byla pro-

vedena obdobná studie jen ve 2 krajích České republiky a zjištěná prevalence byla jen 0,064 % [3]. V posledních letech je u nás hlášeno méně než 100 případů akutní hepatitidy B ročně, výkyvy jsou jen minimální a lze pozorovat trvalý trend k poklesu případů tohoto závažného onemocnění (tab. 1) [4]. Je to důsledek dlouhodobé vakcinace významné části naší populace proti HBV. V důsledku migrace obyvatelstva však může dojít v České republice k nárůstu výskytu infekce HBV podobě, jako je

Tab. 1. Virové hepatitidy v České republice 2008–2017. Upraveno podle [4]

typ VH	ROKY									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
VHA	1648	1104	862	264	284	348	673	723	930	772
VHB	306	247	244	192	154	133	105	90	73	85
VHC	974	836	709	812	794	873	867	945	1103	992
VHE	65	99	72	163	258	218	299	409	339	344

VH – virová hepatitida

tomu podle oficiálních hlášení v jiných evropských státech, především v Německu a v Itálii. V České republice se infekce HBV nejčastěji přenáší sexuálním stykem.

Do chronického stadia přejde méně než 5 % akutních hepatitid B u dospělých imunokompetentních pacientů. Imunokompromitovaní nemocní (pacienti v pravidelném dialyzačním programu, pacienti podstupující protinádorovou nebo imunosupresivní léčbu, pacienti koinfikovaní virem lidského imunodeficitu – HIV) mají sníženou schopnost dosáhnout imunitní kontroly infekce HBV, a proto u nich přechází infekce HBV do chronicity ve více než 50 % případů. Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90 %, při infikování dětí mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25–50%. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice naprosto výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg (povrchového antigenu HBV, který se často označuje jako australský antigen) a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek. Navíc od roku 2001 je v naší republice prováděna plošná vakcinace dětí proti HBV – nyní od 9. týdne věku a 12letých dětí, pokud nebyly očkovány již v kojeneckém věku proti HBV.

Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázáný je i příčinný vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primárním karcinomem jater. Akutní jaterní selhání, jaterní cirhóza nebo HCC vyvolané infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace pro provedení transplantace jater. V celosvětovém měřítku vzrostl počet úmrtí na dekompenzovanou jaterní cirhózu a HCC v souvislosti s chronickou infekcí mezi roky 1990 a 2013 o 33 %, v roce 2013 odhadem ze-

mřelo na tato onemocnění více než 686 000 osob. Tato konečná stadia infekce HBV reprezentují indikaci pro 5–10 % transplantací jater.

V současnosti dostupné terapeutické možnosti mají jak krátkodobý, tak dlouhodobý přínos. Léčba jednoznačně zvyšuje kvalitu života a je „cost effective“, tj. při splnění indikačních kritérií a při použití standardních postupů je terapie levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy [1,5,6].

Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Infekce HBV je spojena s velmi heterogenním spektrem jaterních onemocnění.

Akutní hepatitida B

Jedná se o převážně benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním uzdravením, v 0,1–1 % případů probíhá onemocnění fulminantně s vysokou mortalitou.

Chronická infekce HBV

Tento termín se užívá jako označení infekce trvající déle než 6 měsíců. Jedná se o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Přirozený vývoj chronické infekce HBV se schematicky dělí do 5 fází, a to podle přítomnosti HBeAg („e“ antigenu HBV), výše HBV DNA (nukleové kyseliny HBV), aktivity ALT (alaninaminotransferázy) a eventuálně i přítomnosti, či nepřítomnosti jaterního zánětu (schéma). Současná nomenklatura je založena na popisu 2 základních charakteristik chronicity – infekce vs hepatitida.

Schéma. Přirozený vývoj a diagnostika chronické infekce HBV. Upraveno podle [1]

	HBV		JATERNÍ ONEMOCNĚNÍ	
	- HBsAg - HBeAg - HBV DNA		- biochemické parametry: ALT - ukazatele fibrózy: neinvazivní markery fibrózy (elastografie nebo biomarkery), jaterní biopsie (ve vybraných případech)	
	HBeAg pozitivní		HBeAg negativní	
	chronická infekce	chronická hepatitida	chronická infekce	chronická hepatitida
hladina HBsAg	vysoká	vysoká/střední	nízká	střední
HBeAg	pozitivní	pozitivní	negativní	negativní
HBV DNA	> 10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ –10 ⁷ IU/ml	< 2 000 IU/ml*	> 2 000 IU/ml
aktivita ALT	normální	zvýšená	normální	zvýšená**
jaterní onemocnění	žádná/minimální	střední/závažná	žádná	střední/závažná
stará terminologie	imunotolerantní fáze	imunoreaktivní fáze HBeAg pozitivní	inaktivní nosičství	HBeAg negativní chronická hepatitida

*HBV DNA 2 000–2 000 IU/ml u některých pacientů bez známek hepatitidy

**trvale nebo intermitentně

Fáze 1 – HBeAg pozitivní chronická HBV infekce

Fáze 1 – HBeAg pozitivní chronická HBV infekce (dříve označovaná jako imunotolerantní fáze) je časným stadiem infekce HBV. Je častá zejména u nemocných infikovaných vertikálně od matky, u kterých bývá protrahovaná (většinou 20–30 let). Pacienti v této fázi jsou charakterizováni pozitivitou HBeAg, vysokou úrovní replikace HBV, jejímž odrazem je vysoká koncentrace HBV DNA v plazmě, normální nebo nízkou aktivitou ALT, mírnou nebo žádnou zánětlivě-nekrotickou aktivitou a žádnou nebo pomalou progresí jaterní fibrózy. Již v této časně fázi infekce HBV jsou přítomny známky svědčící pro probíhající hepatokarcinogenezi. Během tohoto období je pravděpodobnost vzniku HBeAg/anti-HBe sérokonverze velmi nízká. Vzhledem k vysoké viremii jsou pacienti vysoce kontagiózní a představují největší riziko pro šíření infekce HBV.

Fáze 2 – HBeAg pozitivní chronická hepatitida B

Fáze 2 – HBeAg pozitivní chronická hepatitida B (dříve imunoreaktivní HBeAg pozitivní fáze) se zpravidla vyvine po několika letech trvání fáze 1. Je častější a/nebo rychleji vzniká při infekcích akvizovaných v dospělosti. Jde o HBeAg pozitivní pacienty s vysokou viremii a zvýšenou aktivitou ALT. V játrech jsou prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny a akcelerovaná progresse fibrózy. Výsledek této fáze je variabilní. Většina pacientů dosáhne sérokonverze HBeAg/anti-HBe a suprese HBV DNA a přejde do fáze HBeAg negativní infekce. U ostatních pacientů nedojde ke kontrole HBV a vyvine se HBeAg negativní chronická hepatitida B, která může trvat mnoho let.

Fáze 3 – HBeAg negativní chronická infekce HBV

Fáze 3 – HBeAg negativní chronická infekce HBV byla dříve označovaná jako inaktivní nosičství HBV. HBsAg pozitivní, HBeAg negativní, anti-HBe pozitivní pacienti s velmi nízkou (< 2 000 IU/ml) nebo nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v séru a s normální aktivitou ALT. Pacienti ve fázi 3 mají nízké riziko vzniku jaterní cirhózy nebo HCC. Na druhé straně možnost progresse do chronické hepatitidy B, obvykle HBeAg negativní, stále existuje. Ke ztrátě HBsAg a/nebo sérokonverzi HBsAg/anti-HBs dochází spontánně u 1–3 % případů ročně.

Fáze 4 – HBeAg negativní chronická hepatitida B

Tato fáze může následovat po HBeAg/anti-HBe sérokonverzi, ke které došlo během fáze 2. Jedná se o HBsAg pozitivní, HBeAg negativní, obvykle anti-HBe pozitivní pacienty, s perzistující nebo fluktuující střední až vysokou hladinou HBV DNA v séru a přechodně nebo trvale zvýšenou aktivitou ALT. V jaterní histologii jsou prokazatelné zánětlivě-nekrotické změny a fibróza. Tato fáze je spojena s nízkou pravděpodobností vzniku spontánní remise nemoci.

Fáze 5 – HBsAg negativní fáze

Tato fáze byla dříve také označovaná jako okultní infekce HBV. Po ztrátě HBsAg může replikace HBV na nízké

úrovni přetrvávat. HBsAg je negativní, celkové anti-HBc (proti dřevému – core – antigenu) protilátky jsou pozitivní, anti-HBs (proti HBsAg) protilátky mohou být detekovatelné, ale také nemusí. Pacienti v této fázi mají normální aktivitu ALT, obvykle, ale ne vždy, nedetekovatelnou HBV DNA v séru. I u nich však lze většinou prokázat HBV DNA v jaterní tkáni (ve formě cccDNA – covalently closed circular DNA). Ztráta HBsAg je spojena se snížením rizika vzniku jaterní cirhózy, její dekompenzace, vývoje HCC a delším přežíváním. Pokud dojde ke vzniku cirhózy ještě před ztrátou HBsAg, pacient zůstává v riziku HCC a je nutná celoživotní surveillance HCC. Imunosuprese může vést k reaktivaci infekce HBV [1,5,6].

Iničiální vyšetření pacienta s chronickou infekcí HBV

Vstupní vyšetření pacienta s nově diagnostikovanou chronickou infekcí HBV musí zahrnovat kompletní anamnézu, fyzikální vyšetření, stanovení aktivity a pokročilosti jaterního onemocnění a markerů infekce HBV:

- **Posouzení závažnosti jaterního poškození** je zásadní pro správnou indikaci léčby a surveillance HCC. Základem je vyšetření fyzikální, biochemické (ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – γ -glutamyltranspeptidáza, ALP – alkalická fosfatáza, bilirubin, sérový albumin) a hematologické (krevní obraz a protrombinový čas). U všech pacientů je doporučeno provedení ultrasonografického vyšetření břicha. Pokročilost jaterního onemocnění se v současnosti stanovuje neinvazivními metodami, které zahrnují měření tuhosti jater a sérových biomarkerů jaterní fibrózy. Transientní elastografie byla z těchto metod dosud nejvíce studována a je nejpřesnější pro určení pokročilé fibrózy.
- **Stanovení HBeAg a anti-HBe** je zásadní pro určení fáze chronické infekce HBV.
- **Stanovení hladiny HBV DNA v séru** je nezbytné pro stanovení diagnózy, fáze chronické infekce HBV, rozhodnutí léčit a monitorování efektu léčby. K průkazu HBV DNA v séru se používá vysoce senzitivní polymérazová řetězová reakce (PCR) v reálném čase. Výsledky získané touto metodou jsou udávány v mezinárodních jednotkách na mililitr (IU/ml). Dolní detekční limit této metody je 10–15 IU/ml.
- **Komorbidity** musí být systematicky potvrzeny či vyloučeny, včetně alkoholického, autoimunitního a metabolického poškození jater, hepatitidy C (HCV) a HIV. Na koinfekci HBV s virem hepatitidy D (HDV) musíme myslet především u cizinců – mezi endemické oblasti patří mezi jinými státy i Mongolsko a Vietnam [1,5,6].

Obecné indikace k léčbě chronické hepatitidy B

Pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu chronické hepatitidy jsou obecně platná stejná doporučení:

- Všichni pacienti s HBeAg pozitivní i HBeAg negativní **chronickou hepatitidou B**, definovanou hladinou HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml, ALT > horní hranice normy (upper limit of normal – ULN) a/nebo mini-

málně středně těžkým zánětlivě-nekrotickým procesem nebo fibrózou, by měli být léčeni.

- Pacienti s kompenzovanou i dekompenzovanou **jaterní cirhózou** potřebují léčbu, pokud lze u nich detekovat HBV DNA v plazmě (jakákoliv hladina), a to bez ohledu na aktivitu ALT.
- Pacienti s **hladinou HBV DNA v séru > 20 000 IU/ml a aktivitou ALT > 2 × ULN** (označovaní jako nemocní se zjevně aktivní hepatitidou B) by měli zahájit léčbu bez ohledu na stupeň fibrózy.
- Pacienti s HBeAg pozitivní **chronickou infekcí HBV**, s trvale normální aktivitou ALT a vysokou hladinou HBV DNA v séru, by měli být léčeni, pokud jsou starší 30 let, a to bez ohledu na závažnost histologických změn v játrech.
- Pacienti s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní **chronickou infekcí HBV** a rodinným výskytem HCC, jaterní cirhózou nebo EHM mohou být léčeni, i když nejsou splněna obecná indikační kritéria [1,5,6].

Cíle léčby chronické infekce virem hepatitidy B

Hlavním cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Dalšími cíli léčby jsou prevence vertikálního přenosu infekce z matky na novorozence, zábrana reaktivace infekce HBV a léčba extrahepatálních manifestací (EHM) infekce HBV.

Pravděpodobnost, že výše uvedené cíle budou léčbou dosaženy, závisí na fázi přirozeného vývoje infekce HBV,

pokročilosti jaterního procesu a věku pacienta v době zahájení léčby. U pacientů s pokročilou fibrózou nebo cirhózou je dalším cílem regrese fibrózy nebo cirhózy, i když tento efekt nebyl ještě klinicky plně objasněn.

U pacientů s HCC na podkladě chronické infekce HBV je cílem léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nejprve suprese virové replikace, která vede ke stabilizaci jaterního onemocnění, prevenci progresu jaterní choroby a sekundárně ke snížení rizika rekurence HCC po potenciálně kurativní léčbě HCC. Stabilizované jaterní onemocnění je rovněž důležité pro bezpečnou a efektivní léčbu HCC.

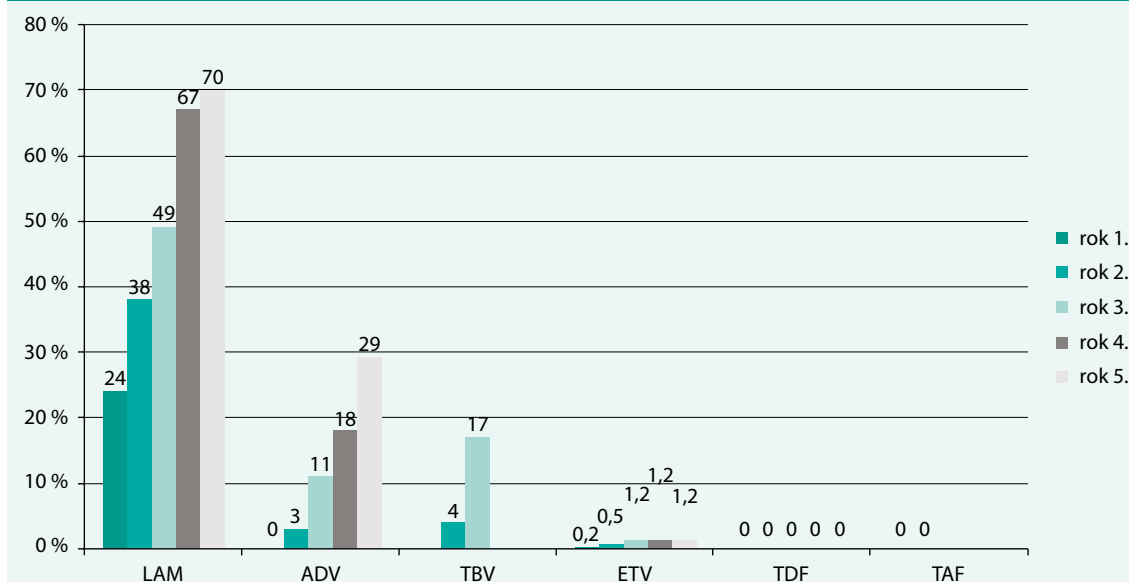
U pacientů s akutní hepatitidou B je hlavním cílem léčby prevence rizika akutního nebo subakutního jaterního selhání. Dalšími cíli jsou i zlepšení kvality života zkrácením manifestního jaterního onemocnění a snížení rizika přechodu infekce do chronicity [1,5,6].

Strategie léčby chronické hepatitidy B

Obecně jsou možné 2 přístupy k terapii chronické hepatitidy B – léčba NA nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α. V Evropské unii je v současnosti schválena léčba následujícími NA: lamivudinem (LAM), adefovir dipivoxilem (ADV), entekavirem (ETV), telbivudinem (TBV), tenofovir disoproxil fumarátem (TDF) a tenofovir alafenamidem (TAF). TAF a TBV nejsou v České republice komerčně dostupné. Kumulativní incidence vzniku rezistence při léčbě NA je patrna z grafu.

Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV, TDF, TAF) je

Graf. Kumulativní incidence vzniku rezistence k NA v procentech. Nejedná se o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. Rezistence nebyla prokázána ani po 8 letech léčby TDF. Vysvětlení zkratk v textu. Upraveno podle [1]



ADV – adefovir dipivoxilem ETV – entekavirem LAM – lamivudin TAF – tenofovir alafenamidem TBV – telbivudinem TDF – tenofovir disoproxil fumarátem

predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s EHM, s akutní hepatitidou B nebo se závažnou exacerbací chronické hepatitidy B.

K prevenci vzniku reaktivace HBV při imunosupresi a prevenci přenosu HBV od pacientů s vysokou viremíí, kteří nesplňují typická indikační kritéria pro léčbu, lze použít jen NA.

Logickým základem pro léčbu PEG-IFN je navození dlouhodobé imunologické kontroly časově omezenou léčbou. Hlavní nevýhodou této léčby je vysoká variabilita odpovědi na léčbu a nepříznivý bezpečnostní profil, který způsobuje, že významná část pacientů není pro tuto léčbu vhodná, nebo ji odmítá.

U teoreticky výhodné kombinace NA s antivirovým efektem a PEG-IFN s imunomodulačním účinkem nebyla dosud prokázána superiority proti monoterapii. Navíc zůstává řada nevyřešených otázek týkajících se výběru pacientů, načasování začátku léčby a její délky [1,5,6].

Ukončení léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy

Většina pacientů musí být léčena NA dlouhodobě, protože tato léčba nevede k eradikaci HBV, ale jen udržuje infekci pod kontrolou a jen zřídka dojde během léčby ke ztrátě HBsAg. Široce akceptovaná pravidla pro ukončení léčby (stopping rules) existují jen pro původně HBeAg pozitivní pacienty, u kterých došlo k sérokonverzi HBeAg/anti-HBeAg a negativitě sérové HBV DNA, a to za 6, lépe však až za 12 měsíců po dosažení tohoto

cíle. Podle v současnosti dostupných informací přetrvává 3 roky po ukončení léčby u těchto nemocných zhruba v 90 % sérokonverze HBeAg/anti-HBe a přibližně u poloviny nemocných virologická remise, definovaná jako sérová HBV DNA < 2 000–20 000 IU/ml. Alternativně může léčba pokračovat až do ztráty HBsAg, což představuje současný nejbezpečnější cíl pro ukončení léčby.

U HBeAg negativních pacientů se většinou doporučuje ukončit léčbu NA až po vymizení HBsAg. Podle nejnovějších informací, pocházejících především z Asie, je možné ukončit léčbu NA u pacientů s opakovaně nedetekovatelnou HBV DNA v séru – celkem 3krát s 6měsíčními intervaly mezi jednotlivými stanoveními. Virologickou remisi, definovanou jako sérová HBV DNA < 2 000–20 000 IU/ml, vykazovala 3 roky po skončení léčby zhruba polovina pacientů, pokud byli léčeni po dosažení virologické remise více než 2 roky. Délka virologické remise před „bezpečným“ ukončením léčby NA není zatím jasně definovaná.

Ukončení léčby NA se u pacientů s jaterní cirhózou obecně nedoporučuje, protože jsou popsány exacerbace hepatitidy (flares) a život ohrožující dekompenzace [1,5,6].

Úspěšnost léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy

Úspěšnost léčby NA byla posuzována v řadě randomizovaných klinických studií fáze III. Strategie léčby NA je stejná u pacientů s jaterní cirhózou i bez ní vzhledem k podobné účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé léčby obou skupin pacientů. Dlouhodobé podávání účinných NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence je léčbou volby bez ohledu na pokročilost jaterního onemocnění. Preferovanými režimy jsou mo-

Tab. 2. Výsledky léčby HBeAg pozitivních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 nebo 52 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby). Upraveno podle [1]

	PEG-IFN2a	PEG-IFN2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
dávka	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
anti-HBe sérokonverze (%)	32	29	16–18	22	21	12–18	21	10
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	14	7	36–44	60	67	13–21	76	64
ALT normalizace (%)	41	32	41–72	77	68	48–54	68	72
ztráta HBsAg (%)	3	7	0–1	0,5	2	0	3	1

Nejde o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. *Vysvětlení zkratk v textu.*

Tab. 3. Výsledky léčby HBeAg negativních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby). Upraveno podle [1]

	PEG-IFN2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
dávka	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	19	72–73	88	90	51–63	93	94
ALT normální (%)	59	71–79	74	78	72–77	76	83
ztráta HBsAg (%)	4	0	0	0	0	0	0

Nejde o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. *Vysvětlení zkratk v textu.*

noterapie ETV, TDF nebo TAF. LAM, ADV a TBV nejsou doporučeny pro léčbu chronické hepatitidy B.

PEG-IFN může být použit k iniciální terapii pacientů s mírnou nebo středně pokročilou hepatitidou B, a to HBeAg pozitivní i HBeAg negativní. Standardní délka léčby PEG-IFN je 48 týdnů. Prodloužení délky léčby PEG-IFN může být prospěšné u některých pacientů s HBeAg negativní chronickou hepatitidou B.

Souhrn účinnosti NA a PEG-IFN je uveden v tab. 2 a tab. 3. Nejde o výsledky head-to-head studií, ale o souhrn dat z různých klinických studií, které se navzájem lišily definicí normalizace aktivity ALT a dolním limitem kvantifikace použitých HBV DNA esejí. U pacientů léčených TAF jsou zatím k dispozici data maximálně po 96 týdnech léčby [1,5,6].

Léčba pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou

Základní strategií léčby dekompenzovaných cirhotiků je dosažení kompletní virové suprese v co nejkratším intervalu. ETV a TDF jsou preferovanými léky u těchto nemocných vzhledem ke své účinnosti a dobrému bezpečnostnímu profilu. Dávka ETV je u pacientů s dekompenzovanou cirhózou 1 mg denně. Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu představuje TAF slibnou alternativu léčby v budoucnosti, zejména u pacientů s renálním poškozením, zatím však chybí údaje o účinnosti a bezpečnosti TAF v této indikaci. Podávání NA s nižší účinností a vyšší pravděpodobností vzniku rezistence (LAM, TBV, ADV) se nedoporučuje. Dávkování všech NA se musí korigovat podle výsledků vyšetření renálních funkcí. Obecně udávaným možným nežádoucím účinkem léčby NA u pacientů s dekompenzovanou cirhózou je vznik laktátové acidózy. Z tohoto důvodu je nutné pečlivé monitorování především nemocných s MELD skóre > 22 a poškozenou funkcí ledvin.

Hlavním cílem léčby dekompenzovaných cirhotiků je klinická kompenzace a odstranění nutnosti transplantace jater (TJ). Jsou jasné důkazy, že antivirová terapie významně modifikuje přirozený vývoj jaterní cirhózy, zlepšuje jaterní funkce a prodlužuje přežívání. Podle výsledků metaanalýz se u pacientů léčených NA prodlužuje celkové přežívání a přežívání bez TJ o více než 80 %. Asi 35 % léčených může být vyřazeno z čekací listiny pro TJ a v nejméně 40–50 % případů dojde k poklesu Childova-Pughova skóre ≥ 2 body. Pacienti s časným zahájením léčby NA mají lepší prognózu než ti, u kterých byla léčba zahájena později. Vysoké

vstupní hodnoty Childova-Pughova a MELD skóre jsou spojeny s kratším přežíváním – jaterní proces již dospěl do fáze, ze které není možné zlepšení. Nedetekovatelné sérové hladiny HBV DNA je dosaženo během prvního roku léčby ve více než 80 %, a to je spojeno se snížením rizika vzniku HCC. U všech pacientů s dekompenzovanou cirhózou je indikována celoživotní terapie NA. I přes úspěšnou léčbu NA zůstávají tito pacienti v riziku vzniku HCC, a proto je nutná dlouhodobá surveillance HCC.

Závěr

Jedinou spolehlivou ochranu proti virovým hepatitidám představuje aktivní imunizace – vakcinace. V současné době je možné očkovat jen proti virovým hepatitidám A a B. Očkování proti hepatitidě B však chrání i proti hepatitidě D, která může vzniknout jen při současné infekci virem hepatitidy B. Vzhledem k tomu, že po infekci HBV nedochází nikdy k úplné eliminaci HBV, a to ani při negativizaci HBsAg, je význam vakcinace proti HBV o to větší.

Literatura

1. [European Association for the Study of the Liver]. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67(2): 370–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>>.
2. Němeček V, Částková J, Fritz P et al. The 2001 serological survey in the Czech Republic – viral hepatitis. Cent Eur J Public Health 2003; 47(Suppl): S54–S61.
3. Bílková Fránková H, Kloudová A, Zelená H et al. Víceúčelový sérologický přehled (spalničky, příušnice, pertusis, virová hepatitida B) SP 2013, ČR: Závěrečná zpráva. Zprávy CEM SZÚ 2014; 23(Příloha 1): 1–152.
4. EPIDAT. Epidemiologická databáze Státního zdravotního ústavu Praha. Dostupné z WWW: <<http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>>.
5. Husa P, Šperl J, Urbánek P et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Gastroent Hepatol 2017; 71(5): 419–437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14735/amgh2017419>>.
6. Husa P, Šperl J, Urbánek P et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. Klin Mikrobiol Infekc Lek 2017; 23(4): 148–164.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

✉ husa.petr@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 20. 6. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

DĚLÁM MNOHEM VÍCE, NEŽ JEN LÉČÍM HEPATITIDU C. POMÁHÁM JI ELIMINOVAT.

S každým vyléčeným pacientem se hepatitida C stává historií.

EPCLUSA - PAN-GENOTYPOVÝ A PAN-FIBROTICKÝ REŽIM V JEDNÉ TABLETĚ.^{1-16, a-d}

EPCLUSA[®]
sofosbuvir/velpatasvir
TOGETHER WE CURE. TOGETHER WE CAN ELIMINATE.

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

EPCLUSA[®]* ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety
Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje
sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg.

Indikace: Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u
dospělých.

Dávkování: Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který
má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka
je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem
nebo bez jídla. **Doporučená doba trvání léčby: *Pacienti
bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou:***
Epclusa po dobu 12 týdnů. ***U pacientů infikovaných
genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou:*** lze zvážit
přidání Ribavirinu. ***Pacienti s dekompenzovanou
cirhózou:*** Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. ***Pacienti, u
nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A:***
Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. ***Starší
pacienti:*** Nevyžaduje žádná úprava dávkování.
Pediatrická populace: Nejsou dostupné žádné údaje.
Pokyny pro dávkování ribavirinu: podávání ve dvou
rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další
podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC
přípravku obsahující ribavirin.

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

Zvláštní upozornění: ***Závažná bradykardie a srdeční
blokáda:*** Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir
a amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou
frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné
bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžné užívání
amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být
pečlivě monitorováni. ***Současná infekce HCV/HBV:*** Byly
zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace
virové hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo
působícími antivirovými. Screening HBV má být u každého
pacienta proveden ještě před zahájením léčby. ***Pacienti, u
kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A:***
Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po
dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí
režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko
progrese klinického onemocnění a u kterých nejsou
dostupné jiné léčebné možnosti. ***Porucha funkce ledvin:***
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou
funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.
Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u
pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30
ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících
hemodialýzu. ***Užívání se středně silnými induktory P-gp a
středně silnými induktory CYP:*** Léčivé přípravky, které
jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu
(P-gp) mohou významně snižovat koncentraci
sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení
terapeutického účinku a jejich současné podávání se
nedoporučuje. ***Užívání s některými antiretrovirovými
režimy při léčbě infekce HIV:*** Bylo prokázáno, že
přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména
jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV
obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro
posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U
pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s
elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-

disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-
fumarátem a posíleným (boosted) inhibitorem proteáz
HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků
souvisejících s užíváním tenofoviru. ***Použití u
diabetických pacientů:*** Po zahájení léčby přímo
působícími antivirovými dojde ke zlepšení kontroly
glykémie, což může potenciálně vést k symptomatické
hypoglykémii. Je tedy třeba pečlivě monitorovat
glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě
potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. Je třeba
informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu
diabetu. ***Cirhóza třídy C dle CPT:*** Bezpečnost a účinnost
přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C
dle CPT stanovena. ***Pacienti po transplantaci jater:***
Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV
infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla
hodnocena. Léčba přípravkem Epclusa může být
zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a
rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s
doporučením dávkování.

Interakce: Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly
zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru.
Velpatasvir je inhibitorem ledkového transportéru P-gp a
proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní
molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP)
1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky,
které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit
expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a
velpatasvir jsou substráty ledkových transportérů P-gp a
BCRP, velpatasvir je také substrátem transportéru
OATP1B3. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-
gp a/nebo silnými induktory CYP mohou snižovat
plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru,
což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů
léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivě
monitorování hodnot INR. Farmakokinetika léků, které
jsou metabolizovány játry, může být ovlivněna změnou
funkce jater během léčby přímo působícími antivirovými
souvisejícími s clearance viru HCV. Další možné interakce
viz plná verze SPC.

Fertilita, těhotenství a kojení: Podávání přípravku
Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních
důvodů nedoporučuje.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek
Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost
řídit a obsluhovat stroje.

Hlavní nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými
nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest
hlavy, únava a nauzea. Při užívání režimů zahrnujících
sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími
léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány
případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další
podrobnosti viz plná verze SPC.

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

Uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné
zvláštní podmínky uchovávání.

Držitel rozhodnutí o registraci: Gilead Sciences Ireland
UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko
Registrační čísla: EU/1/16/1116/001.

Datum revize textu: 09/2019.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je
hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi
Souhrnu údajů o přípravku a Souhrnu údajů o přípravku
obsahující ribavirin.

- ^a Die "real-world data" u pacientů léčených lékem
Epclusa byla vysledována úspěšnost vyléčení více
než 91 %³⁻¹⁰, s lékem Epclusa bylo dosaženo
úspěšnosti vyléčení více než 95% napříč všemi
studijními fázemi 3 u pacientů s HCV GT1-6¹¹⁻¹⁴
^b Lék Epclusa umožňuje léčbu bez přidání ribavirinu
pro většinu pacientů s HCV, s výjimkou pacientů
s dekompenzovanou cirhózou. U pacientů
infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou
cirhózou lze zvážit přidání ribavirinu. Pro další
informace prosím přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů
o přípravku Epclusa.
^c Lze zvážit podávání přípravku Epclusa + ribavirinu po
dobu 24 týdnů u pacientů, u nichž dříve selhala léčba
s režimem obsahujícím NS5A.
^d Bezpečnost a účinnost léku Epclusa nebyly
hodnoceny u pacientů s cirhózou třídy C podle CPT.¹

REFERENCE

1. SPC Epclusa. 2. Forns X et al. J Hepatol
2018;69(2):544-546. 3. Buggisch P et al. Poster-1600
presented at the Liver Meeting 2017, Washington, DC,
USA. 4. Christensen S et al. Poster SAT-275 presented at
the International Liver Congress 2017, Amsterdam, The
Netherlands. Available from:
www.natap.org/2017/EASL/EASL_78.htm. Accessed
January 2019. 5. Landis CS et al. Poster-1096
presented at the Liver Meeting 2017,
Washington, DC, USA. Available from:
www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_117.htm.
Accessed January 2019. 6. Tsai N et al. Poster SAT-244
presented at the International Liver Congress 2017,
Amsterdam, The Netherlands. Available from:
www.natap.org/2017/EASL/EASL_62.htm. Accessed
January 2019. 7. Curry M et al. Oral presentation PS-102
presented at the International Liver Congress 2017,
Amsterdam, The Netherlands. Available from:
www.natap.org/2017/EASL/EASL_24.htm. Accessed
January 2019. 8. Christensen S et al. Oral presentation 63
presented at the Liver Meeting 2017, Washington, DC,
USA. Available from: www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_15.htm. Accessed January 2019. 9. Mangia A et al. Poster THU-323 presented at the International Liver Congress 2018, Paris, France. 10. Nguyen E et al. Poster THU-346 presented at the International Liver Congress 2018, Paris, France. 11. Feld JJ et al. N Engl J Med 2015;373(27):2599-2607. 12. Foster GR et al. N Engl J Med 2015;373(27):2608-2617. 13. Jacobson IM et al. Gastroenterology 2017;153(1):113-122. 14. Lawitz E et al. Poster THU-273 presented at the International Liver Congress 2017, Amsterdam, The Netherlands. Available from:
www.natap.org/2017/EASL/EASL_07.htm. Accessed
January 2019. 15. European Association for the Study of
the Liver (EASL). J Hepatol 2018;69(2):461-511. 16. WHO.
Global health sector strategy on viral hepatitis
2016-2021, June 2016. Towards ending viral hepatitis.
Geneva, Switzerland, 2016. Available from:
[www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/gshs-hep/
en/](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/gshs-hep/en/). Accessed January 2019.



Gilead Sciences s.r.o., Na Strži 1702/65
140 00 Praha 4, Czech republic

Pangenotypové režimy léčby chronické hepatitidy C

Petr Urbánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Souhrn

Léčba chronické hepatitidy C je v současné době založena výlučně na použití léčiv ze skupiny přímo působících virostatik. Jedná se o látky inhibující jeden ze 3 nejdůležitějších enzymů replikačního cyklu viru. Virostatika jsou dělena podle cílové struktury na 3 základní třídy, další dělení je dáno především chemickou strukturou jednotlivých virostatik. Společným znakem všech režimů je vysoká účinnost a bezpečnost. Jako režimy s pangenotypovou účinností se označují režimy, které využívají kombinací 2 či 3 virostatik různých tříd a které jsou účinné u všech genotypů HCV. V současnosti jsou dostupné 3 takové režimy. Pangenotypové režimy představují pravděpodobně poslední vývojové stadium léčby chronické hepatitidy C. V přehledovém článku je podrobně rozebrána účinnost jednotlivých pangenotypových režimů v jednotlivých podskupinách pacientů s HCV infekcí. Pozornost je věnována především datovým podkladům pro jejich použití.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – léčba – virostatikum

Pangenotypic treatment regimens for chronic hepatitis C

Summary

The treatment of chronic hepatitis C is currently based exclusively on the use of drugs from the direct-acting antiviral class. They are substances that inhibit one of the 3 most important enzymes of the virus replication cycle. Antiviral drugs are divided according to the target structure into 3 basic classes, further division is mainly based on the chemical structure of individual antivirals. A common feature of all the regimens is high efficiency and safety. Pangenotypic efficacy regimens are those that utilize a combination of 2 or 3 antiviral agents of different classes, and are effective for all HCV genotypes. Currently there are 3 such regimens available. Pangenotypic regimens probably represent the latest stage of development of treatment for chronic hepatitis C. The review discusses in detail the efficiency of different pangenotypic regimens in individual subgroups of patients with HCV infection. Attention is primarily paid to the data bases for their use.

Key words: antiviral agent – chronic hepatitis C – treatment

Úvod

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) představuje i ve 21. století závažný zdravotní problém s velkými sociálními a společenskými dopady. Infekce postihuje kolem 80–100 milionů osob na celém světě a je považována za hlavní příčinu rozvoje jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu v ekonomicky vyspělých zemích [1,2]. Situaci dobře ilustruje skutečnost, že v letech 2007–2010 ve Spojených státech překračovala úmrtnost na komplikace infekce HCV úmrtnost související s infekcí HIV [3,4].

Od roku 2000 až do roku 2012 byla standardní terapie chronické infekce HCV založena na podání kombinace pegylovaného interferonu α (PEG-IFN) s ribavirinem (RBV) [5]. Délka léčby byla 48 týdnů v případech chronické HCV infekce vyvolané genotypem 1 a 24 týdnů v případech infekce vyvolané genotypy 2 a 3. Účinnost (tedy setrvalá virologická odpověď – SVR, viz níže) této kombinací terapie u genotypu 1 byla 40–60%, u genotypu 2 a 3 přibližně

80% [6,7] (*Poznámka autora:* SVR je měřítkem účinnosti léčebného režimu. Je definována jako negativní sérová HCV RNA ve 12. týdnu po skončení protivirové léčby metodou polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) s dolním detekčním limitem 15 IU/ml).

První generace virostatik – přímo působící virostatika

V roce 2011 vstoupila léčba virové hepatitidy C do zcela nové éry, éry, která je charakterizována rychlým průnikem tzv. přímo působících virostatik (DAA – Directly Acting Antivirals) do terapeutických kombinací této závažné infekce. Počátkem éry bylo schválení prvních 2 zástupců této heterogenní skupiny léčiv, bocepreviru a telapreviru (a později simepreviru), k užití u chronické HCV infekce. Přímo působící virostatika mají svůj název odvozen od mechanismu účinku. Látky této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňujících se

v průběhu replikačního cyklu HCV. V rámci replikace HCV dochází k syntéze jediného prekurzorového proteinu, který je translačním produktem celého virového genomu. Jeho následné štěpení zahajuje virová proteáza, která postupně uvolňuje jednotlivé strukturální i nestrukturální proteiny. Posledním krokem procesu je uvolnění RNA polymerázy, která je klíčovým enzymem celé replikace. DAA jsou látky inhibující buď právě proteázu (produkt NS3/4 oblasti virového genomu), nebo RNA polymerázu (produkt NS5B) nebo komplex proteinů, jehož klíčovou součástí je NS5A protein, který je považován za kofaktor RNA polymerázy a který se účastní regulace řady posttranslačních dějů (NS5A).

Druhá generace virostatik

Boceprevir, telaprevir a simeprevir byly zástupci první generace virostatik, která se používala pouze velmi krátkou dobu, a to pouze a zásadně v kombinaci s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Kolem roku 2015 nastala 2. fáze revolučních změn, která je charakterizována nástupem čistě bezinterferonových režimů, při nichž se vzájemně kombinuje několik perorálních virostatik. Tyto moderní kombinace již nevyžadují současné podání PEG-IFN, a dokonce ani RBV. První vlna těchto kombinací byla tzv. genotypově specifická. Tento popisný pojem vyjadřuje skutečnost, že tyto režimy nebyly použitelné u všech známých genotypů HCV. Příčinou bylo především riziko existence nebo rozvoje substitucí asociovaných s rezistencí (RAS) u určitých genotypů. Důsledkem RAS je ztráta citlivosti virové populace na použitou virostatickou kombinaci. Pro tuto populaci (kvazidruh HCV) nesoucí si substituci podmiňující rezistenci na určité virostatikum se vžilo označení „varianta (viru HCV) asociovaná s rezistencí“ (RAV). Do skupiny virostatik s genotypově specifickou účinností patří např. ombitasvir, dasabuvir a paritaprevir potencovaný ritonavirem nebo kombinace grazoprevir/elbasvir.

Pangenotypové režimy

Jedním z teoretických cílů, které byly vytyčeny v minulosti při vývoji jednotlivých přímo působících virostatik blokujících replikaci viru hepatitidy C, byla snaha nalézt virostatikum, či spíše kombinaci dvou či více virostatik, která by měla tzv. pangenotypovou účinnost, tj. virostatikum nebo jejich kombinace by efektivně inhibovala replikaci všech základních genotypů HCV (HCV GT 1–7). Pangenotypové režimy kombinují 2 nebo 3 perorální virostatika tzv. 2. generace:

- inhibitory NS3/4A proteázy (koncovka generického názvu je *-previr*)
- inhibitory NS5B polymerázy – nukleos(t)idové i non-nukleos(t)idové povahy (koncovka generického názvu je *-buvir*)
- inhibitory NS5A komplexu (koncovka generického názvu je *-asvir*)

Součástí pangenotypových režimů v naprosté většině indikací není ani ribavirin (RBV), délka léčby je 8–16 týdnů.

Délka léčby je definována především stupněm jaterní fibrózy, genotypem/subtypem HCV, výchozí viremíí a případnou léčbou v minulosti. V tomto bodě odlišujeme dosud neléčené pacienty a pacienty v minulosti léčené. U osob v minulosti léčených je třeba ještě někdy rozlišit, zda byla použita léčba obsahující některé virostatikum, či nikoliv. Všechny pangenotypové režimy mají účinnost přesahující 95 %.

V roce 2018 se pangenotypové režimy staly základem doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu HCV infekce vydaných Evropskou asociací pro studium jater (European Association for the Study of the Liver – EASL) [8]. Za **pangenotypové režimy** jsou považovány v současnosti 3 režimy:

- sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)
- glekaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX)

Právě těmto pangenotypovým režimům a jejich užití u většiny pacientů s HCV infekcí se budeme věnovat v následujícím přehledovém článku. Cíleně vynecháme problematiku protivirové léčby pacientů s dekompenzovanou cirhózou, protože jde o problematiku vysoce speciální, která by měla být řešena výlučně v transplantčních centrech.

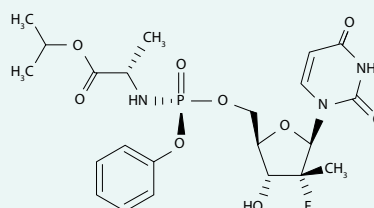
Kombinace sofosbuviru s velpatasvirem

Kombinace sofosbuviru a velpatasviru (SOF/VEL) byla prvním pangenotypovým režimem, který vstoupil na evropský trh. Fixní kombinace SOF/VEL je dostupná jako lék Eplclusa® (výrobce Gilead Sciences, USA), 1 tbl obsahuje SOF 400 mg (inhibitor RNA polymerázy, tj. produktu NS5B oblasti virového genomu) a VEL 100 mg (inhibitor kofaktoru polymerázy – komplexu NS5A) [9]. Standardní dávkování ve všech dále diskutovaných režimech a indikacích je 1 tbl à 24 hod.

Farmakologická charakteristika

Sofosbuvir (obr. 1) je proléčivo, které prodělává intracelulární trifosforylaci, jejíž produkt je pomocí RNA polymerázy inkorporován do HCV RNA. Mechanismem účinku je tzv. ukončení řetězce – po navázání aktivní látky (v našem případě SOF) nemůže pokračovat další řetězení dceřiné virové RNA. SOF je účinný u všech hlavních nejrozšířenějších genotypů HCV (1–6), neinhibuje se syntézou lidské DNA či RNA, neinhibuje ani mitochondriální RNA polymerázy. SOF není metabolizován.

Obr. 1. Strukturální vzorec sofosbuviru



zován systémem cytochromu P450, potenciál lékových interakcí je tedy mnohem omezenější nežli u virostatik nižších generací. SOF je substrátem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), jeho aktivní metabolit však nikoliv. Potentní induktory P-gp ve střevě (rifampicin, karbamazepin a fenytoin) snižují plazmatickou koncentraci SOF, snižuje se tedy rovněž intracelulární přítomnost aktivního metabolitu a dochází ke snížení protivirové účinnosti SOF. Naopak inhibitory P-gp/BCRP zvyšují plazmatickou hladinu SOF, avšak nikoliv aktivního metabolitu, takže SOF může být s inhibitory podáván současně [9].

Velpatasvir (obr. 2) je inhibitorem několika lékových transportérů a dalších transportních molekul v bazolaterální membráně hepatocytu. Velpatasvir je substrátem CYP2B6, CYP2C8 a CYP3A4 s pomalým metabolismem. Současné podávání VEL a léčiv, u kterých může být zvýšení jejich plazmatické hladiny spojeno se závažnou vedlejší reakcí, je proto kontraindikováno. Jmenovat je třeba dabigatran a rosuvastatin. Induktory P-gp nebo silné induktory CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin), mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru, velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku kombinace SOF/VEL [9].

Klinické použití

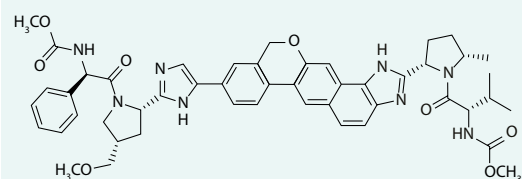
Rozsáhlá data o účinnosti a bezpečnosti podání kombinace SOF/VEL poskytl studie fáze 3 s názvy ASTRAL-1

až 4 [10–13]. Primárním cílem všech celého rozsáhlého programu ASTRAL byla účinnost léčby měřená jako SVR12. Jednotlivé studie se lišily léčenou populací a genotypovým složením léčeného souboru pacientů. Studie ASTRAL-2 cílila na pacienty s HCV GT2, studie ASTRAL-4 zkoumala účinnost režimu SOF/VEL + RBV u pacientů s dekompenzovanou cirhózou.

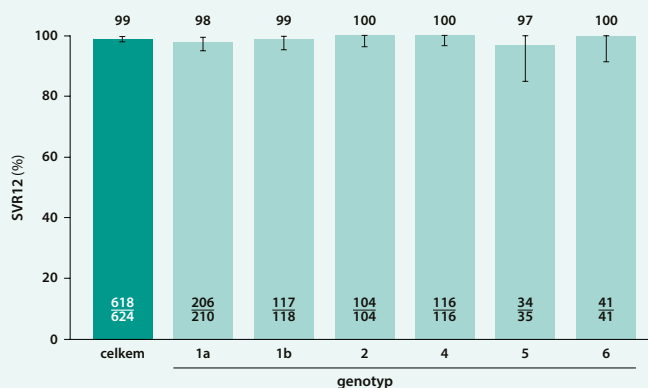
Studie ASTRAL-1 byla multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná studie zkoumající účinnost a bezpečnost podání SOF/VEL po dobu 12 týdnů u širokého spektra pacientů s chronickou HCV infekcí vyvolanou všemi 6 základními genotypy (osoby s genotypem 5 nebyli randomizováni, všichni byli zařazeni do léčebné větve) [10]. Celkovou účinnost a účinnost léčby podle genotypu HCV a srovnání účinnosti u cirhotiků a osob bez jaterní cirhózy ukazují [graf 1](#) a [graf 2](#). Selhání léčby u pacientů s genotypem 1a bylo pouze 1krát v důsledku relapsu, v ostatních případech nešlo o „virologické selhání“. Jediné selhání léčby u genotypu 1b bylo dáno relapsem infekce po skončení léčby. Účinnost léčby a příčiny jejího selhání u cirhotiků a pacientů bez jaterní cirhózy ukazuje [graf 2](#). Stejný obrázek ukazuje i účinnost a příčiny selhání u pacientů dosud neléčených pacientů a u osob, které již v minulosti léčeny byly. Jako vedlejší reakce s výskytem přesahujícím 10 % byly hlášeny bolesti hlavy, únava, nazofaryngitida a nauzea.

Studie ASTRAL-1 se stala hlavním zdrojem dat pro doporučení, že pacienti bez jaterní cirhózy, infikovaní HCV GT1–6, dosud neléčení i opakovaně léčení mají být léčení kombinací SOF/VEL po dobu 12 týdnů. Stejně doporučení se týká i pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou, ale s jedinou výjimkou. Tou výjimkou jsou pacienti infikovaní HCV GT3 ve stadiu jaterní cirhózy. Tato skupina pacientů by podle doporučení EASL neměla být léčena kombinací SOF/VEL, protože ve studii ASTRAL-3 byla ve skupině pacientů s jaterní cirhózou infikovaných HCV GT3 dosud neléčených i opakovaně léčených dosažena relativně nízká SVR 93%, resp. 89% ([graf 3](#)) [11,12]. Režim je proto v této skupině osob považován za suboptimální. V této skupině EASL doporučení jako postup volby uvádějí použití kombinace sofos-

Obr. 2. Strukturální vzorec velpatasviru



Graf 1. Výsledky studie ASTRAL-1: celková SVR a SVR podle genotypu HCV



buvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz dále). Nicméně v ČR tento režim v dané indikaci nemá stanovenou úhradu, nelze jej proto použít. Jedinou alternativou použitelnou v ČR pro tyto pacienty (tj. osoby s kompenzovanou cirhózou infikované HCV GT3, dosud neléčené i opakovaně léčené) je proto použití kombinace SOF/VEL + RBV. Tento režim připouští za předpokladu nedostupnosti SOF/VEL/VOX i standardy EASL.

Kombinace glekapreviru s pibrentasvirem

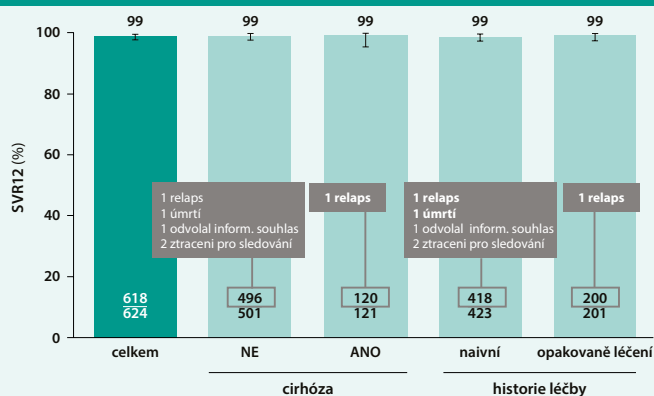
Farmakologická charakteristika

Glekaprevir (GLE) je inhibítorem NS3/4A, pibrentasvir (PIB) je inhibítorem NS5A (obr. 3). Obě látky jsou dostupné ve formě fixní kombinace (lék Maviret®, výrobce Abbvie, USA) – 1 tbl obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIB, přičemž denní dávka odpovídá 3 tbl, které se užívají v jedné dávce [14].

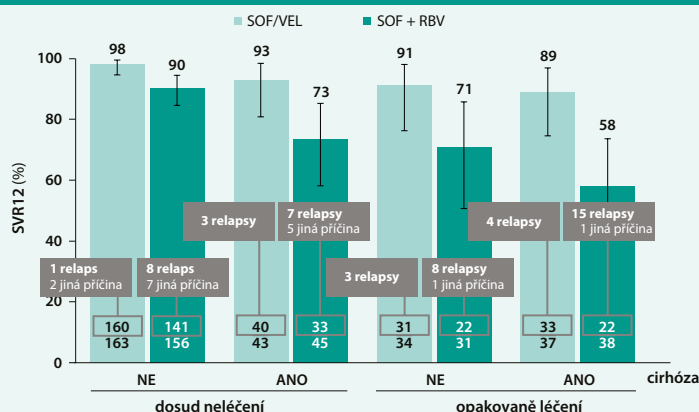
GLE i PIB jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Z této charakte-

ristiky vyplývá i určité riziko lékových interakcí. Plazmatická koncentrace přípravků, které jsou substráty těchto enzymů, se může navýšit, a tím se zvýší jejich toxicita. Jedná se např. o dabigatran (substrát P-gp), rosuvastatin (substrát BCRP), některé další statiny, které jsou substráty OATP 1B1/3 (např. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin). GLE a PIB jsou in vivo slabé inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A, CYP1A2 a uridin glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1. U citlivých substrátů CYP3A (midazolam, felodipin) nebo UGT1A1 (raltegravir) nebyla pozorována klinicky významná zvýšení expozice při podávání s přípravkem Maviret® [14]. Z praktického hlediska je třeba zmínit snížení účinnosti GLE/PIB v důsledku jeho sníženého vstřebávání při vzestupu žaludečního pH při současném podávání inhibitorů protonové pumpy. Při podávání omeprazolu 40 mg denně se maximální plazmatické koncentrace protivirotických léčiv snížily na asi 60 %. SPC léku Maviret® nedoporučuje měnit dávkování tohoto léku při současném podávání inhibitorů protonové pumpy do denní dávky odpovídající 40 mg omeprazolu. Nicméně farmako-

Graf 2. Výsledky studie ASTRAL-1: celková SVR a SVR cirhotiků a necirhotiků spolu s důvody selhání léčby



Graf 3. Výsledky studie ASTRAL-3: SVR12 podle přítomnosti cirhózy a historie léčby



Chybové úsečky ukazují 95% interval spolehlivosti.

RBV – ribavirin SOF – sofosbuvir VEL – velpatasvir

kinetika kombinace GLE/PIB při vyšším dávkování protonových inhibitorů nebyla zkoumána.

Klinické použití

Program klinických studií zkoumajících účinnost kombinace GLE/PIB u pacientů s chronickou HCV infekcí byl prováděn odděleně pro genotyp HCV 3 a ostatní genotypy HCV, dále samostatně pro pacienty s cirhózou a bez cirhózy. Důvodem byly předpoklady (opřené o znalosti z minulosti) o potenciálně horší účinnosti kombinace u pacientů infikovaných HCV GT3 a u pacientů s jaterní cirhózou.

Kombinace GLE/PIB u non-3 genotypů HCV

Klinická doporučení k použití kombinace GLE/PIB se opírají o studie 3. fáze s názvy ENDURANCE 1–5 [15,16]. Uspořádání studií ENDURANCE 1, 2 a 4 ukazuje schéma 1. Cílovou populací této série studií byli pacienti BEZ jaterní cirhózy, infikovaní genotypy HCV 1, 2, 4, 5, 6, dosud ne-

léčení i opakovaně léčení. Z léčebných režimů použitých u opakovaně léčených pacientů byly povoleny režimy interferonové (konvenční interferon a pegylovaný interferon s ribavirinem nebo bez něj a z bezinterferonových režimů potom pouze kombinace sofosbuviru a ribavirinu). Studie byly postaveny tak, aby bylo možno porovnat účinnosti léčby trvající 8 a 12 týdnů. Výsledky projektu ukazuje graf 4. Z obrázku je patrná jednak vysoká účinnost – SVR $\geq 99\%$, a jednak skutečnost, že mezi léčbou trvající 8 a 12 týdnů není významný rozdíl v SVR. Ve studiích byla zároveň prokázána vysoká bezpečnost podané medikace. Nejčastějšími vedlejšími reakcemi byla únava a cefalea (což je situace známá i u ostatních kombinací). Elevace AST/ALT a bilirubinu hodnocená jako možná hepatotoxicita použité kombinace byla velmi vzácná, elevace stupně 3 se vyskytly u AST/ALT $< 2\%$ případů, elevace bilirubinu 3. stupně pak nepřesáhly v žádné větvi 1 %. Výsledky studií ENDURANCE se odrazily

Obr. 3. Strukturální vzorce glekapreviru (3.1) a pibrentasviru (3.2)

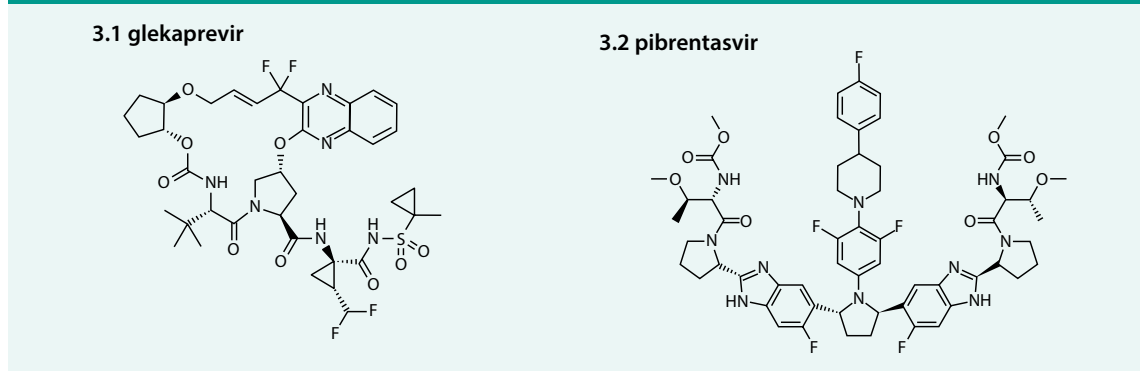
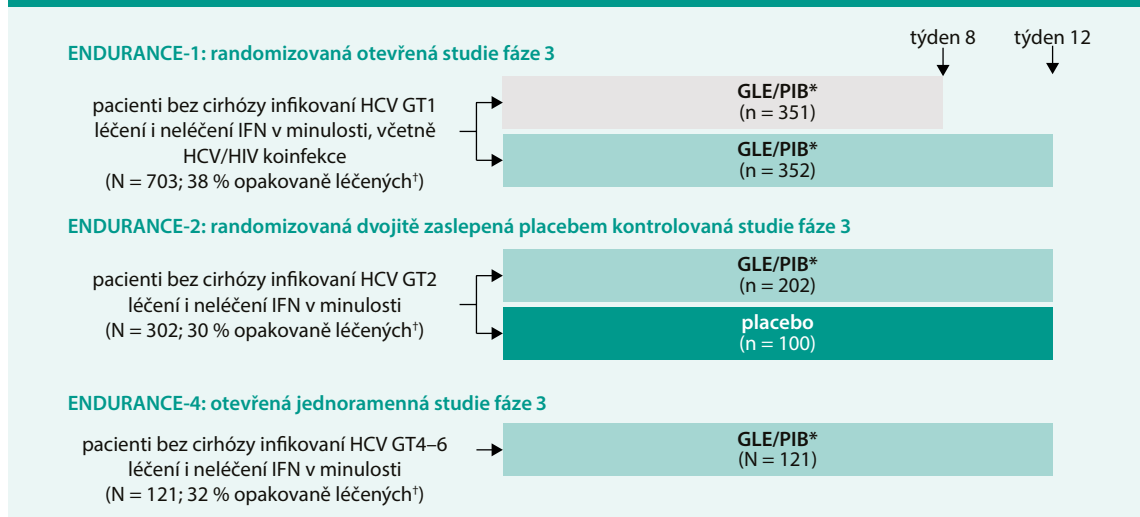


Schéma 1. Uspořádání studií ENDURANCE-1, -2, -4: kombinace GLE/PIB u HCV GT1, 2, 4, 5, 6



GLE – glekaprevir IFN – interferon PEG-IFN – pegylovaný interferon PIB – pibrentasvir RBV – ribavirin

^{*}Dávkování: GLE/PIB 3 tbl v jedné dávce obsahující 100/40 mg, celková denní dávka 300/120 mg.

[†]Povolené režimy: IFN/PEG-IFN ± RBV nebo SOF + RBV ± PEG-IFN

v doporučení léčit pacienty bez jaterní cirhózy infikované HCV GT 1, 2, 4, 5 a 6, dosud neléčené i opakovaně léčené kombinací GLE/PIB po dobu 8 týdnů.

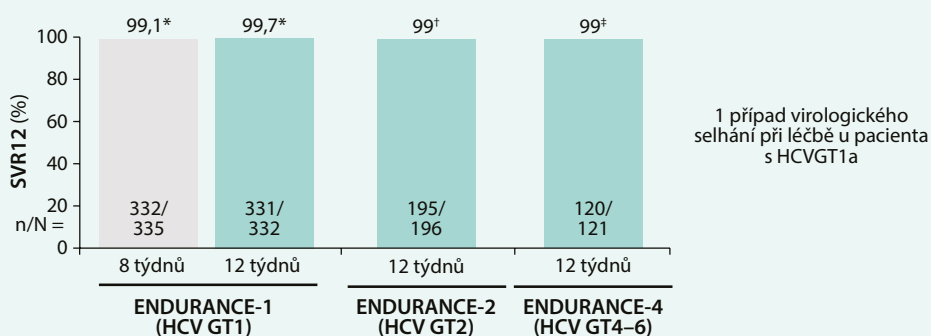
Léčebný režim GLE/PIB u pacientů s jaterní cirhózou byl zkoumán v rámci programu studií EXPEDITION. I tento program oddělil HCV GT 3 od ostatních HCV genotypů. Výsledky studie EXPEDITION-1 u pacientů s kompenzovanou cirhózou při infekci HCV GT 1, 2, 4, 5 a 6 a s délkou léčby 12 týdnů ukazuje graf 5 [17]. Studie kromě vysoké účinnosti prokázala opět i vysokou bezpečnost podání kombinace GLE/PIB, v rámci studie nebyla léčba přeru-

šena ani jednou z důvodu vedlejší reakce spojené s podáváním medikace, nejčastějšími vedlejšími reakcemi byla opět únava, cefalea a bolest hlavy (výskyt $\geq 10\%$).

Doporučení vyplývající z této studie obsažené v EASL standardech je: dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti s kompenzovanou cirhózou infikovaní jiným genotypem HCV než GT3 by měli být léčeni fixní kombinací GLE/PIB po dobu 12 týdnů.

Jak rychle se situace na poli léčby chronické HCV infekce vyvíjí, ilustrují výsledky studie EXPEDITION-8, které byly zveřejněny v prosinci roku 2018. Cílovou popu-

Graf 4. Výsledky studií ENDURANCE-1, -2, -4



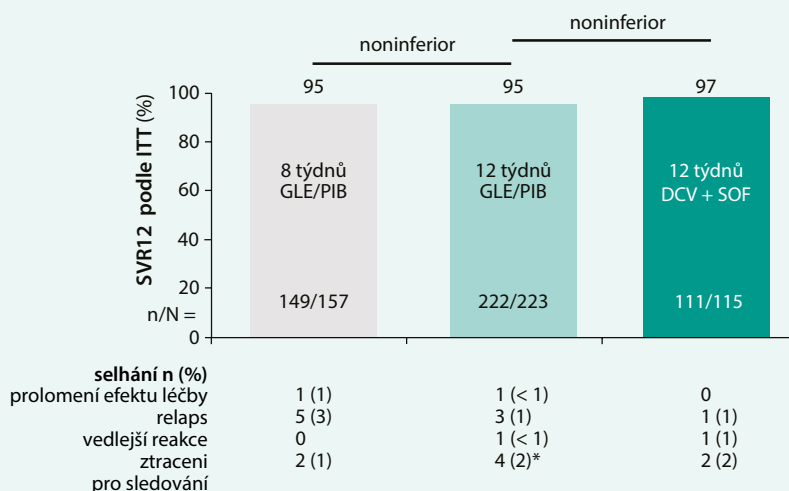
GT – genotyp HCV – virová hepatitida typu C SVR – setrvalá virologická odpověď/sustained virologic response

^{*}Intention-to-treat (ITT)-PS analýza: zahrnuti byli všichni pacienti, kteří užíli ≥ 1 dávku studijní medikace; vyloučení byli pacienti s HCV/HIV koinfekcí a s léčbou sofosbuvirem v anamnéze.

[†]ITT analýza: vyloučení pacienti s léčbou sofosbuvirem v anamnéze.

[‡]ITT analýza

Graf 5. Výsledky studie ENDURANCE-3: dosud neléčení a opakovaně léčení pacienti s jaterní cirhózou, HCV GT1,2,4,5,6, doba léčby 12 týdnů [1,2]



*2 další selhání: v 1 případě odvolání informovaného souhlasu a v 1 případě nespolupráce pacienta

DCV – daklatasvir GLE – glekaprevir GT – genotyp HCV – virová hepatitida typu C ITT – intent-to-treat PIB – pibrentasvir SOF – sofosbuvir SVR – setrvalá virologická odpověď/sustained virologic response

lači studie byli pacienti s kompenzovanou jaterní cirhózou infikovaní genotypy HCV 1–6, 17 % mělo trombocytopenii $< 100 \times 10^9/l$, 90 % osob bylo funkční klasifikace Child-Pugh A 5 bodů. Při ITT analýze (*Poznámka autora*: Jako selhání léčby byli hodnoceni tito pacienti: 5 pacientů, u kterých nebyla dostupná HCV RNA ve 12. týdnu po skončení léčby – na konci studie; všichni však měli HCV RNA negativní při poslední absolvované návštěvě; 1 pacient s předčasným ukončením léčby) byla SVR 98% (274/280), při PP analýze (*Poznámka autora*: vyloučení byli všichni nonresponderi při ITT analýze; $n = 6$, a 1 pacient, který dosáhl SVR12, ale při léčbě trávající < 8 týdnů) byla SVR dokonce 100% (273/273). Tato data prokazují vysokou, a s ostatními podskupinami pacientů srovnatelnou, SVR i u pacientů s jaterní cirhózou léčených kombinací GLE/PIB po dobu 8 týdnů [18].

Kombinace GLE/PIB u HCV GT3

Studie ENDURANCE 3 s osobami bez jaterní cirhózy a infikovanými HCV GT3 byla uspořádána poněkud odlišně než ostatní výše zmíněné studie [15]. Studie byla uspořádána tak, aby umožnila srovnání účinnosti léčby trávající 8 a 12 týdnů, ale obsahovala i kontrolní větev, v rámci které byli pacienti léčení kombinací daklatasvir (DCV) + sofosbuvir (SOF). Primárním cílem byla snaha o prokázání noninferiority zkoumaného režimu GLE/

PIB 8 a 12 týdnů proti kombinaci DCV + SOF. Výsledky ukazuje [graf 5](#). Podle výsledků znázorněných na [grafu 6](#) byl primární cíl jednoznačně naplněn. Jediné omezení aplikace výsledků do běžné praxe spočívá v tom, že do studie bylo zahrnuto pouze 17 % osob se stadiem jaterní fibrózy $F \geq 3$, 83 % pacientů mělo jaterní fibrózu $F \leq 2$.

Standardy EASL proto obsahují toto doporučení [8]: dosud neléčení pacienti s HCV GT 3 bez jaterní fibrózy nebo se středně pokročilou fibrózou (METAVIR F0-F2) by měli být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů. Léčebně naivní pacienti s HCV GT3 s pokročilou fibrózou, ale bez cirhózy (METAVIR F3) mohou být léčeni touto kombinací po dobu 8 týdnů.

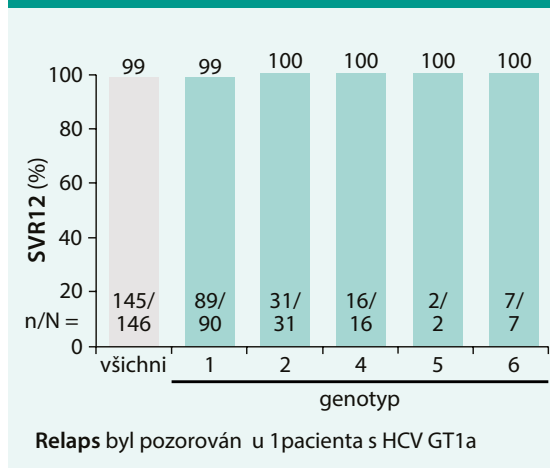
Opakované léčení pacienti s HCV GT3 bez jaterní cirhózy byli jednou z cílových populací studie SURVEYOR-2, část 3 ([schéma 2](#)) [19]. O výsledky této studie se opírá doporučení, aby osoby opakovaně léčené bez jaterní cirhózy infikované HCV GT3 byly léčeny kombinací GLE/PIB po dobu 16 týdnů ([graf 7](#)) [8]. Studie SURVEYOR-2, část 3 navázala na původní studii SURVEYOR-2, což byla studie fáze 2 [20].

Pacienti s jaterní cirhózou infikovaní HCV GT3, dosud neléčení i opakovaně léčení byli další cílovou populací již zmiňované studie SURVEYOR-2, část 3 [19]. Délka léčby byla 12 nebo 16 týdnů. Výsledky léčby ukazuje opět [obr. 11](#). V rámci studie byla kromě bezpečnosti prokázána i vysoká SVR bez ohledu na existenci či neexistenci RAS při zahájení léčby (SVR nebyla statisticky významně rozdílná u osob s průkazem RAS a bez průkazu RAS). Na druhou stranu bylo prokázáno, že 4 z 5 relapsů HCV po skončení terapie byly spojeny s rozvojem RAS během protivirové léčby. Tato studie tedy poskytla podklad pro doporučení, aby pacienti s jaterní cirhózou při infekci HCV GT 3, kteří v minulosti nikdy nebyli protivirově léčeni, byli kombinací GLE/PIB léčeni po dobu 12 týdnů. Pacienti s jaterní cirhózou při HCV GT3, kteří již v minulosti byli léčeni protivirovou léčbou, by měli být léčeni kombinací GLE/PIB po dobu 16 týdnů.

Kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a voxilaprevirem

Kombinace sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru (SOF/VEL/VOX) je dostupná jako lék Vosevi® (výrobce Gilead Sciences, USA), 1 tbl obsahuje 400 mg SOF, 100 mg VEL a 100 mg VOX [21]. Standardní dávkování ve všech dále diskutovaných režimech a indikacích je 1 tbl až 24 hod. VOX je inhibitor NS3/4A proteázy vyvinutý firmou Gilead ([obr. 4](#)).

Graf 6. Výsledky studie EXPEDITION-1: pacienti infikovaní HCV GT3 bez jaterní cirhózy



GT – genotyp HCV – virová hepatitida typu C SVR – setrvalá virologická odpověď/sustained virologic response

Schéma 2. Uspořádání a léčená populace studie SURVEYOR-2, část 3

SURVEYOR-2, část 3 GT3 ± cirhóza	N = 40	dosud neléčení s jaterní cirhózou	12 týdnů
	N = 47	opakovaně léčení s jaterní cirhózou	16 týdnů
	N = 22	opakovaně léčení bez cirhózy	12 týdnů
	N = 22	opakovaně léčení bez cirhózy	16 týdnů

Specifikum kombinace spočívá v tom, že vzhledem k její vysoké účinnosti in vitro ve srovnání s většinou významných RAV, byl celý program studií fáze 3 cílen především na osoby se selháním předchozí protivirové léčby obsahujícím inhibitor NS3/4 nebo další virostatika.

Farmakologická charakteristika

VOX (podobně jako VEL) je inhibitorem P-gp, proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a dále polypeptidových transportérů organických aniontů OATP1B1 a OATP1B3. VOX má proto prakticky totožný potenciál lékových interakcí jako výše zmíněný VEL [21].

Klinické použití

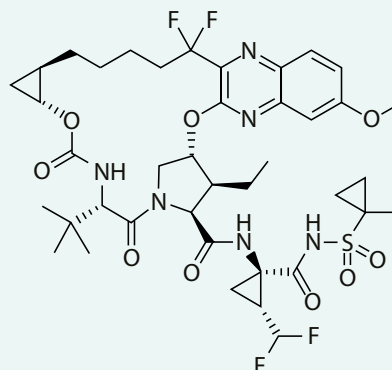
Kombinace SOF/VEL/VOX prokázala vysokou účinnost i bezpečnost prakticky u všech podskupin pacientů s chronickou HCV infekcí. Výjimkou byli pacienti s dekompenzovanou cirhózou, u kterých je použití inhibitoru NS3/4 považováno za kontraindikované. Již jsem se zmínil, že celý program studií fáze 3 s trojkombinací SOF/VEL/VOX byl cílen na osoby, u nichž došlo k selhání léčby obsahující nejúčinnější virostatika. Velmi důležitou součástí analýz celého programu tedy byla analýza vlivu existence RAS před zahájením léčby trojkombinací na její výsledek – procento SVR. Souhrnně lze konstatovat, že trojkombinace má excelentní a vysokou účinnost prakticky bez ohledu na existenci RAS, a proto je podání SOF/VEL/VOX chápáno jako jakási záchranná terapie a je doporučována pouze, a právě pro tyto osoby, u nichž podle anamnézy selhala léčba virostatiky. Výjimku dle současných standardů EASL představují pacienti s HCV GT3, jak byla tato problematika zmíněna v předchozí části. Oporu těchto doporučení je třeba hledat v publikovaných výsledcích studií 3. fáze studie POLARIS.

Studie POLARIS-1 měla jako cílovou skupinu osob pacienty infikované genotypy HCV 1–6, kteří byli již v minulosti neúspěšně léčeni režimem obsahujícím NS5A inhibitor [22]. Uspořádána byla jako dvojité zaslepená place-

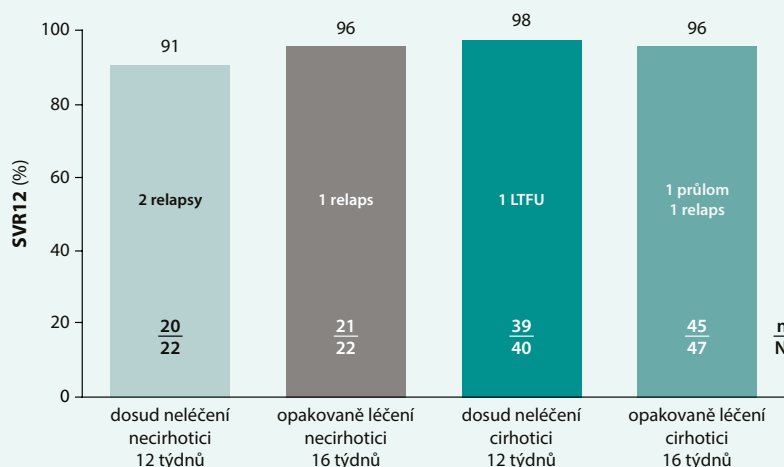
bem kontrolovaná studie. Kombinace SOF/VEL/VOX byla podávána po dobu 12 týdnů. Do studie byli zařazeni pacienti jak s jaterní cirhózou (46 % v léčené větvi), tak pacienti bez jaterní cirhózy. Pacienti infikovaní subtypem 1a tvořili 38 %, 1b 17 %, HCV GT2 2 %, GT3 30 %, GT4 8 % a GT5/6 pak jednotky případů. Účinnost léčby a příčiny selhání režimu u 10 pacientů ukazuje [graf 8](#). Během léčby nedošlo k rozvoji breakthrough/průlomového fenoménu, virologické selhání – relaps infekce – byl pozorován pouze v 6 případech. V ostatních případech nešlo o virologické selhání léčebného režimu. Ve skupině cirhotiků byla SVR12 99 %, mezi pacienty bez cirhózy pak 93 %.

Důležitá byla analýza SVR12 podle přítomnosti RAV v jednotlivých oblastech virového genomu ([graf 9](#)). 83 % osob ve studii mělo výchozí RAV, 79 % mělo výchozí RAV NS5A. Z obrázku je vidět, že mezi osobami s RAV a bez RAV nebyl významný rozdíl v dosažené SVR. Závěr ze studie plynoucí je velmi jednoduchý: kombinace SOF/VEL/VOX představuje dosud neúčinnější a daty nejlépe podpořený režim opakované léčby u pacientů se selháním režimů DAA obsahujících inhibitory NS5A.

Obr. 4. Strukturální vzorec voxilapreviru



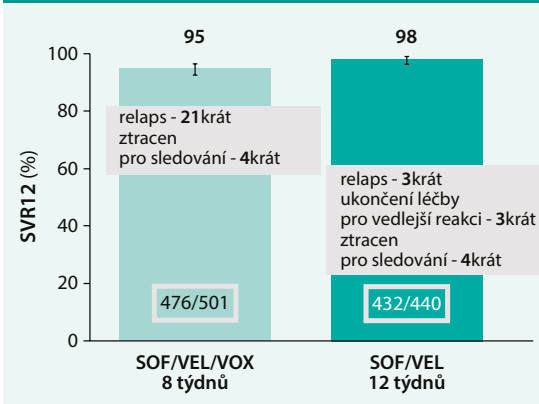
Graf 7. Výsledky studie SURVEYOR-2, část 3



Primárním cílem studie POLARIS-2 bylo srovnání účinnosti režimu SOF/VEL/VOX trvajícím 8 týdnů s režimem SOF/VEL podávaným 12 týdnů u dosud neléčených pacientů infikovaných HCV GT1-6 [23]. Studie byla uspořádána jako otevřená, randomizovaná srovnávací studie. Nejdůležitější výsledky ukazuje **graf 10**. Celková SVR 8týdenního režimu SOF/VEL/VOX byla 95 %, což bylo ve srovnání s SVR12 u 12týdenního režimu SOF/VEL méně, než bylo očekáváno. Ani v této studii nebyl prokázán vliv RAV na výsledek protivirové léčby.

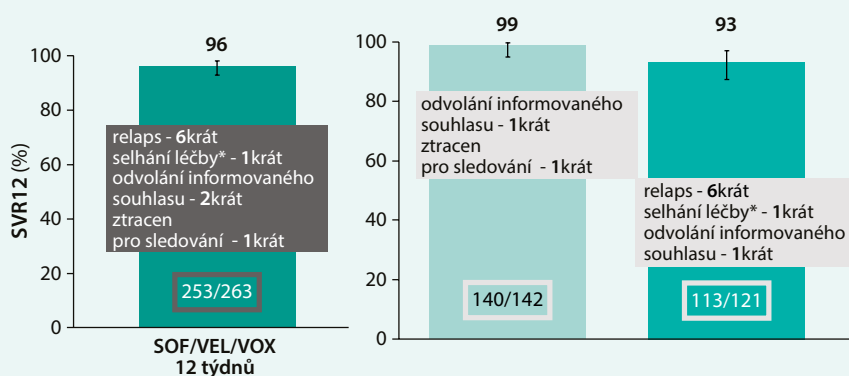
Další studie s názvem POLARIS-3 měla stejné uspořádání jako POLARIS-2, ale zahrnovala pacienty výlučně infikované HCV GT3 s jaterní cirhózou [23,24]. Větev léčená 8týdenním režimem kombinace SOF/VEL/VOX měla 29 % pacientů s počtem trombocytů < 100 000/μl, ve větvi SOF/VEL to bylo 19 %. Do studie byli zařazeni i nemocní v minulosti neúspěšně léčení IFN. SVR12 byla v obou větvích stejná, tedy 96%. V obou větvích nebyla SVR dosažena u 4 nemocných. U skupiny osob nikdy neléčených byla

Graf 10. Celková SVR ve studii POLARIS-2: přímé srovnání režimů SOF/VEL/VOX 8 týdnů a SOF/VEL 12 týdnů



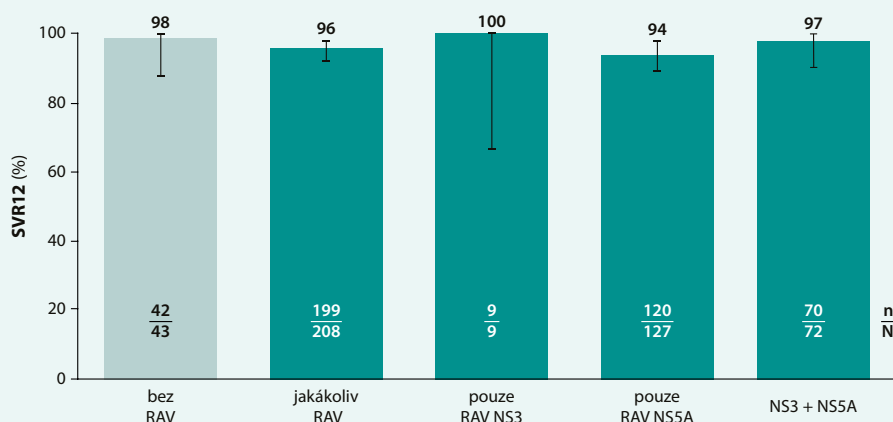
Chybové úsečky ukazují 95% interval spolehlivosti.

Graf 8. Výsledky studie POLARIS-1 a příčiny selhání léčby



*Jako příčina byla prokázána non-adherence.

Graf 9. SVR12 ve studii POLARIS-1 podle výchozích RAV



12 pacientů bylo vyloučeno z analýzy, protože nebyly dostupné požadované kompletní údaje. K analýze RAV bylo užito sekvenování s 15% cut off. Chybové úsečky ukazují 95% interval spolehlivosti.

trojkombinace účinná v 96%, dvojkombinace v 99%. SVR u opakovaně léčených při použití režimu SOF/VEL/VOX byla 97%, u SOF/VEL 91%. Analýza SVR u pacientů s výchozími RAV ukázala, že SVR12 obou režimů u pacientů bez RAV byla 95%. Všichni pacienti s jakoukoliv dokumentovanou variantou kombinací RAV dosáhli v obou větvích vždy SVR12 ve 100 % případů.

Poslední studie ze studií fáze 3, POLARIS-4, byla uspořádána jako přímá komparativní studie režimů SOF/VEL/VOX a SOF/VEL podávaných 12 týdnů u pacientů infikovaných HCV GT1–6 s anamnézou expozice některému DAA s výjimkou inhibitorů NS5A [23,25]. SVR12 v případě kombinace SOF/VEL/VOX byla 97% vs 90% u SOF/VEL. Z virologických selhání byl v prvním pořadí pozorován jediný relaps, ostatní selhání byla z nevírologických důvodů. Mezi pacienty bez cirhózy byl SOF/VEL/VOX účinný v 98 % případů, SOF/VEL v 94 % případů. RAV přítomné před zahájením léčby neměly opět negativní vliv na dosažení SVR.

S ohledem na výše probrané výsledky léčby kombinací SOF/VEL/VOX především u pacientů se selháním předchozí léčby s použitím DAA je dle doporučení EASL tato kombinace pro pacienty s tímto typem onemocnění chápána jako „záchranná“. V jiných indikacích však doporučována není. Jedinou výjimku tvoří pacienti infikovaní HCV GT3 s jaterní cirhózou, u nichž je kombinace SOF/VEL/VOX režimem preferovaným před režimem SOF/VEL + RBV, a to právě pro možnost vynechat z léčby RBV, který je nositelem většiny nežádoucích účinků celé kombinace. Jak již bylo zmíněno, SOF/VEL/VOX nemá v indikaci odpovídající doporučením EASL v ČR stanovenou úhradu, nelze jej proto rutinně použít.

Závěr a shrnutí

Pangenotypové léčebné režimy, tj. režimy s virologickou účinností proti všem genotypům HCV představují pravděpodobně poslední vývojovou fází hledání účinné léčby infekce HCV. Jejich vysoká účinnost, vysoká bezpečnost, a především jednoduchost jejich použití otevírají zcela nové možnosti a úvahy týkající se infekce HCV. Vrcholem těchto úvah jsou snahy o dosažení eliminace HCV, tak jak ji před 2 lety definovala WHO (tab).

Tab. Cíle WHO týkající se eliminace HCV

cíl WHO	rok 2020	rok 2030
počet nově nakažených	snížit o 30 %	snížit o 90 %
počet zemřelých	snížit o 10 %	snížit o 65 %
počet diagnostikovaných	zvýšit na 30 %	zvýšit na 90 %
léčba chronicky nemocných	zvýšit na 3 miliony	zvýšit na 80 %

Literatura

- [World Health organization]. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. 2012. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4html>>.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45(4): 529–538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.013>>.
- Kanwal F, Hoang T, Kramer JR et al. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2011; 140(4): 1182–1188.e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.032>>.
- Deuffic-Burban S, Poynard T, Sulkowski MS et al. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. *J Viral Hepat* 2007; 14(2): 107–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00785.x>>.
- Urbánek P, Husa P, Galský J et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Čas Lék. Česk* 2008; 147(5): 1–12.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975–982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047>>.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 346–355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010>>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>>.
- Eplclusa. SPC. Datum první registrace: 6. července 2016, datum poslední revize textu: červenec 2016. Dostupné z WWW: <www.sukl.cz>.
- Younossi ZM, Stepanova M, Feld J et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(1): 33–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.042>>.
- Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M et al. Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results from Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2016; 63(8): 1042–1048. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw496>>.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2608–2617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>>.
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2618–2628. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1512614>>.
- Maviret. SPC. Datum první registrace: 26. 7. 2017, datum poslední revize textu: listopad 2018. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222376&tab=texts>>.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 2018; 378(4): 354–369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702417>>.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(3): 417–426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>>.
- Forns X, Lee SS, Valdes J et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(10): 1062–1068. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30496-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30496-6)>.
- Brown RS Jr, Hezode C, Wang S et al. Preliminary efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1–6 infection and compensated cirrhosis: the EXPEDI-

TION-8 study [AASLD abstract LB-7]. Hepatology 2018; 68(Suppl 1). Dostupné z WWW: <<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-hepatology/vol/68/suppl/S1>>.

19. Wyles D, Poordad F, Wang S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. Hepatology 2017; 67(2):514–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29541>>.

20. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. J Hepatol 2017; 67(2): 263–271. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.039>>.

21. Vosevi. SPC. Datum první registrace: 26. července 2017, datum poslední revize textu: listopad 2018. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222375&tab=texts>>.

22. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med 2017; 376(22): 2134–2146. Dostupné z DOI: <<http://10.1056/NEJMoa1613512>>.

23. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. Gastroenterology 2017; 153(1): 113–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.047>>.

24. Foster GR, Thompson A, Ruane PJ et al. A Randomized, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks for Patients with Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis: The POLARIS-3 Study. Hepatology 2016; 64(1 Suppl): A258. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/hep.28796>>.

25. Zeuzem S, Flamm S, Tong M et al. A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir or Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1–6 HCV Infection: The POLARIS-4 Study. Hepatology 2016; 64(1 Suppl): A109. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/hep.28796>>.

prof. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

✉ petr.urbanek@uvn.cz

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN-Vojenská fakultní nemocnice Praha

www.uvn.cz

Doručeno do redakce 8. 1. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E

Matúš Mihalčín, Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Infekce virem hepatitidy E (HEV) je jednou z nejčastějších příčin akutní hepatitidy celosvětově. Česká republika je taktéž regionem s přirozeným výskytem HEV genotypu 3. Onemocnění vyvolané různými genotypy má odlišné klinické i epidemiologické charakteristiky. V industrializovaných zemích byly popsány četné lokální zvířecí rezervoáry a infekce je v těchto oblastech považována za zoonózu, s nejvýznamnější cestou přenosu konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa rezervoárových zvířat. U infekce byly navíc popsány četné extrahepatální projevy, i bez dominujícího poškození jater, a taktéž možnost rozvoje chronické hepatitidy u imunokompromitovaných pacientů. Přehledový článek shrnuje aktuální poznatky o onemocnění jater a dalších orgánů způsobeném HEV a současně přístupy k léčbě akutní a chronické hepatitidy E.

Klíčová slova: hepatitida E – léčba akutní/chronické HEV – management HEV v České republice – virus hepatitidy E (HEV)

Current knowledge of hepatitis E virus related disease

Summary

Hepatitis E virus (HEV) infection is one of the most common causes of acute hepatitis worldwide. The Czech Republic is also a region with a natural occurrence of HEV genotype 3. Diseases caused by different genotypes have distinct clinical and epidemiological characteristics. In industrialized countries, numerous local animal reservoirs have been described and infection is considered to be zoonotic disease in these areas. The most significant route of transmission is through ingestion of insufficiently cooked meat of reservoir animals. In addition, numerous extrahepatic manifestations, even without dominant liver disease, and the possibility of chronic hepatitis in immunocompromised patients have been described. The review summarizes the current knowledge of HEV related disease and current approaches to the treatment of acute and chronic hepatitis E.

Key words: hepatitis E – management HEV in The Czech Republic – treatment of acute/chronic HEV– virus hepatitis E (HEV)

Úvod

Historicky bylo první podezření na epidemickou non-A non-B hepatitidu vyjádřeno v Indii v roce 1978. Podezření, že se jedná o nový virus způsobující hepatitidu u lidí, bylo potvrzeno během epidemie hepatitidy se stejnými epidemiologickými rysy u jednotky sovětské armády působící v Afganistánu v roce 1983. Virus byl kompletně sekvencován až v roce 1991. Aktuálně je známo již 8 genotypů viru.

Epidemiologie

Většina infekcí probíhá v oblastech jižní Asie, Subsaharské Afriky a Střední Ameriky, v nichž bylo podle odhadu jen v roce 2005 nově nakaženo 20,1 milionu obyvatel [1]. V těchto endemických oblastech jednoznačně dominuje HEV genotypů 1 a 2 a k přenosu nákazy dochází

fekálně-orální cestou. Příčinou epidemií jsou většinou kontaminované vodní zdroje. Ke kontaminaci zpravidla dochází při záplavách, při nichž se pitná voda smísí s odpadní vodou kontaminovanou fekáliemi lidí nebo zvířat.

Výskyt viru byl však v posledních letech prokázán téměř celosvětově. Mimo endemické oblasti, v tzv. oblastech se sporadickým výskytem, způsobuje onemocnění většinou genotyp 3, vzácně genotypy 4–8. Mechanismus přenosu i klinické charakteristiky onemocnění jsou v těchto oblastech odlišné. Jedná se převážně o oblasti s vysokým hygienickým standardem a k přenosu viru dochází konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa zvířat, která představují rezervoár infekce. Zatím byl tento způsob přenosu prokázán u vepřového masa a jater, zvěřiny, mořských plodů, velbloudů a četných dalších savců. U těchto zvířat nelze vyloučit ani možnost přenosu

přímým kontaktem a následnou ingescí virionů. Nakažena zvířata přitom nevykazují projevy onemocnění. Malé procento infekcí vzniká vertikálním přenosem z matky na plod a krevními produkty. Interhumánní přenos má pouze zanedbatelný význam a mimo endemické oblasti se jedná maximálně o kazuistické případy. Je zvažována i možnost přenosu při transplantacích orgánů a při homosexuálním pohlavním styku partnerů mužského pohlaví [2]. Rozložení endemických oblastí a oblastí sporadického výskytu HEV ve světě zobrazuje [obr. 1](#).

Stanovení celosvětové séroprevalence je obtížné. Podle studií v industrializovaných zemích byla pozitivita protilátek prokazována u 1–25 % populace [3]. Podle údajů z Epi-datu, počet hlášených onemocnění akutní hepatitidou E v České republice v posledním desetiletí narůstá ([graf 1](#)) [4]. Průměrná incidence onemocnění v ČR v posledních letech dosahuje přibližně 3/100 000 obyvatel. Na území ČR byla doposud provedena jediná séroprevalenční studie, zjišťující přítomnost protilátek proti viru hepatitidy E. Jednalo se o séra náhodně vybraných osob ve věkové skupině 15–64 let z běžné populace v roce 2001. Celková séroprevalence v přehledu činila 6,7 %, přepočtená na počet osob v ČR pak 8,6 % [5]. Testováním stolice prasat domácích (*Sus scrofa f. domestica*) z 10 farem v ČR byla zjištěna pozitivita HEV u 5 % zvířat a u 4 % testovaných volně žijících prasat divokých (*Sus scrofa*) [6].

Klinický průběh hepatitidy E

Inkubační doba nákazy HEV je u perorálně nakažených lidských dobrovolníků 4–5 týdnů s maximálním případným intervalem 2–6 týdnů. Podle výzkumu na primátech je přímá souvislost mezi infekční dávkou a intenzitou onemocnění a inverzní vztah mezi infekční dávkou a inkubační dobou. Infekce probíhá ve většině případů

asymptomaticky. Symptomatické případy se manifestují podobně jako akutní hepatitidy jiné etiologie a nelze je klinicky rozlišit. Může se objevit abdominální diskomfort, nauzea, subfebrilie, celková slabost či tlak v pravém podžebří. Poškození jater vzniká pravděpodobně na imunologickém podkladě. Výsledky laboratorního vyšetření vykazují v akutní fázi onemocnění vždy zvýšenou aktivitu sérové alaninaminotransferázy (ALT) spolu s asparátaminotransferázou (AST), která však u pacientů bez chronického onemocnění jater bývá nižší než ALT. Zachycené hodnoty se pohybují v závislosti na fázi infekce v jednotkách až desítkách $\mu\text{kat/l}$. Zvýšená hodnota sérového nekonjugovaného bilirubinu a ikterus bývají pozorovány u méně než poloviny případů. Aktivita sérové alkalické fosfatázy (ALP) a gamaglutamyltransferázy (GGT) bývá zvýšená nekonstantně. Symptomy odezní většinou v průběhu prvních 2 týdnů. Zvýšená aktivita sérových aminotransferáz trvá většinou do 4–6 týdnů, přičemž v typických případech bývá nejdéle pozorována zvýšená aktivita sérové GGT.

Z klinického pohledu lze nejčastější genotypy rozdělit do 2 skupin, které mají společné epidemiologické a klinické rysy. Genotypy HEV-1 a HEV-2, vyskytující se v endemických oblastech s teplým klimatem, vytváří odlišný obraz onemocnění než genotypy HEV-3 a HEV-4. Charakteristiky jednotlivých onemocnění uvádí [tab](#). Genotypy HEV-5 až HEV-8 byly zatím popsány jen v jednotlivých případech.

Těžší průběh nemoci je popisován u pacientů s preexistujícím onemocněním jater u všech genotypů HEV. Počáteční fáze infekce probíhá jako akutní hepatitida E u jinak zdravých pacientů, následně ale může dojít k dekompenzaci chronického onemocnění jater až jejich selhání a úmrtí.

Obr. Rozložení endemických oblastí a oblastí sporadického výskytu HEV ve světě



V posledních letech byla popsána i chronická hepatitida E, která byla definována jako perzistence HEV RNA v séru nebo stolici a/nebo perzistence protilátek třídy IgM proti HEV v séru po dobu nejméně 6 měsíců společně s elevací jaterních enzymů v séru. Dochází k tomu u imunokompromitovaných pacientů. Nejrizikovější jsou pacienti po transplantaci orgánu nebo kmenových buněk (60 % přechází do chronicity), pacienti po chemoterapii pro hematologickou malignitu a pacienti infikovaní virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) v pokročilém stadiu s počtem CD4-lymfocytů méně než 250 bb/mm³. Většina pacientů s chronickou hepatitidou je po odeznění akutní infekce bezpříznaková. Jen u části z nich v určité míře přetrvávají symptomy akutní infekce, jako je ikterus, únava, abdominální diskomfort nebo zvýšená teplota. Infekce však může vést k cirhóze a selhání jater.

V oblastech endemického výskytu HEV, je popisována mnohem vyšší tzv. attack rate (procento osob, ze všech exponovaných, které onemocněly) u těhotných žen, u kterých byl popisován i fulminantní průběh onemocnění. Vzhledem k výskytu tohoto jevu v oblastech endemických pro genotyp HEV-1 (tropické oblasti) se zatím uvažuje o spojitosti s tímto genotypem. V ČR nebyla pozorována u těhotných žen vyšší morbidita ani komplikace.

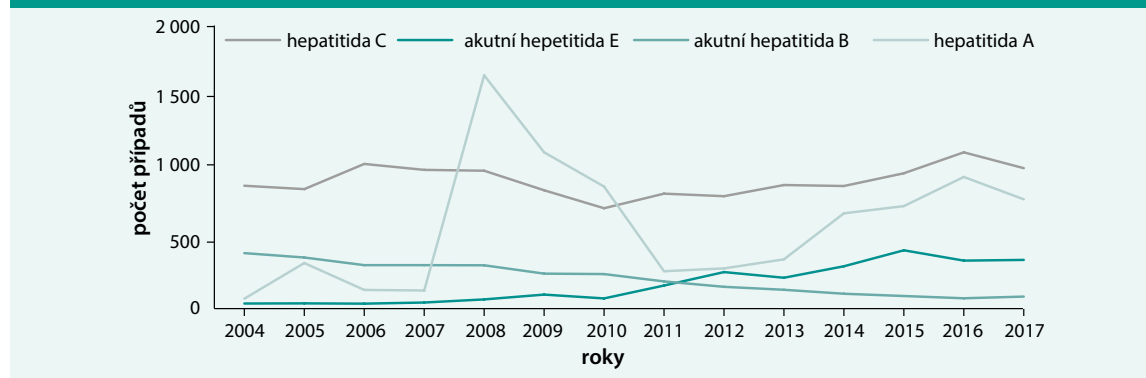
Extrahepatální manifestace

S přibývajícím počtem nově diagnostikovaných případů hepatitidy E v Evropě a Severní Americe byly popsány

četné extrahepatální manifestace onemocnění. Mezi nejčastěji pozorované patří subakutní postižení nervového systému, především periferního, akutní pankreatitida, glomerulonefritida, smíšená kryoglobulinemie a trombocytopenie. Kauzální souvislost u jednotlivých projevů je aktuálně vyhodnocována. Jako mechanismus vzniku postižení jsou zvažovány přímé poškození tkání množícím se virem nebo nepřímé poškození imunitně mediovaným mechanismem (molekulární mimikry nebo poškození tkání depozicí komplexů virus-protilátka).

Doposud popsané případy neurologického postižení v souvislosti s hepatitidou E patřily do genotypů 1 a 3. Nejčastěji se jednalo o syndrom Guillainův-Barréův (GBS) a oboustrannou neuralgickou amyotrofii, u kterých je souvislost s infekcí HEV považována za velmi pravděpodobnou [7,8]. Guillainův-Barréův syndrom je autoimunitní onemocnění postihující periferní nervovou soustavu. Podkladem je akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – AIDP) vzniklá na podkladě zkřížené reaktivity lidských a mikrobiálních antigenních epitopů. Projevuje se jako chabá paréza s hyporeflexií až areflexií, která typicky začíná na dolních končetinách a postupuje ascendentně v průběhu hodin až týdnů. Může být přítomná porucha cití a rovnováhy a také pocit parestézií končetin. Neuralgická amyotrofie, v anglosaské literatuře používáno též eponym Parsonage-Turner syndrom, je idiopatická periferní neuropatie většinou v oblasti brachiálního

Graf 1. Hlášený výskyt virových hepatitid v České republice v Epidatu v letech 2004–2017. Upraveno podle [4]



Tab. Charakteristiky onemocnění vyvolaného odlišnými genotypy HEV

genotyp 1 + 2 (HEV-1 a HEV-2)	genotyp 3 + 4 (HEV-3 a HEV-4)
rozvojové krajiny	výskyt celosvětově
sporadický i epidemický výskyt	sporadický výskyt
přenos fekálně-orální cestou	přenos potravou a krevními přípravky
není zvířecí rezervoár	zvířecí i lidské rezervoáry
ikterické průběhy časté	ikterický průběh méně častý
25% mortalita v graviditě	nebyl popsán těžký průběh v graviditě
nejsou chronické infekce	možnost chronické infekce

plexu způsobující multifokální parézu a senzickou poruchu. Stav se manifestuje jako silná akutně vzniklá bolest ramene, lopatky, ale i krku, paže a předloktí. Motorický deficit se obvykle rozvíjí při zmírnění bolesti. Vzniká slabost s omezením pohybu v postižených oblastech a postupně i svalová atrofie. Postižení trvá několik hodin až několik měsíců [9]. Pro malý počet případů zatím nelze jednoznačně definovat souvislost dalších neurologických projevů. Během infekce HEV byly popsány i případy meningoradikulitidy, mononeuritis multiplex, Bellovy obrny, vestibulární neuritidy a periferní neuropatie malých vláken [7].

O souvislosti postižení ledvin během infekce virem HEV existují důkazy odvozené z laboratorních experimentů i na základě klinických observací. Většina z doposud publikovaných případů byla zaznamenána u imunokompromitovaných pacientů. Patogeneze postižení je připisována imunitně podmíněným mechanismům, podobně jak u glomerulárního postižení u chronické hepatitidy C nebo hepatitidy B [10,11].

Akutní pankreatitida je popisovanou komplikací u všech virových hepatitid, většinou u infekcí s fulminantním průběhem. Oproti tomu, případy pankreatitidy popsané u hepatitidy E nevznikly u pacientů s fulminantním selháním jater. Všechny doposud publikované případy proběhly u pacientů nakažených v jižní Asii [10,11].

Souvislost různých hematologických projevů a smíšené kryoglobulinemie s infekcí HEV je zatím považována za možnou, malé soubory popsaných případů ale neumožňují asociaci potvrdit [10,11].

Diagnostika

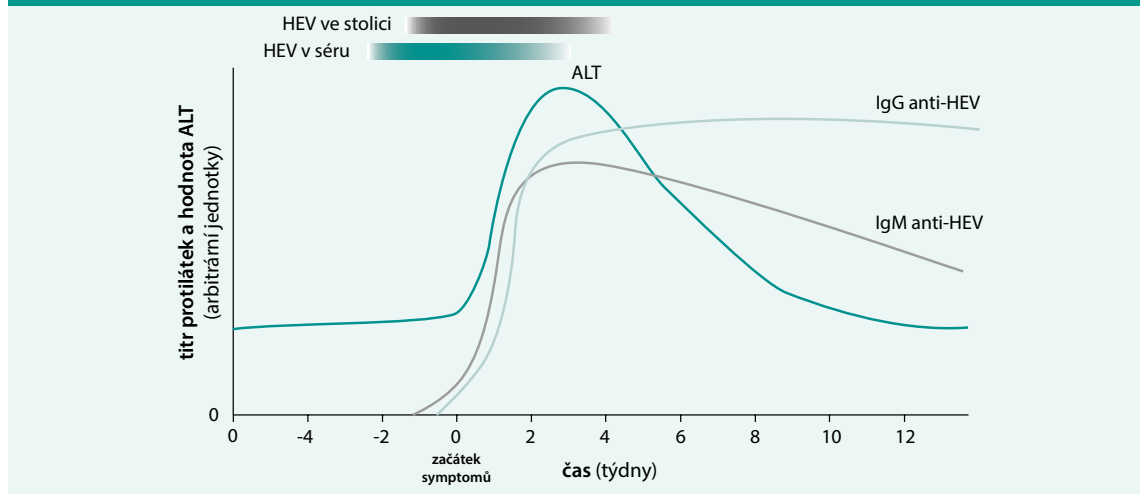
Diagnóza akutní infekce se zakládá na průkazu přítomnosti protilátek třídy IgM proti HEV v séru metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Pozitivita se objevuje 1–4 dny po nástupu symptomů a trvá přibližně 4–6 měsíců. Vzestup hladiny protilátek třídy IgG následuje

téměř současně s tvorbou protilátek IgM a jejich hladina kulminuje během nejvyšší aktivity aminotransferáz v séru. V séru jsou pak detekovatelné roky a zřejmě zajišťují ochranu před případnou další infekcí HEV. Podle různých studií není ale senzitivita komerčních testů ELISA uspokojivá. Nezávislé práce udávají senzitivitu 79 % a 59,6 % a specifitu 90 % a 77,5 % [12,13]. Přímý průkaz HEV RNA v séru nebo ve stolici pomocí reverzně-transkriptní polymerázové řetězové reakce (reverse-transcriptase polymerase chain reaction – RT-PCR) se doporučuje jako konfirmační metoda v nejasných případech a jako metoda volby u imunokompromitovaných pacientů, u kterých může být tvorba specifických anti-HEV protilátek opožděná. Konfirmaci lze doporučit zejména v případech, kdy se zvažuje zavedení antivirové léčby. Ve stolici i v séru je u většiny pacientů virus detekovatelný již 6. den po infekci (i 2 týdny před nástupem symptomů) a mizí postupně při vzestupu aktivity aminotransferáz a s tvorbou protilátek proti HEV. V krvi se virus objevuje dříve než ve stolici, je však detekovatelný kratší dobu [14]. Dostupnost vyšetření HEV RNA metodou PCR ze stolice je v ČR ale omezená. Vyšetření protilátek metodou western blot může teoreticky zvýšit specifitu sérologického vyšetření, u imunokompromitovaných pacientů může ale být negativní a přednost se proto dává metodě PCR. Dynamiku titru protilátek v séru, virové nálože v séru a stolici a hodnoty alaninaminotransferázy v séru během infekce HEV znázorňuje graf 2.

Terapie

Akutní hepatitida E ve většině případů nevyžaduje protivirovou léčbu a téměř ve všech případech dojde spontánně k eliminaci viru. Pacienti s preexistujícím onemocněním jater, v našich podmínkách nejčastěji s cirhózou toxonutritivní etiologie, mohou progredovat do fulminantního selhání jater. V těchto případech lze uvažovat o medikamentózním ovlivnění průběhu nemoci ještě

Graf 2. Dynamika hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) v séru, titru protilátek (IgM anti-HEV, IgG anti-HEV) v séru a virové nálože v séru a stolici během infekce HEV



před rozvojem selhání funkce jater. Dalšími situacemi, v nichž hrozí riziko trvalých následků v případě trvání virové infekce, jsou chronická hepatitida E u imuno-kompromitovaných pacientů a akutní či chronické infekce se závažnými extrahepatálními komplikacemi.

Evropská asociace pro studium jater (European Association for the Study of the Liver – EASL) vydala letos doporučený postup pojednávající o diagnostice a léčbě hepatitidy E [2]. Následující doporučení jsou výsledkem konsenzu vzniklého z dostupných zkušeností s léčbou.

Za lék volby je považován ribavirin. Jedná se nukleosidový analog používaný k léčbě hepatitidy typu C. Mechanismus jeho účinku nebyl doposud dostatečně vysvětlen. Zvažována je inhibice replikace HEV přes depleci guanosin trifosfátu (GTP). Indikace ribavirinu jsou momentálně omezeny na pacienty s těžkým průběhem akutní hepatitidy E a na případy dekompenzace chronického jaterního onemocnění při infekci virem hepatitidy E. Zatím nebyla stanovena doporučená dávka ribavirinu ani délka podávání. Byly publikovány i případy úspěšného použití kortikoidů u akutního selhávání funkce jater. Aktuálně ale není dostatek důkazů k doporučení použití kortikoidů k léčbě akutního selhání jater u infekce HEV.

V případech chronické hepatitidy E je jako první léčebný krok doporučeno snížit úroveň imunosuprese, co postačuje přibližně u 1/3 pacientů. U pacientů s 3 měsíce prokazatelnou HEV RNA v séru i po snížení úrovně imunosuprese, je doporučeno zavést léčbu ribavirinem na 12 týdnů. Při trvání virémie lze podávání ribavirinu prodloužit, přidat pegylovaný interferon α a eventuálně změnit základní imunosupresivní terapii. Detailní postup léčby chronické hepatitidy E je mimo rozsah tohoto přehledu a zájemce lze odkázat na přehledové práce [2,15,16].

Existuje řada podpůrných léků a potravinových doplňků již desetiletí používaných k rychlejší úpravě hodnot aktivity jaterních enzymů, jak u akutních, tak u chronických nemocí jater. Mechanismus účinku těchto látek se většinou vztahuje k jejich antioxidantní aktivitě. U některých byla prokázána částečná účinnost, chybí však randomizované, dobře designované, studie, které by případně mohly vést k doporučení jejich užití [17,18].

Prevence

Závěry studií na buněčných kulturách naznačují, že virus ztrácí infektivitu po působení teploty 70 °C déle než 2 min a 80 °C déle než 1 min. Naproti tomu, možnost vyvolat nákazu byla prokázána při působení pokojové teploty i po 28 dnech [19]. Význam těchto observací pro možnost přenosu infekce jídlom zůstává však nejasný. Přenos infekce konzumací nedostatečně tepelně opracovaného vepřového masa, masa z divočáky nebo vysoké zvěře, byl Evropě opakovaně potvrzen. Lze proto doporučit vyhýbat se takovým pokrmům osobám s rizikem těžké akutní nebo chronické infekce HEV.

Vzhledem k prokázanému přenosu infekce transfuzí krve nebo krevních derivátů v mnoha evropských

zemích je možnost prevence této cesty přenosu námětem pro diskusi. Většina postransfuzních infekcí je sice asymptomatických, u rizikových příjemců krve však může dojít k rozvoji chronické hepatitidy E nebo fulminantní hepatitidy [2].

V roce 2011 byla v Číně licencována vakcína proti HEV. Její účinnost proti rozvoji akutní symptomatické hepatitidy je 97% a předpokládá se její pangenotypové působení. Dosavadní informace svědčí pro její bezpečnost v těhotenství [20]. Nemáme ale dostatek informací o její protěktivě u nejrizikovějších pacientů s chronickým onemocněním jater a u imunosuprimovaných pacientů.

Závěr

V diferenciální diagnostice příčin akutního zhoršení funkce jater v ČR patří hepatitida E na první místa. Většina infekcí HEV má anikterický průběh a může se klinicky manifestovat extrahepatálním projevem, nejčastěji různou periferní neurologickou symptomatologií. Přítomnost protilátek proti HEV je proto nutné vyšetřit u všech pacientů s obrazem akutní hepatitidy, u pacientů s nevysvětlitelným zhoršením chronického onemocnění jater, u imuno-kompromitovaných pacientů s nevysvětlitelnou chronickou hepatopatií a u pacientů s hepatopatií vzniklou po transfuzi krve. Taktéž u pacientů s neurologickou amyotrofií, Guillainovým-Barréovým syndromem a encefalomyelitidou, i bez zvýšené aktivity aminotransferáz v séru, je vhodné zvážit vyšetření na možnost probíhající infekce virem hepatitidy E. Při hodnocení výsledku testu ELISA je nutno zohlednit relativně vysokou četnost falešně pozitivních výsledků a zejména v případech, v nichž výsledek mění diagnosticko-terapeutický postup, doplnit vyšetření PCR HEV RNA ze séra nebo stolice, popřípadě vyšetření ELISA s odstupem konfirmovat.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17–31921A

Literatura

1. Rein DB, Stevens GA, Theaker J et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55(4): 988–997. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/hep.25505>.
2. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatology* 2018; 68(6): 1256–1271. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005>.
3. Arends J, Ghisetti V, Irving W et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014; 59(9): 81–88. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jcv.2013.11.013>.
4. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2008–2017 – relativně, SZÚ. Dostupné z WWW: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2008–2017-relativne>.
5. Němeček V, Butovičová P, Malý M et al. The prevalence of antibodies against Hepatitis E Virus in the Czech Republic: serological survey. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2017; 66(1): 3–7.
6. Kubankova M, Kralík P, Lamka J et al. Prevalence of Hepatitis E Virus in Populations of Wild Animals in Comparison with Animals Bred in Game Enclosures. *Food Environ Virol* 2015; 7: 159–163. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s12560–015–9189–1>.
7. Pischke S, Hartl J, Pas SD et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatology* 2017; 66(5): 1082–1095. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.016>.

8. Kamar N, Marion O, Abravanel F et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016; 36(4): 467–472. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/liv.13037>>.
9. van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82(6): 498–503. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1212/WNL.0000000000000112>>.
10. Negro F, Forton D, Craxi A et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1345–1360. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035>>.
11. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(3): 268. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S1473-3099\(15\)70034-4](http://doi: 10.1016/S1473-3099(15)70034-4)>.
12. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2013; 58(4): 629–634. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.jcv.2013.10.010>>.
13. Avellon A, Morago L, Garcia-Galera MDC et al. Comparative sensitivity of commercial tests for hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol* 2015; 87(11): 1934–1939. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/jmv.24251>>.
14. Panda SK, Varma SP. Hepatitis E: Molecular Virology and Pathogenesis. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(2): 114–124. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.jceh.2013.05.001>>.
15. Peters van Ton AM, Gevers TJG, Drenth JPH. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J Viral Hepat* 2015; 22(12): 965–973. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/jvh.12403>>.
16. Kamar N, Izopet J, Tripon S et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1111–1120. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1215246>>.
17. Ferenci P. Silymarin in the treatment of liver diseases: What is the clinical evidence? *Clin Liver Dis* 2016; 7(1): 8–10. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/cld.522>>.
18. Mihalčín M, Fašáneková L et al. Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E. *Klin Farmakol Farm* 2017; 31(1): 15–18.
19. John R, Trojnar E, Filter M et al. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82(14): 4225–4231. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1128/AEM.00951-162>>.
20. Wu T, Zhu FC, Huang SJ et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatol Baltim Md* 2012; 55(6): 2038. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/hep.25522>>.

MUDr. Matúš Mihalčín

✉ mihalcin.matus@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 16. 10. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

URSOSAN®

ursodeoxycholová kyselina

Léčí hepatobiliární poškození nejen s cholestázou¹

Signifikantně snižuje ALT, ALP, GGT a histologický stupeň steatózy u pacientů s NASH^{2,3}



Signifikantně redukuje ALT, AST u pacientů s VHC a VHB⁴

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

Zkrácené informace o léčivém přípravku

URSOSAN 250 mg tvrdé tobolky. Složení: Acidum ursodeoxycholicum (UDCA) 250 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Hepatitidy různé etiologie s cholestatickým syndromem. Primární biliární cirhóza I. a II. stadia (PBC). Primární sklerotizující cholangitida (PSC). Disoluce radio-transparentních cholesterolových žlučových kamenů (do velikosti 1,5 cm) u nemocných s vysokým operačním rizikem a u nemocných po litotrypsii s funkčním žlučníkem. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu. Poruchy jater a žlučových cest při cystické fibróze u dětí od 6 do 18 let. **Dávkování a způsob podání:** PBC, PSC a jiné stavy spojené s intrahepatální cholestázou: 10–15 mg/kg/den (2–6 tobolek) rozděleně do 2–3 dávek. Reaktivní gastritida při duodenogastrickém refluxu: 10–14 dní 1 tobolka denně před spaním; u dětí se doporučuje 10–20 mg/kg/den. Disoluce žlučových kamenů: obvykle 10 mg/kg/den, tj. 2–5 tobolek jednorázově večer – délka léčby optimálně 0,5–2 roky. Děti s cystickou fibrózou od 6 do 18 let: 20 mg/kg/den ve 2–3 dávkách s následným zvýšením na 30 mg/kg/den, je-li to nutné. Tobolky se polykají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na UDCA a pomocné látky; akutní zánět žlučníku a žlučových cest; obstrukce vývodných žlučových cest; kalcifikované žlučové konkrementy; porušená kontraktilita žlučníku; časté biliární koliky; děti po neúspěšné porto-enterostomii nebo děti s biliární atrezií bez zajištění dobrého průtoku žluči; děti do 2 let. **Nežádoucí účinky:** Průjem, urtika, bolesti v nadbřišku. **Interakce:** Cholestyramin, kolestipol, antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo oxid hlinitý snižují vstřebávání a účinnost UDCA. Tyto přípravky doporučujeme užít 2 hodiny před, nebo 2 hodiny po podání UDCA. Současné podávání s ciprofloxacinem, dapsonem, nitrendipinem může vést ke snížení jejich účinku; s cyklosporinem může vést k ovlivnění jeho absorpce. Hypolipidemika (zejména klofibrát) a estrogény zvyšují sekreci cholesterolu do žluče, mohou podporovat tvorbu žlučových kamenů a tím zhoršují vyhlídky na úspěch léčby. **Upozornění:** V průběhu léčby je třeba kontrolovat jaterní enzymy: v prvních 3 měsících ve čtyřtýdenních intervalech, později 1x za čtvrt roku. Neužívat během těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. Chránit před vlhkostí. **Balení:** 25, 30, 50, 90 nebo 100 tvrdých tobolek po 250 mg. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 15. 5. 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.

0115711201

PRO.MED.CS Praha a.s.

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

www.promed.cz



Innovation & Care

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Nealkoholové postižení jater při steatóze

Radan Brůha

IV. interní klinika – klinika hepatologie a gastroenterologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Nealkoholové postižení jater při steatóze (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) považované za jaterní manifestaci metabolického syndromu je v současnosti celosvětově nejčastějším jaterním onemocněním (s prevalencí 17–46 % v dospělé populaci). NAFLD je spojeno s onemocněním diabetes mellitus 2. typu, obezitou i genetickými faktory. Jedná se o široké spektrum postižení od prosté steatózy, přes nealkoholovou steatohepatitidu (Non-Alcoholic SteatoHepatitis – NASH), různé stupně fibrózy až po jaterní cirhózu se všemi jejími komplikacemi. Prostá steatóza je považována za benigní onemocnění, vývoj do pokročilých jaterních onemocnění je spjat s přítomností NASH. Jaterní steatózu lze diagnostikovat běžnými zobrazovacími metodami, naproti tomu diagnóza NASH je možná pouze histologicky. Léčba NAFLD je založena na změně životního stylu a redukci hmotnosti. Žádný lék není v tuto chvíli pro léčbu NAFLD/NASH schválen. Na základě publikovaných prací lze v léčbě biopticky ověřeného NASH zvážit léčbu vitamínem E nebo pioglitazonem. Ve fázi klinických studií je mnoho preparátů s antifibrotickými nebo protizánětlivými účinky, které by mohly být v léčbě NASH využity. V poslední době se zmiňuje otázka screeningu NAFLD a přítomnosti fibrózy u rizikových skupin pacientů (např. pacienti s diabetem 2. typu).

Klíčová slova: fibróza – jaterní steatóza – metabolický syndrom – NAFLD

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the hepatic manifestation of a metabolic syndrome, is a leading cause of chronic liver disease worldwide with prevalence 17–46 % in adult population. NAFLD is associated with type 2 diabetes, obesity and genetic factors and includes a spectrum of potentially progressive liver disease that comprises of simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), variable degree of fibrosis and, ultimately, cirrhosis. Simple steatosis has been considered a benign condition, while the progression to fibrosis and advanced liver disease is related to NASH development. While steatosis is diagnosed by routine imaging methods, NASH could be diagnosed only by liver biopsy. Life style modification and weight reduction is the method of choice in the treatment of NAFLD. Despite intensive effort, no pharmacological treatment of NAFLD has been approved; based on the results of clinical trials the use of vitamin E or pioglitazone could be considered in the treatment of bioptically proved NASH. New antifibrotic and anti-inflammatory agents for the treatment of NASH are under evaluation. Recently, screening for NAFLD and/or advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes has been advocated.

Key words: fibrosis – metabolic syndrome – NAFLD – steatosis

Úvod

Nealkoholové postižení jater při steatóze (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) zahrnuje spektrum patologických stavů od prosté jaterní steatózy přes nealkoholovou steatohepatitidu (Non-Alcoholic SteatoHepatitis – NASH), různý stupeň fibrózy, až po jaterní cirhózu se všemi jejími komplikacemi včetně portální hypertenze a hepatocelulárního karcinomu. NAFLD se dnes považuje za jaterní manifestaci metabolického syndromu.

NAFLD je definováno přítomností jaterní steatózy (zjištěné zobrazovacími metodami nebo histologicky) a vyloučením jiných příčin sekundární akumulace tuku v játrech, jako jsou nadměrná konzumace alkoholu, užívání určitých léků či vrozené metabolické choroby [1]. U většiny pacientů souvisí NAFLD s výskytem metabolického syndromu nebo jeho jednotlivých komponent (centrální

obezita, diabetes 2. typu, dyslipidemie a arteriální hypertenze). NAFLD lze rozdělit podle histologického nálezu na prostou steatózu (tukové inkluze ve více než 5 % hepatocytů při histologickém vyšetření) a NASH (kromě steatózy jsou přítomny zánětlivé změny a známky poškození hepatocytů – tzv. péřovitá degenerace a dále může, ale nemusí být přítomna jaterní fibróza). Ve fázi cirhózy může tuk z hepatocytů postupně mizet (tzv. „vyhaslý“ NASH), a diagnóza je tak postavena na anamnestických údajích a klinických souvislostech.

Epidemiologie

NAFLD je dnes nejčastějším chronickým jaterním onemocněním ve vyspělých zemích s prevalencí mezi 17–46 % v dospělé populaci [2]. Prevalence NAFLD v evropské populaci se pohybuje okolo hodnoty 25 %. Předpokládá

daná incidence NAFLD v západních zemích je 28 na 1 000 obyvatel/rok [3]. Výskyt NAFLD těsně souvisí s výskytem obezity (především viscerálního typu) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). U pacientů s těžkou obezitou se NAFLD vyskytuje ve více než 80 % případů [4], u pacientů s DM2T až v 75 % [5]. Určit přesnou prevalenci NASH je obtížnější, neboť její přesná diagnóza je možná pouze histologicky. Předpokládaná prevalence NASH v evropské populaci je pravděpodobně mezi 1,5–6,5 % [6]. Asi čtvrtina pacientů s NASH má v době diagnózy pokročilou fibrózu a 10–15 % z nich má již cirhózu. Cirhóza, dříve označovaná jako kryptogenní, souvisí z větší části právě s NASH. NASH cirhóza je dnes 3. nejčastější indikací k jaterní transplantaci.

Samotná jaterní steatóza se považuje za benigní onemocnění. Riziko pro vznik fibrózy a vývoj do cirhózy je spjato s přítomností NASH [7]. NAFLD se do fáze cirhózy většinou vyvíjí více desetiletí (schéma 1). Mezi rizikové faktory pro vznik NASH a fibrózy patří především věk vyšší než 50 let, obezita, inzulinová rezistence, DM2T, zvýšená hladina feritinu a některé genetické vlivy (PNPLA3). NAFLD lze považovat za multisystémové onemocnění, které se většinou nevyskytuje samostatně, ale provází další chorobné stavy. NASH zvyšuje riziko mortality na jaterní choroby 10krát [7], mortality na kardiovaskulární onemocnění 2,1krát a celkové mortality 2,3krát [8].

Patofyziologie

Patofyziologický mechanismus vedoucí ke vzniku NAFLD a k následující progresi do NASH je multifaktoriální. Účastní se ho genetické a epigenetické faktory, faktory zevního prostředí, vysoký kalorický příjem, nevhodné složení stravy a nízká fyzická aktivita. Základním mechanismem spojujícím metabolický syndrom a NAFLD je nepochopitelný poměr mezi příjmem a výdejem energie vedoucí k akumulaci tuku nejen v tukové tkáni, ale i v orgánech, které k tomu nejsou určeny (játra, svaly, omentum nebo pankreas). V případě vzniku obezity a/nebo inzulinové rezistence se pak tuková tkáň chová jako „endokrinní orgán“, který uvolňuje zvýšené množství volných mastných kyselin (VMK) a řadu cytokinů [9]. V jaterních buňkách tak dochází nejen ke tvorbě triacylglycerolů a jejich ukládání

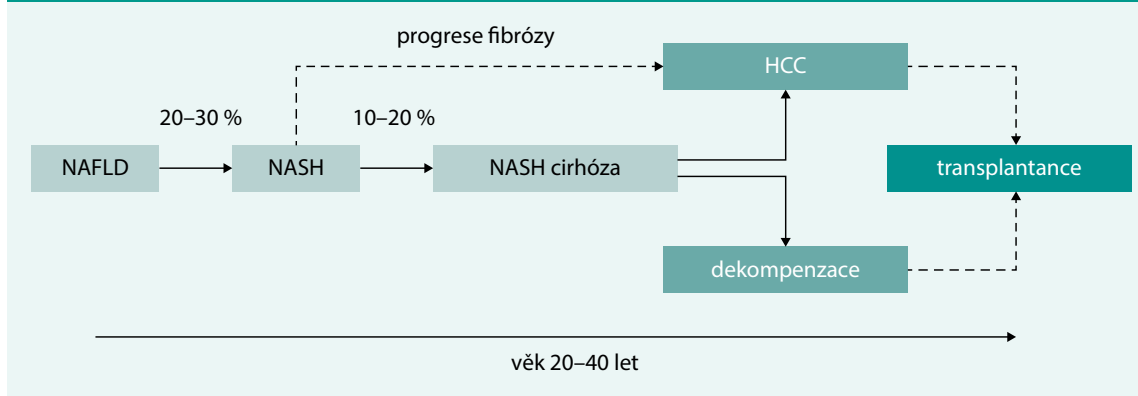
do tukových kapének, ale k řadě dalších dějů. Na následném vývoji NASH se nejspíše podílejí vedlejší produkty nebo meziprodukty metabolismu volných mastných kyselin, oxidační stres vznikající při zvýšené oxidaci mastných kyselin v mitochondriích, účinky cytokinů produkovaných jak v tukové tkáni, tak v játrech, bakteriální toxiny pocházející z lumen tenkého střeva při syndromu bakteriálního přerůstání, genetická dispozice [10] a další. Z genetických dispozic má největší význam modifikace (polymorfismus) genu pro „patatin-like phospholipase domain containing protein 3“ (PNPLA3). Přítomnost missense varianty p.I148M v tomto genu je díky snížené lipázové aktivitě spjata se zvýšenou akumulací tuku pouze v játrech, a nikoli v jiných orgánech. NAFLD u pacientů s touto genetickou variantou PNPLA3 je nezávislý na přítomnosti diabetu, inzulinové rezistence či obezity a má tendenci se vyvíjet do NASH s následným rizikem vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC) [11]. Přítomnost varianty p.I148M v PNPLA3 vysvětluje částečně vznik NAFLD u štíhlých jedinců.

Diagnóza

Diagnóza NAFLD vyžaduje vyloučení jiných možných příčin jaterního poškození – především požívání nadměrného množství alkoholu, chronických virových hepatitid B a C, autoimunního poškození, polékového poškození a některých metabolických chorob (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie).

Nejvýznamnějším klinickým projevem NAFLD je únava, která může být výrazná (podobná únavě pacientů u primární biliární cholangitidy) a překvapivě nesouvisí s aktivitou onemocnění. Až u poloviny pacientů je NAFLD klinicky němý a diagnostikuje se na základně náhodně zjištěné elevace transamináz nebo sonografického nálezu. Většina pacientů je diagnostikována v 5. nebo 6. dekádě života, ale NAFLD lze dnes nalézt i u mladých osob, a dokonce u dětí. Při fyzikálním vyšetření má asi 75 % pacientů s NAFLD hepatomegalii, jinak ve fyzikálním nálezu většinou dominuje přítomnost komorbidit (obezita a hypertenze). Vždy je třeba posoudit základní antropometrii, tj. alespoň stanovit BMI a změřit obvod pasu.

Schéma 1. Vývoj jaterního onemocnění při NAFLD/NASH



V laboratoři lze nalézt vyšší hodnoty transamináz, ale je prokázáno, že až polovina pacientů ve všech stádiích NAFLD/NASH včetně pokročilé fibrózy a cirhózy může mít jaterní testy zcela normální či kolísající kolem normy. Pokud je elevace transamináz přítomna, pak je ALT obvykle vyšší než AST a typická je též elevace GGT.

Diagnóza jednotlivých **subtypů NAFLD** je založená na **zobrazovacích vyšetřeních** nebo různých indexech zahrnující laboratorní a klinické parametry.

Nejběžnější diagnostickou metodou **steatózy jater** je ultrasonografické vyšetření [12], přesnější kvantifikaci jaterní steatózy lze získat pomocí metody CAP (Controlled Attenuation Parameter) implementované do přístroje Fibroscan®. Zlatým standardem při neinvazivním hodnocení steatózy je MR spektroskopie, která je plně srovnatelná s jaterní biopsií. Přítomnost jaterní steatózy lze posoudit také výpočtem tzv. „fatty liver index“, který zahrnuje váhu, výšku, obvod pasu pacienta a sérové hodnoty GGT a triglyceridů (<<http://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index-fli-of-bedogni-et-al-for-predicting-hepatic-steatosis>>). Význam tohoto indexu může být především ve screeningu steatózy v rizikových skupinách pacientů.

Diagnóza **NASH** je naopak možná pouze na základě jaterní biopsie, i když se v poslední době objevují neinvazivní vyšetření (sérové markery), které by mohly biopsii nahradit. Pro histologické hodnocení NASH se používá histologické skóre NASH CRN (NASH Clinical Research Network) [13] založené na původním hodnocení dle Kleina [14].

Jaterní biopsie by u pacientů s NAFLD měla být provedena za těchto situací:

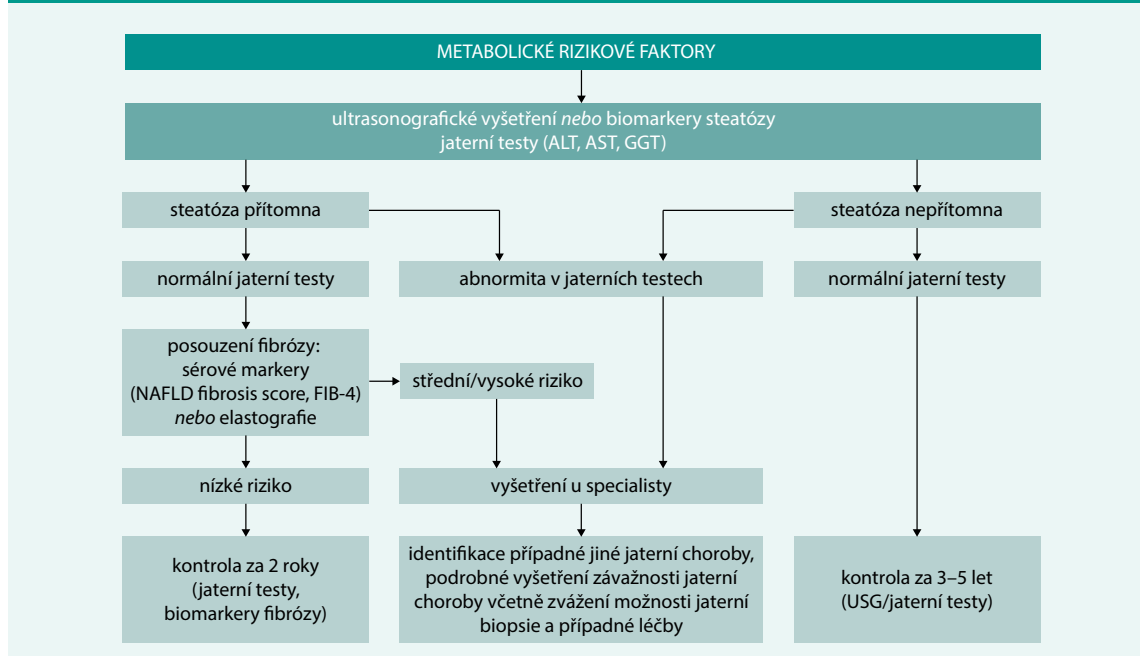
- pokud není diagnóza jistá a zvažuje se např. jiné jaterní onemocnění
- u pacientů, kteří nemají metabolický syndrom a diagnóza NAFLD se zvažuje
- u pacientů, u kterých nález těžké steatohepatitidy změni léčebný postup – např. agresivní léčba obezity (bariatrická chirurgie) nebo farmakoterapie či v rámci klinických hodnocení,
- pokud je podezření na pokročilou fibrózu či počínající cirhózu a výsledky neinvazivních vyšetření jsou nejednoznačné

Stupeň fibrózy lze v dnešní době poměrně dobře hodnotit pomocí neinvazivních vyšetření. Nejvíce zkušeností je s využitím metod založených na měření elasticity jaterní tkáně (Fibroscan®, ARFI, SWE). Lze též využít některé indexy hodnotící buď kombinaci nespecifických parametrů vedoucích k riziku vzniku fibrózy, či přímo parametry účastnící se procesu fibrotizace [15]. Z veřejně dostupných vzorců lze použít např. NAFLD Fibrosis score (<<http://www.naflscore.com>>) [16]. Ideální využití tohoto vyšetření může být ve screeningu pokročilé fibrózy u osob s rizikovými metabolickými faktory. Z komerčně dostupných testů lze využít např. ELF skóre [17], Fibrotest® aj.

Léčba

Úvahy o léčbě NAFLD/NASH jsou směřovány faktem, že NASH je na rozdíl prosté steatózy spjat s 10násobným zvýšením rizika úmrtí na jaterní choroby, ale především s 2násobným rizikem úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Při zvažování léčby je třeba vzít v úvahu

Schéma 2. Screening NAFLD/NASH u pacientů s metabolickými rizikovými faktory



i přirozený vývoj NASH. V průběhu 5letého sledování může dojít asi u 20 % pacientů k regresi fibrózy, zatímco téměř u 40 % pacientů dojde k progresi fibrotických změn. Nejdůležitějším faktorem, který je spjat s ústupem fibrotických změn, je redukce hmotnosti (či alespoň udržení původní hmotnosti) v průběhu sledování.

Pacienti s prostou steatózou nevyžadují žádnou specifickou léčbu cílenou na játra, a měli by proto být důsledně léčeni z pohledu komorbidit patřících většinou k metabolickému syndromu: diabetu, hypertenze, dyslipidemie, a především obezity.

Zvláštní pozornost si naopak zaslouží pacienti s NASH, u nichž může jaterní postižení vést k riziku cirhózy (včetně HCC) a ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. U pacientů s NASH by tak měly být zvažovány léčebné postupy ovlivňující přímo jaterní postižení.

První krok v léčbě NASH je vždy úvaha o redukci hmotnosti. Bylo prokázáno, že redukce hmotnosti o více než 7–10 % vede u pacientů s NASH k významnému snížení histologického nálezu včetně ústupu fibrózy již v průběhu 1 roku [18]. Zásadním opatřením je **změna životního stylu** zahrnující dietní opatření, zvýšenou fyzickou aktivitu (aerobní i posilovací cvičení) a celkovou změnu přístupu k životu (behaviorální změny). Zásadním problémem tohoto postupu je však nízké procento pacientů, kterým se podaří váhu skutečně snížit, dlouhodobě udržet a pravidelně cvičit. V klinických studiích se požadovaného snížení hmotnosti o 7 % podaří dosáhnout asi polovině jedinců, v běžné klinické praxi budou výsledky pravděpodobně ještě horší.

O **farmakologické léčbě** NASH lze uvažovat u pacientů, kteří nejsou úspěšní v trvalé změně životního stylu, nebo již mají pokročilou fibrózu. V dnešní době neexistuje žádný preparát, který by byl určen přímo pro léčbu NASH. Pacienti s biopsicky ověřeným NASH mohou mít dle dnešních poznatků prospěch z podávání 2 léků: pioglitazonu nebo vitamínu E. Oba preparáty byly hodnoceny ve stejné studii s názvem PIVENS (Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis) [19], srovnávající vliv pioglitazonu (30 mg/den), vitamínu E (800 IU/den) a placeba na histologické i laboratorní změny u pacientů s NASH bez diabetu. Vitamin E vedl ve srovnání s placebem ke zlepšení histologických změn steatohepatitidy (primární cíl

studie). Pioglitazon ve srovnání s placebem vedl ke snížení steatózy i zánětlivých změn v jaterní biopsii a ke snížení inzulinové rezistence. Příznivý vliv pioglitazonu na jaterní histologii u pacientů s NASH byl prokázán i u diabetiků [20]. Oba léky mají však svá rizika a případná léčba pioglitazonem či vitamínem E by měla být individuálně zvážena u pacientů s histologicky ověřeným NASH s pokročilou fibrózou (kteří jsou nejvíce ohroženi vznikem cirhózy). U žádného jiného běžně dostupného preparátu nebyl dostatečně prokázán efekt na zlepšení histologických změn v játrech. Existují studie ukazující efekt statinů na snížení jaterních testů, efekt PUFA na snížení obsahu tuku v játrech nebo zlepšení jaterních testů. Výsledky podávání kyseliny ursodeoxycholové u pacientů s NASH ukazují snížení aktivity jaterních testů; z pohledu ovlivnění fibrózy tak jednoznačně nejsou. Podává se především u pacientů s cholestatickými rysy onemocnění. Mezi novými léky je třeba zmínit obeticholovou kyselinu. Ve studii fáze II u pacientů s NASH byl popsán jednoznačný efekt na zlepšení fibrózy. Bude však třeba dalšího zhodnocení; podávání obeticholové kyseliny je spojeno se vzestupem celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a snížením HDL-cholesterolu.

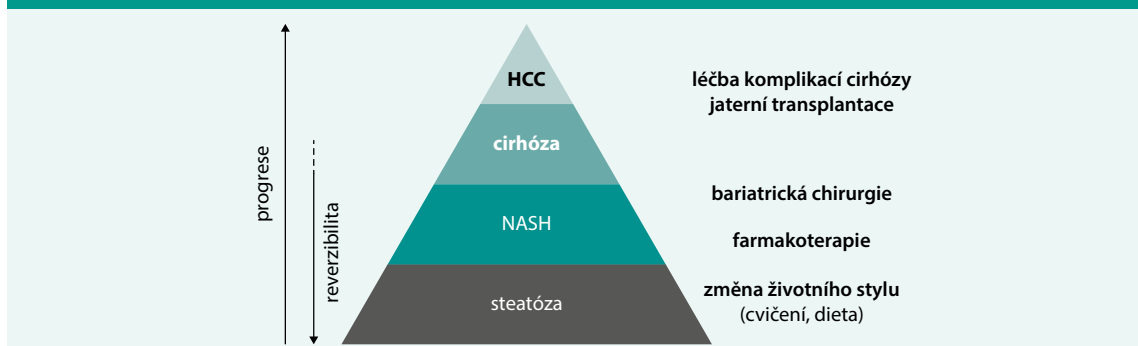
Ve fázi klinických hodnocení je řada preparátů zasahujících jednak do mechanismu vzniku NASH, jednak do mechanismu fibrotizace (farnesoid X agonisté – kyselina obeticholová, GLP1 agonisté – liraglutid, DPP4 inhibitory – sitagliptin, duální PPARα/δ agonisté – elafibranor, CCR2/CCR5 antagonisté – cenicriviroc, anti LOXL2 protilátky – simtuzamab, ASK1 inhibitory – selonsertib a další) a lze očekávat, že alespoň některé z nich se postupně zařadí do klinické praxe.

Další léčebnou intervencí může být bariatrická chirurgie. Bylo prokázáno, že redukce hmotnosti po bariatrickém zákroku vede ke zlepšení či plnému vymizení NAFLD, NASH i fibrózy [21]. Efekt na zlepšení zánětlivých změn byl patrný i po 5 letech od výkonu, dlouhodobé zlepšení fibrózy však prokázáno nebylo [22].

Závěr

NAFLD se stává jednou z nejčastějších jaterních chorob na světě a je nyní hlavní příčinou s játry spojené morbidity a mortality. Paradoxně však pacienti s NAFLD umírají

Schéma 3. Základní léčebné možnosti při NAFLD/NASH dle stupně jaterního postižení



v první řadě na kardiovaskulární choroby a také nádorová onemocnění. Jaterní komplikace tvoří až 3. nejčastější příčinu úmrtí. Pro prognózu pacienta je klíčová přítomnost nealkoholové steatohepatitidy. Po přítomnosti NAFLD by se mělo pátrat u všech pacientů s metabolickými rizikovými faktory (schéma 2). Naopak u všech pacientů s náhodně zjištěnou steatózou musí být proveden screening kardiovaskulárních onemocnění a poruch metabolismu glukózy a zhodnocení možné přítomnosti jaterní fibrózy některou z neinvazivních metod. Léčebné postupy závisí na stupni jaterního postižení (schéma 3).

Podpořeno: AZV 15–28745A a SVV 260370/2018

Literatura

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1): 328–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>>.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(3): 274–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1/j.1365-2036.2011.04724.x>>.
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012; 56(5): 1145–1151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.011>>.
- Subichin M, Clanton J, Makuszewski M et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11(1): 137–141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>>.
- Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(3): 442–448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2014.033>>.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1): 73–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>>.
- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>>.
- Hafliadottir S, Jonasson JG, Norland H et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-166>>.
- Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis. *Curr Pharm Des* 2010; 16(17): 1893–1895. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/138161210791208929>>.
- Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35(1): 32–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.08.002>>.
- Trepo E, Romeo S, Zucman-Rossi J et al. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol* 2016; 65(2): 399–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>>.
- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54(3): 1082–1090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24452>>.
- Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147(4): 754–764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.056>>.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313–1321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20701>>.
- Dvořák K. Noninvasive diagnostics in NAFLD. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 69(2): 110–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14735/amgh2015110>>.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45(4): 846–854. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>>.
- Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013; 59(2): 236–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.016>>.
- Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 367–378.e5; quiz e14–5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>>.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1675–1685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>>.
- Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165(5): 305–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M15-1774>>.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149(2): 379–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>>.
- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137(2): 532–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>>.

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.

✉ bruha@cesnet.cz

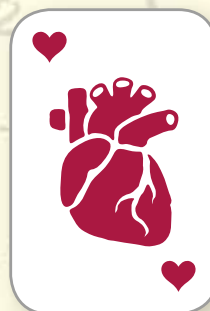
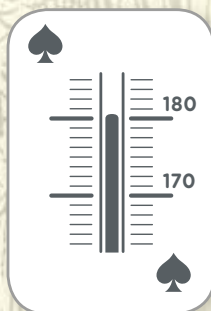
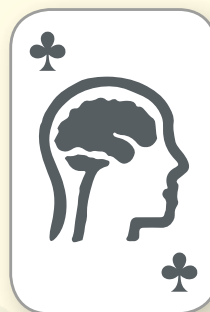
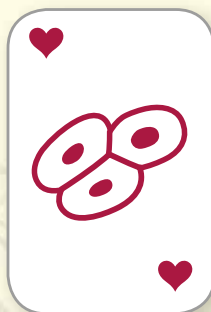
IV. interní klinika - klinika hepatologie a gastroenterologie

1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 31. 10. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019



Kongres ambulantní diabetologie

„Aktuality v diabetologii Poděbrady 2019“

**31. 10.–2. 11. 2019
Lázeňská kolonáda v Poděbradech**

www.kongresAD.cz • www.gsymposion.cz

Sérové markery v diagnostice nealkoholické steatohepatitidy

Barbora Nováková^{1,2}, Radan Brůha¹

¹IV. interní klinika – klinika hepatologie a gastroenterologie 1. LF UK a VFN v Praze

²Centrální výzkumné laboratoře ÚLBD 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

S rostoucí incidencí a prevalencí obezity a metabolického syndromu se významně zvyšuje počet pacientů s jaterní manifestací těchto civilizačních chorob – NAFL (nealkoholické ztučnění jater), charakterizovanou ukládáním triglyceridů v játrech. NAFL je nyní s prevalencí až 30 % nejčastějším jaterním onemocněním v západních zemích. Přestože NAFL nepůsobí většinou pacientům žádné potíže a jedná se často pouze o náhodný nálezný při ultrasonografickém vyšetření břišní dutiny, u jedné pětiny takto postižených se rozvíjí NASH (nealkoholický tukový zánět jater) s individuálně rychlou progresí sekvence fibróza – cirhóza – hepatocelulární karcinom. Z klinického hlediska se jeví velmi podstatné spolehlivě rozlišit pacienty s NASH, poněvadž NASH se souběžně s úmrtími z kardiovaskulárních příčin významně podílí na mortalitě nemocných s metabolickým syndromem i z jaterních příčin. V současnosti je míra diagnostikování NASH vzhledem k jeho incidenci i prevalenci v populaci nedostatečná, a to vlivem omezené indikace jaterní biopsie, která je v diagnostice NASH zlatým standardem. Tato práce se zabývá možnostmi diagnostiky NASH, přičemž se podrobněji věnuje zejména některým sérovým markerům tohoto onemocnění. Práce vznikla na základě rešerše vybraných recentních publikací, zobrazených databází PubMed po zadání klíčových slov. Vzhledem k celkovému počtu jedinců postižených ztučněním jater by měly být zavedeny nové, neinvazivní, široce dostupné metody, které by mohly umožnit spolehlivou diagnostiku a staging progresu NAFL/NASH. Tato kritéria splňuje metoda screeningu pomocí LCMS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie) analýzy sérových lipidů, pomocí níž lze odlišit NASH od NAFL s vysokou specifičností a senzitivitou a jejíž efektivita byla validována srovnáním s dostatečně velkou kohortou pacientů diagnostikovaných jaterní biopsií.

Klíčová slova: analýza sérových lipidů LCMS – Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LCMS) – metabolický syndrom – NAFL – NASH – sérové markery

Serum markers in diagnostics of steatohepatitis

Summary

Along with the increasing incidence and prevalence of obesity and the metabolic syndrome, the number of patients with its hepatic manifestation – NAFL, characterized by triglyceride storage in liver, is rising. NAFL (non-alcoholic fatty liver) is now, with the prevalence of 40 %, the most common liver disease in Western countries. Despite that NAFL has usually no symptoms and in most patients, it is diagnosed as an incidental finding by abdominal ultrasound, every third of these patients develops NASH (non-alcoholic steatohepatitis), resulting in an individual progression of the sequence of fibrosis – cirrhosis – hepatocellular carcinoma. Due to the fact, that NASH is, along with the cardiovascular causes, involved in liver-related mortality of patients with the metabolic syndrome, from clinical view, it is fundamental to distinguish between benign NAFL and potentially progressive NASH. This appears even more serious realizing that patients with NASH are being often underdiagnosed because of limited indications of liver biopsy, a common diagnostically gold standard. This work emphasizes the relationship between metabolic syndrome and liver disease and presents the main diagnostic possibilities of NAFL/NASH, the most dealing with serum markers. It is based on a research, using the PubMed database and putting the key words as search terms. Considering the huge number of patients diagnosed with fatty liver, a non-invasive, widely approachable method should be established, to make the diagnostic and staging of progression of NASH broadly possible. A new method using LCMS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) analysis of serum lipids now fulfils these criteria, having high enough specificity and sensitivity, and have also been validated by comparing with a large cohort of patients diagnosed with liver biopsy.

Key words: LCMS analysis of serum lipidome – Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LCMS) – metabolic syndrome – NAFL – NASH – serum markers

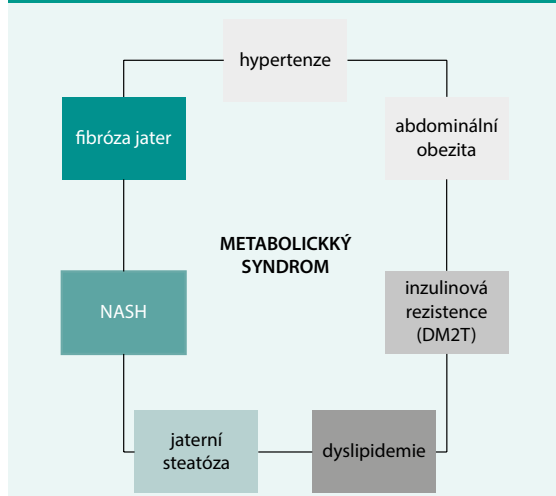
Metabolický syndrom a jaterní onemocnění

Velmi častou příčinou úmrtí pacientů s chronickým onemocněním jater je jaterní cirhóza, která je dlouhodobého zánětlivého procesu. Vyloučíme-li infekční hepatitidy, z onemocnění neinfekčního původu jsou příčinou jaterní cirhózy vzácná autoimunitní a geneticky podmíněná onemocnění a zejména toxicita vnějších látek (alkohol). S růstem ekonomická úroveň, a v důsledku toho blahobytu a nezdravého způsobu života obyvatel, narůstá také význam metabolické příčiny jaterního postižení – nealkoholické steatohepatitidy (NASH). Stále většímu počtu pacientů je dnes diagnostikována jaterní cirhóza, aniž by u nich byl potvrzen abúzus alkoholu.

Nealkoholická jaterní steatóza a steatohepatitida

Jaterní steatóza (prostě nealkoholické ztučnění jater – NAFL) je výsledkem zvýšeného ukládání triglyceridů v játrech. Téměř 3 čtvrtiny obézních nebo diabetiků mají přitom ztučnělá játra (NAFL). Asi u pětiny pacientů s NAFL se rozvine NASH, přičemž pravděpodobnost progresse do jaterní cirhózy je asi 20%, tedy zhruba 5 % všech obézních a diabetiků je ohroženo jaterní cirhózou. Až polovina z nich v průběhu času onemocní rakovinou jater (hepatocelulárním karcinomem – HCC) [1–4].

Graf 1. Vzrůstající incidence DM2T a metabolického syndromu zdaleka nejpozitivněji koreluje s narůstající incidencí NAFL a NASH



Tab. 1. Vlastnosti ideálního markeru nealkoholického jaterního postižení

definice ideálního markeru NAFL/NASH
spolehlivě a přesně rozliší zdravá játra a játra s NAFL (prostou steatózou)
diferencuje přesně a spolehlivě mezi NAFL (prostou steatózou) a NASH (jaterním zánětem)
výše jeho hodnoty koreluje přímo úměrně s progresí postižení

Ideální marker NAFL/NASH

Potřeba nalézt efektivní a spolehlivý marker NAFL a NASH vyplývá z již výše zmíněného nárůstu civilizačních onemocnění ve vyspělých zemích. Epidemie obezity, vzrůstající incidence diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a metabolického syndromu zdaleka nejpozitivněji koreluje s narůstající incidencí NAFL a NASH [5] (schéma 1). Nutnost hledat nový marker pak pramení z neexistence nebo nedostupnosti současných rutinních diagnostických metod, schopných rozlišit mezi NAFL (prostým ztučněním jater) a NASH (již potenciálně progredujícím jaterním onemocněním). Na jedné straně stojí prostá jaterní steatóza, která nepůsobí žádné obtíže, a je často zjištěna náhodně během ultrasonografického (USG) vyšetření břicha, na druhé straně nealkoholická steatohepatitida, progredující do jaterní cirhózy a někdy HCC.

Abychom mohli v rámci **sekundární prevence** tyto vysoce rizikové pacienty s NASH vyčlenit z obrovského počtu pacientů s metabolickým syndromem a nabídnout jim speciální vyšetřovací program, je potřeba **zavést rutinní screeningové diagnostické metody**. NASH však lze ve srovnání s kardiovaskulárními komplikacemi diagnostikovat obtížně. V současnosti nejsou k dispozici jednoduché a levné diagnostické testy: jaterní enzymy neodpovídají aktivitě zánětu [6], běžné USG vyšetření nedokáže spolehlivě odlišit NASH od NAFL [3]. Jaterní biopsie, která je dnes metodou první volby v diagnostice NASH, je pro screening příliš náročnou a rizikovou metodou. **Pro screening pacientů s metabolickým syndromem je tedy potřeba najít levný, neinvazivní, široce dostupný marker spolehlivě a přesně diferencující mezi NAFL a NASH** (jaterním zánětem) a výše jeho hodnoty koreluje přímo úměrně s progresí postižení (tab. 1).

Sérové markery ve srovnání se zavedenými metodami v diagnostice NAFL/NASH

Jaterní biopsie

Současným **zlatým standardem** pro diagnostiku a staging NAFLD/ NASH je jaterní biopsie, která histopatologicky charakterizuje NASH přítomností steatózy spolu se zánětem jaterních lalůček a balónovitou degenerací he-

Tab. 2. Výhody a nevýhody sérových markerů ve srovnání s jaterní biopsií

JATERNÍ BIOPSIE	SÉROVÉ MARKERY
zlatý standard v diagnostice a stagingu NAFL/NASH	většina nebyla dostatečně validována
nevýhody	výhody
invazivní zákrok	nutný pouze odběr krve
riziko závažných komplikací	dostupné praktickým lékařům
vysoké náklady	relativně levné
nevýtěžnost (chybný odběr vzorku)	lepší možnost opakování
subjektivita hodnocení patologem	u některých výsledky potvrzeny validační studií

patocytů (NAS skóre – NAFLD Activity Score/skóre NAFL aktivity na základě hodnocení histopatologických změn) [7]. Jaterní biopsie je však zatížena **řadou nevýhod**: především se jedná o invazivní zákrok s rizikem závažných komplikací, další nevýhodou jsou vysoké náklady, možný chybný odběr vzorku a subjektivita hodnocení patologem (tab. 2); zároveň také v řadě (zejména hraničních „borderline“) případů patolog nemůže přesně odlišit, zda se ještě jedná o NAFL, nebo již o NASH. Přesto jaterní biopsie zůstává referenčním zlatým standardem pro diagnostiku a staging NAFL/NASH, vůči kterému jsou doposud srovnávány nové metody [4,7].

Sérové markery

Jako potenciální nejvhodnější marker diagnostiky NAFL/NASH se vzhledem k jejich snadné dostupnosti jeví sérové parametry. Jsou neinvazivní, levné, tím pádem dostupné praktickým lékařům a vhodné po screening všech pacientů s metabolickým syndromem (tab. 2). Dosud bylo testováno rozličné spektrum látek krevního séra (metabolity, lipidy, sacharidy, peptidy, proteiny, nukleové kyseliny – DNA, RNA včetně mikro-RNA a další), nicméně u většiny z nich se neprokázala dostatečná specifita a senzitivita a téměř žádné z těchto parametrů navíc nebyly validovány srovnáním s dostatečně velkou kohortou pacientů diagnostikovaných jaterní biopsií. Diagnostickou hodnotu jednotlivých markerů lze zvýšit jejich kombinací v různých skóre (např. NAFL fibrosis score, FIB-4 index – Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis), která sice umožňují určení stupně jaterní fibrózy, nemají ale dostatečnou sílu diferencovat mezi NAFL a NASH [4].

Zobrazovací metody

Zobrazovací metody, využívající speciální ultrasonografii nebo zobrazení magnetickou rezonancí (transientní elastografie, MRI elastografie, MRI-PDFF – MRI-derived Proton Density Fat Fraction/metoda kvantifikace tukové frakce pomocí magnetické rezonance), jsou přesné v hodnocení stupně steatózy a fibrózy, **jejich schopnost detekce zánětu (NASH) je však téměř nulová** [4]. Ačkoliv jsou tyto zobrazovací metody stále častěji využívány v regionálních nemocnicích, a zejména pak v terapeutických

centrech, jejich rutinnímu uplatnění v plošném screeningovém vyšetřovacím programu navíc brání vysoká pořizovací cena přístroje, případně omezená dostupnost, např. magnetické rezonance, jejíž kapacita je zdaleka více vyžadována jinými lékařskými obory. Není cílem, aby praktický lékař suploval roli vyškoleného odborníka (hepatologa), spíše by měl být tím prvním, kdo pomyslí na diagnózu NAFL/NASH u rizikového pacienta s DM2T či metabolickým syndromem (schéma 2) Vzhledem k vysokému personálnímu zatížení gastroenterologických pracovišť se pak v tomto případě zdá být **efektivnější, posílat tyto pacienty nejprve do odběrového centra (sérové markery), než k vyšetření specialistou** (jaterní biopsie, elastografie, metody magnetické rezonance). V současné době ovšem nejsou žádné dostatečně specifické a senzitivní sérové markery rutinně dostupné [4].

Vybrané sérové markery a jejich potenciál v diagnostice a monitoraci progresu NAFL/NASH

NAFL a NASH můžeme diagnostikovat pomocí **přímých markerů** nebo **kombinace rizikových faktorů**.

AST, ALT

Protože hodnoty jaterních testů mohou být v normě u pacientů s NAFL i s NASH, nemůžeme je využívat k odlišení NAFL od NASH [6].

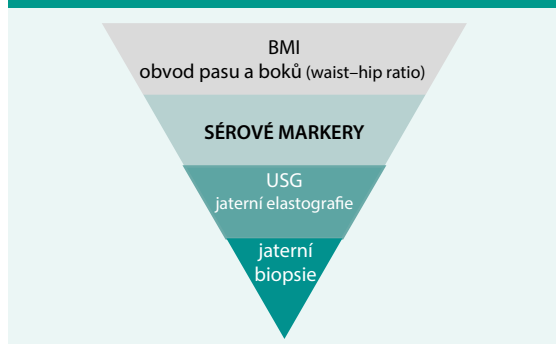
Feritin a kyselina močová

Zvýšené hladiny kyseliny močové a feritinu v séru jsou asociovány s metabolickým syndromem, inzulinovou rezistencí a vyšším procentem tuku v játrech, nicméně **neumožňují spolehlivé odlišení NAFL od NASH** [8].

Obezita a markery inzulinové rezistence

Obezita a diabetes melitus jsou považovány za faktory nejpozitivněji korelující s incidencí NAFL – oproti 20% výskytu jaterní steatózy v celkové populaci, toto procento rapidně narůstá u morbidně obézních pacientů, a to až na 90 %. Skoro 3 čtvrtiny (73 %) všech případů NAFL souvisí s DM2T nebo obezitou [1,2]. Z toho lze odvodit, že **BMI (Body Mass Index/index tělesné hmotnosti) je nejužitečnější faktor**, předpovídající pozitivní nález NAFL [9], přesto **BMI není vhodný jako samostatný parametr pro zhodnocení závažnosti jaterního poškození (odpovídající progresi do NASH)** [10,11]. Oproti tomu je **inzulinová rezistence (objektivizovaná HOMA- HOMEostasis Model Assessment of insulin resistance) signifikantním nezávislým faktorem přítomnosti NASH** [11]. Zatímco DM2T byl identifikován jako prediktor steatózy, zánětu i fibrózy [12], zvýšená hodnota glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} zvyšuje riziko NAFL jen podle některých studií [12]. **Fs-IGF1BP1** (Fasting serum insulin-like Growth Factor Binding Protein 1), který reguluje biologickou dostupnost IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1/somatomedin C), a tím i hladinu inzulinu a je výlučně produktem jater [6], koreluje nega-

Graf 2. Postavení sérových markerů v diagnostickém postupu NASH



tivně s inzulinovou rezistencí a vysokým obsahem tuku v játrech [6]. Pozitivní prediktivní hodnota pro zvýšený obsah tuku v játrech se dále zvyšuje použitím **skóre % Liver Fat Equation**, které kombinuje fS-plGFBP-1 s věkem, poměrem obvodu pasu k bokům (waist-hip ratio) a hodnoty plazmatické glukózy, AST a inzulinu nalačno. V odlišení NAFL/NASH není však tento parametr využitelný [6].

Genové mutace

Najít geny odpovědné za vznik jaterního postižení je předmětem genomových asociačních studií. Velký význam má **varianta PNPLA3** (Patatin-like Phospholipase domain containing family member A3 – adiponutrin), lokalizovaná na chromozomu 22, která je **silně asociována s NAFL, progresí do NASH, rozvojem jaterní fibrózy a zvýšením rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu** [13]. Se zvýšeným rizikem NAFL jsou také asociovány varianty genu regulujícího enzym glukokinázu [14] a apolipoprotein C3 [15]. **Mutace Toll-like receptoru 4** (Asp299Gly) je naopak více asociována se zdravými játry, a mohla by tedy mít **protektivní vliv** bránící vzniku NAFL [16]. Nicméně frekvence výše zmíněné varianty PNPLA3 je v naší populaci relativně nízká a rozhodně jí nelze využít ke screeningovému vyšetření rizikové populace.

Epigenetické biomarkery

Vliv na jaterní metabolismus a poškození mají nejen mutace, ale i poruchy regulace genů [17]. Důležitým mechanismem regulace genů jsou epigenetické změny, mezi které patří např. metylace DNA (kovalentní připojení metylové skupiny na nukleové báze DNA) [17]. Epigenetické změny přímo nemění nukleotidovou sekvenci DNA, mohou však měnit způsob čtení a exprese genů. Mezi takto regulované geny patří i geny ovlivňující metabolismus cukrů a tuků nebo geny mající vliv na remodelaci jaterní tkáně a rozvoj fibrózy [17]. Souhlasně s tím byly u myších modelů NAFL pozorovány změny v metylaci genů, působící dysregulaci různých metabolických drah. Konkrétně u těchto modelů dochází k alteraci genů pro odbourání tuků v játrech, genů pro mitochondriální enzymy (nikotinamidadenindinukleotid dehydrogenáza 6) [18] a genů spřažených s PPARα (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) [19]. **Stav metylace genu pro PPARc koaktivátor** přitom **pozitivně koreluje s hladinou inzulinu nalačno a s inzulinovou rezistencí**, která je **hlavním patologickým mechanismem u pacientů s NAFL** [20]. Z úrovně metylace specifických genů lze tedy potenciálně zjišťovat tíži jaterního postižení, nicméně v této oblasti je třeba dalšího výzkumu.

MikroRNA (miR)

Jiným potenciálním zajímavým biomarkerem jaterního postižení jsou mikroRNA (miR). Jedná se velkou skupinu (nejméně několika set) krátkých fragmentů DNA, které mají důležitou funkci v regulaci syntézy nukleových ky-

selin a ovlivnění mnoha genů. Např. **miR 122**, která je silně exprimována v játrech, je důležitým regulátorem metabolismu cholesterolu a **má vliv na vývoj NAFL**, hepatocelulárního karcinomu a průběh hepatitidy C [17].

Cytokeratin 18

Jedním z mechanismů působících jaterní poškození během progresu NAFL do NASH je zvýšená míra apoptózy. Apoptotické enzymy (kaspázy) přitom štěpí různé substráty, včetně nejdůležitějšího proteinu jaterních intermediálních filament cytotkeratinu 18. Studie na 41 pacientech s NAFL diagnostikovanou jaterní biopsií prokázala, že **plazmatická hodnota cytotkeratinu 18 koreluje s mírou progresu NASH**, charakterizovanou NAS (AUROC – Area Under the curve of the Receiver Operating Characteristic/plocha pod ROC – křivkou: 0,732, senzitivita 92,9, specifická 0,63). Oproti tomu nebyla jasně prokázána korelace cytotkeratinu 18 v séru se stupněm jaterní fibrózy (charakterizovanou NFS – NAFLD fibrosis score). Výsledky této studie byly validovány multicentrickou studií a metaanalýzou. Vzhledem k tomu, že jej lze stanovit z pouhého odběru krve, představuje **cytotkeratin 18 potenciální vhodný marker v diagnostice a monitoraci progresu NASH, umožňující odlišení izolované steatózy od NASH** [21].

Metabolity – lipidové spektrum

Analýza sérových lipidů v neinvazivní diagnostice a screeningu NAFL a NASH

NAFL je charakterizováno abnormální regulací lipidové homeostázy, přičemž míra zvýšené akumulace specifických triglyceridů (TG) v hepatocytech koreluje s jejich relativním množstvím v séru [4]. Existuje tedy předpoklad, že se **vybrané TG** mohou uplatnit jako **potenciální marker diagnózy a progresu jaterní steatózy** [11].

Metoda LCMS analýzy spektra sérových lipidů, v současnosti rutinně využívána v oblasti analytické chemie a v diagnostice dědičných metabolických vad, umožňuje měřit současně stovky různých lipidových tříd. **Recentní studie u 192 biopsií verifikovaných pacientů nyní potvrdila její přínos v diagnostice NAFL a NASH**; v této studii byl využit panel 11 TG, pomocí něž lze odlišit NAFL od normálního nálezu, k oddělení NAFL a NASH je pak využit druhý panel (zahrnující 20 odlišných TG). Výsledky této studie byly validovány na dostatečně velké nezávislé kohortě 467 pacientů diagnostikovaných jaterní biopsií [4].

K vyšetření je kromě analyzačního přístroje potřeba pouze **odběr žilní krve pacienta** k získání séra a hodnota BMI (implikace BMI zvyšuje přesnost metody), což je, v kontrastu s náročností jaterní biopsie, hlavní výhodou této metody.

Výsledky lipidové studie – nový vhodný marker diagnostiky a progresu NAFL/NASH

Data získaná analýzou sérových lipidů byla následně pomocí statistických metod porovnávána s výsledky jaterních biopsií, přičemž se potvrdilo, že závažnost ja-

terního postižení, určená na základě analýzy lipidového spektra, odpovídá stávajícímu stagingu dle jaterní biopsie (pro NAFL AUROC $0,88 \pm 0,05$, senzitivita $0,94$, specifická $0,57$; pro NASH AUROC $0,81 \pm 0,04$, senzitivita $0,73$, specifická $0,80$) [4]. Lipidová analýza séra ve velké kohortě pacientů s různou aktivitou NAFLD dokázala přesně odlišit prostou jaterní steatózu (NAFL) od zdravých jater a zároveň spolehlivě identifikovat pacienty s již rozvinutým zánětem (NASH). Lipidový test tedy splňuje kritéria vhodného markeru k diagnostice a monitoraci progresu/regrese jaterní steatózy [4].

V porovnání s jinými metodami má další podstatné výhody: oproti magnetické rezonanci, která se umožňuje pouze zhodnocení fibrózy [22], tato metoda umožňuje lépe detekovat zánět [4,23]. Na rozdíl od jiných potenciálních sérových markerů byla efektivita lipidové analýzy v diagnostice NAFL a NASH potvrzena rozsáhlou nezávislou validační studií [4].

Závěr

Jaterní postižení související s civilizačními chorobami, jako je obezita, inzulinová rezistence nebo diabetes mellitus, představuje v dnešní době celosvětově nejčastější formu jaterního onemocnění. Není zřejmé, proč u někoho přetrvává dlouhodobě prostá benigní jaterní steatóza, zatímco u jiného pacienta se stejným obsahem tuku v játrech se vyvine dříve steatohepatitida progredující do cirhózy [4]. Příčinou mohou být přítomné genetické mutace (varianta PNPLA a jiné polymorfizmy) [13] nebo porucha regulace genů (poruchy metylace), většinu příčin však přesně neznáme [17]. Cílem je najít marker jaterního zánětu (levný, široce dostupný, spolehlivý, neinvazivní) ideálně zjištělný z antropometrických parametrů nebo z náěrů krve. Protože hodnoty jaterních testů mohou být v normě u pacientů s NAFL i NASH, samotné jsou pro screening nedostatečné [6]. Zobrazovací metody, které jsou dnes využívány k stanovení stupně jaterní fibrózy, neumožňují diagnostiku jaterní steatohepatitidy [4,22,23]. Zvýšená hladina sérové kyseliny močové a feritinu sice pozitivně koreluje s incidencí NASH, samostatně ale nejsou dostatečně specifické pro toto onemocnění [8]. Genetické mutace, jako např. PNPLA3, zvyšují prokazatelné riziko vzniku NASH, jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, ovšem týkají se pouze omezeného počtu těchto pacientů v naší populaci [13].

Jaterní biopsie zůstává i nadále metodou volby v diagnostice NASH. Je však limitována chybným odběrem vzorku, vysokou cenou, invazivní povahou vyšetření s rizikem závažných komplikací a subjektivitou hodnocení, které se nelze vyhnout, a to ani v případě, pokud biopsii hodnotí zkušený patolog [4,7]. Sérové markery jsou ideální pro screening, jak u specialistů, tak v ordinaci praktického lékaře. Pomocí sérových markerů bychom mohli vyselektovat rizikové pacienty, u kterých by bylo indikované použití dalších, méně dostupných diagnostických metod (elastografie jater, jaterní biopsie a další). Sérové markery z náěrů krve se nyní teprve zavádějí. Většina

neprokázala dostatečnou specifitu a senzitivitu, nejspíšejší z nich se zdají být cytokeratin 18 [21] a analýza lipidového spektra v kombinaci s BMI [4], přestože LCMS analýza lipidů není v současné době běžná a je limitována finančními náklady.

Práce byla podpořena granty: AZV 15-28745A a SVV 260370/2018.

Literatura

1. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129(1): 113–121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>>
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005–2023. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.25762>>
3. de Barros F, Setúbal S, Martinho JM et al. The correlation between obesity-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease in women in the pre-operative evaluation for bariatric surgery assessed by transient hepatic elastography. *Obes Surg* 2016; 26(9): 2089–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-016-2054-y>>
4. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I et al. Metabolomic based non-invasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun* 2018; 2(7): 807–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1188>>
5. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ et al. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2359–2364. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc12-0515>>
6. Petäjä EM, Zhou Y, Havana M et al. Phosphorylated IGFBP-1 as a non-invasive predictor of liver fat in NAFLD. *Sci Rep* 2016; 6: 24740. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep24740>>
7. Caldwell S, Carolin L. Perspectives on NASH Histology: Cellular Ballooning. *Ann Hepatol* 2017; 16(2): 182–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5604/16652681.1231550>>
8. Lombardi R, Giuseppina P, Silvia F. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040548>>
9. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M et al. Body mass index is the most useful predictive factor for the onset of nonalcoholic fatty liver disease: a community-based retrospective longitudinal cohort study. *J Gastroenterol* 2013; 48(3): 413–422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-012-0650-8>>
10. Naveau S, Lamouri K, Pourcher G et al. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD. *Obes Surg* 2014; 24(10): 1693–1701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1235-9>>
11. Dixon JB, Prithi SB, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 91–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.25540>>
12. Kalra S, Vithalani M, Gulati G et al. Study of prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetes patients in India (SPRINT). *J Assoc Physicians India* 2013; 61(7): 448–453.
13. Romeo S, Kozlitina J, Xing C et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40(12): 1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.257>>
14. Zain SM Zahurin M, Rosmawati M. A common variant in the glucokinase regulatory gene rs780094 and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(1): 21–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12714>>

15. Li MR, Zhang SH, Chao K et al. Apolipoprotein C3 (-455T> C) polymorphism confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in the Southern Han Chinese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20(38): 14010. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.14010>>.
16. Kiziltas S, Ata P, Colak Y et al. TLR4 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy controls. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12(3): 165–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/met.2013.0120>>.
17. Willebrords J, Pereira IV, Maes M et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research. *Prog Lipid Res* 2015; 59: 106–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2015.05.002>>.
18. Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL et al. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2013 Sep;62(9):1356–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302962>>.
19. Jun HJ, Kim J, Hoang MH et al. Hepatic lipid accumulation alters global histone h3 lysine 9 and 4 trimethylation in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha network. *PLoS One* 2012; 7(9): e44345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044345>>.
20. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology* 2010; 52(6): 1992–2000. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23927>>.

21. Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C et al. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis in the Chilean population. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40(6): 388–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.02.009>>.
22. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016; 65(5): 1006–1016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.005>>.
23. Park CC, Nguyen P, Hernandez C et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017; 152(3): 598–607. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>>.

MUDr. Barbora Nováková

✉ **Barbora.Novakova2@vfn.cz**

IV. interní klinika – klinika hepatologie a gastroenterologie
1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 31. 10. 2018

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

Rizikové faktory a surveillance hepatocelulárního karcinomu

Soňa Fraňková, Jan Šperl

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Souhrn

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. V 90 % případů vzniká HCC v souvislosti s anamnézou jaterní cirhózy, nejčastěji při hepatitidě B a C. Surveillance HCC je založena na pravidelném vyšetření pacientů ve zvýšeném riziku vzniku nádoru s cílem snížit mortalitu spojenou s onemocněním. Cílovou populací k surveillance HCC jsou pacienti s jaterní cirhózou, nezávisle na její etiologii. Screening HCC můžeme provádět pomocí sérologických testů a zobrazovacích metod. V současné době je nejuznávanější vyšetřovací metodou pro screening HCC ultrasonografie (USG), která má přijatelnou diagnostickou přesnost. Ze sérologických testů je nejčastěji používaným markerem ve screeningu HCC α -fetoprotein, má být však ve screeningu použit pouze v situacích, v nichž USG vyšetření není dostupné. USG vyšetření je v současné době všeobecně doporučovanou metodou surveillance HCC s 6měsíčním intervalem mezi jednotlivými vyšetřeními.

Klíčová slova: α -fetoprotein – cirhóza – HBV infekce – HCV infekce – hepatocelulární karcinom – screening – surveillance – ultrasonografie

Summary

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most frequent cause of cancer-related death globally. Approximately 90 % of HCCs are associated with a known underlying etiology, most frequently liver cirrhosis owing to chronic hepatitis B and C. HCC surveillance is based on regular examination of patients in higher risk of HCC occurrence in order to decrease HCC-related mortality. The target population for HCC surveillance is represented by patients with liver cirrhosis, independently of its origin. Tests that can be used in HCC surveillance include serological tests and imaging examinations. The imaging test most widely used for surveillance is ultrasound (US), which has an acceptable diagnostic accuracy. Alpha-fetoprotein is the most widely used serological marker used in surveillance but due to its suboptimal performance in surveillance, it should not be used if US examination is available. In conclusion, US performed biannually can be seen nowadays as the most appropriate test to perform HCC surveillance.

Key words: α -fetoprotein – cirrhosis – HBV infection – HCV infection – hepatocellular carcinoma – screening – surveillance – ultrasound

Úvod

Hepatocelulární karcinom (HCC) je celosvětově 5. nejčastějším nádorovým onemocněním a 2. nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. S 854 000 novými případy a 810 000 úmrtími ročně představuje 7 % všech nádorových onemocnění. HCC tvoří 90 % primárních nádorů jater [1]. Incidence HCC stoupá s věkem a dosahuje vrcholu v 70 letech života, v čínské populaci a u afrických černochů je věk diagnózy HCC významně nižší. Riziko vzniku HCC u mužů dominuje (2–2,5krát vyšší než u žen). Distribuce nově diagnostikovaných HCC je geograficky velmi nerovnoměrná, nejvyšší incidence HCC je ve východní Asii (50 % HCC je diagnostikováno v Číně) a subsaharské Africe, což činí dohromady asi 85 % všech případů. V Evropě je incidence významně nižší s výjimkou jižní Evropy, v níž je incidence u mužů signifikantně vyšší (10,5/100 000 obyvatel) [2].

Rizikové faktory vzniku HCC

V 90 % případů vzniká HCC v souvislosti s anamnézou jaterní cirhózy, jejíž etiologie je známa, nejčastěji hepatitida B a C, alkoholická choroba jater a expozice aflatoxinu, ale také metabolická onemocnění, jako jsou nealkoholická steatohepatitida, hereditární hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsinu [1]. Nezávisle na etiologii se u všech pacientů s cirhózou může vyvinout HCC. U třetiny pacientů, kteří mají cirhózu jater, se vyvine HCC v průběhu života. Dlouhodobé studie dokládají roční incidenci 1–8 % u pacientů s cirhózou a riziko vzniku HCC je úměrné pokročilosti jaterního onemocnění [3,4].

Chronická hepatitida B (HBV) a C (HCV) jsou nejčastější příčinou HCC a jsou zodpovědné celosvětově za přibližně 80 % případů [1,5]. Prognóza neléčeného HCC je špatná, avšak kurativní léčebné strategie jako resekce či

transplantace jater připadají v době diagnózy v úvahu pouze u malého procenta pacientů.

Vzrůstající prevalence HCV, stárnutí infikované populace a suboptimální léčebné možnosti HCV infekce v minulých letech vedly celosvětově k vzestupu počtu případů HCC a zvýšení mortality [6]. HCV infekce představuje v západních zemích vedoucí příčinu jaterní cirhózy, jaterního selhání i HCC, a jednu z hlavních indikací k transplantaci jater. Její prevalence je celosvětově zhruba 3%. HCV infekce je hlavním rizikovým faktorem vzniku HCC v USA, Velké Británii, Egyptě a Japonsku. U 20–30 % infikovaných jedinců se vyvine v průběhu 20–30 let po infekci virem HCV jaterní cirhóza. Z těchto nemocných pak 67–91 % zemře z důvodu jaterního onemocnění, riziko vzniku HCC je u nich vysoké, 1–8 % ročně [7]. Riziko HCC je vázáno na chronický zánětlivý stav ve fibroticky změněných játrech. Zásadní vliv na snížení rizika HCC při HCV má eradikace viru, dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) protivirovou léčbou. Riziko vzniku HCC je pak u pacientů po dosažení SVR s cirhózou významně nižší oproti pacientům, kteří v dřívější době SVR nedosáhli. Riziko HCC po dosažení SVR pak klesá zejména u těch, kteří mají pouze přemostující fibrózu (stadium F3 dle Metavir skóre) ve srovnání s pacienty s plně vyvinutou cirhózou (stadium F4 dle Metavir skóre) [4]. Riziko vzniku HCC i přes dosažení SVR při cirhóze rovněž narůstá s vyšším věkem (zejména ve věku nad 60 let), vyšší hodnotou ALT, nižší koncentrací sérového albuminu, nižším počtem trombocytů. Rizikovým faktorem vzniku HCC v cirhóze je též přítomnost diabetu [8]. Riziko HCC roste s pokročilostí jaterní choroby, kterou můžeme vyjádřit měřením tuhosti jater pomocí transientní elastografie. Pacienti s HCV infekcí a s tuhostí jater > 25 kPa mají 45krát vyšší riziko vzniku HCC ve srovnání s pacienty s tuhostí jater <10 kPa, a to již v horizontu 3 let [9].

HBV infekce představuje hlavní rizikový faktor rozvoje HCC v oblastech jihovýchodní Asie a subsaharské Afriky, v celosvětovém měřítku je tak hlavní příčinou HCC [1]. U 10 % pacientů s HBV se vyvine cirhóza, přibližně u 2 % ročně pak HCC [10]. Progrese onemocnění je významně asociovaná s vysokou viremíí (HBV DNA > 10⁵ kopií/ml), vysoká koncentrace HBV DNA a genotyp C viru představují nezávislé rizikové faktory progrese onemocnění do cirhózy a vzniku HCC [11]. Na rozdíl od HCV vzniká při HBV infekci HCC i v necirhotických játrech. Riziko HCC při hepatitidě B je vyšší u mužů, zejména ve věku nad 40 let, Asiátů a Afričanů, a u pacientů s rodinnou anamnézou HCC. Jednoznačným rizikovým faktorem je přítomnost cirhózy, vysoká zánětlivá aktivita onemocnění, HBeAg pozitivita a HCV nebo HDV koinfekce [10,12]. Riziko vzniku HCC zvyšuje u HBsAg pozitivních pacientů obezita, onemocnění diabetes mellitus, kouření, současná konzumace alkoholu a expozice aflatoxinu [8]. Incidence HCC při HBV infekci je rovněž závislá na pokročilosti onemocnění: pacienti s tuhostí jater > 23 kPa mají signifikantně vyšší 3letou incidenci HCC ve srovnání s nemocnými s HBV a tuhostí jater < 8 kPa [13].

Jednoznačný vliv na snížení incidence HCC vyvolané HBV infekcí má zavedení plošného očkování, které představuje primární prevenci tohoto nádorového onemocnění. Vakcinace proti HBV je doporučena Světovou zdravotnickou organizací všem novorozencům dětem a osobám ve vysokém riziku akvizice infekce [14]. V ČR bylo zahájeno plošné očkování proti HBV v roce 2001. Studie z Tchaj-wanu, kde bylo plošné očkování dětí zavedeno v roce 1984, dokládá v současnosti snížení incidence HCC již u dětí a adolescentů. [15].

Úspěšná protivirová léčba HBV infekce, která má za cíl supresi viremie a HBeAg a HBsAg sérokonverzi, vede nejen k zamezení progrese fibrózy, ale i ke snížení rizika HCC, zejména u pacientů s cirhózou [10]. U příslušníků kavkazoidní populace s HBV a cirhózou, kteří zahájili léčbu HBV infekce nukleos(t)idovými analogy, klesla incidence HCC mezi prvními a druhými 5 roky léčby z 3,22 na 1,57 % [16].

Riziko HCC mají vysoké rovněž pacienti s alkoholickou jaterní cirhózou, jako dokládají studie z Francie a Španělska [17]. U pacientů s neléčenou hereditární hemochromatózou se vyvine HCC až ve 45 % případů, téměř výhradně při těžké fibróze (stadium III) nebo cirhóze [7]. Zvýšené riziko je na základě retrospektivních studií dokumentováno rovněž u pacientů s nealkoholickou steatózou a steatohepatitidou (NAFLD/NASH) spojenou s metabolickým syndromem, s onemocněním diabetes mellitus a s obezitou. Metabolický syndrom má rovněž aditivní efekt jako rizikový faktor HCC u pacientů s virovými hepatitidami. Diagnóza NAFLD/NASH se stala v posledních letech relevantním rizikem vzniku HCC ve vyspělých zemích, zejména v USA, navíc významná část diagnostikovaných HCC vzniká v necirhotických játrech [18].

Signifikantními rizikovými faktory vzniku HCC jsou rovněž kouření a HIV koinfekce, zejména u nemocných s chronickými virovými hepatitidami.

Cílová populace pro surveillance HCC

Surveillance HCC je založena na pravidelném vyšetření pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku nádoru s cílem snížit mortalitu spojenou s onemocněním [19]. Toho je obvykle dosaženo pomocí diagnózy onemocnění v časném stadiu, v němž je ještě možná účinná léčba. Prognóza vývoje pacientova onemocnění je významně závislá na stadiu onemocnění, pacienti s časným HCC dosahují 5letého přežití až v 70 % díky resekci nebo možnosti transplantace jater, zatímco medián přežití pacientů s pokročilým HCC je méně než 1 rok [2].

V západních zemích vzniká až 90 % HCC v cirhotických játrech [1]. Přítomnost cirhózy zcela zásadním způsobem ovlivňuje léčebné možnosti a samo jaterní selhání pak často pacientovo přežití [3].

Cílovou populací k surveillance HCC jsou pacienti s jaterní cirhózou, nezávisle na její etiologii [2,19]. U příslušníků europoidní/kavkazoidní populace s HBV a cirhózou, kteří jsou léčeni nukleos(t)idovými analogy, sice incidence HCC klesá, přesto má být screening doživotní [10]. U pacientů s HCV, kteří léčbou dosáhnou setrvalé

virologické odpovědi, je riziko vzniku HCC signifikantně nižší než u pacientů s přetrvávající virovou replikací, ale mají být rovněž sledováni doživotně [20].

Surveillance naopak nemá být prováděna u pacientů s cirhózou a pokročilým jaterním selháním (funkční klasifikace Child-Pugh B a C, s refrakterním ascitem, hepatorenálním syndromem a ikterem), pokud tito nemocní nejsou indikováni k transplantaci jater. Naopak, u pacientů v čekací listině k transplantaci jater je screening HCC nezbytný, přítomnost HCC může ovlivnit jak transplantabilitu, tak pořadí pacienta v čekací listině [21]. Samotný věk pacienta není pro surveillance rozhodující, je třeba přihlídnout k celkovému klinickému stavu a prognóze [2].

Pacienti s HBV infekcí mají riziko vzniku HCC i bez preexistující cirhózy, ale přesný stupeň rizika je obtížně definovatelný [22]. Úlohu hraje lokalita, odkud jedinec pochází (vyšší je riziko v Africe a Asii než v západních zemích), výše virové replikace, věk a pohlaví (vyšší riziko u mužů). Nemocní s HBV infekcí bez cirhózy mají vyšší riziko vzniku HCC než běžná populace, avšak nižší než pacienti s cirhózou. Velmi často je u nich možná chirurgická léčba. U těchto nemocných existují prognostické modely k definici rizika HCC (např. REACH-B HCC risk score), ale žádný z modelů zatím nemá univerzální použitelnost [22,23].

Pacienti s HCV a přemostující fibrózou (stupeň fibrózy F3 dle Metavir skóre) jsou rovněž v riziku HCC, zejména pro možné podhodnocení stupně fibrózy. Transientní elastografie je metodou volby pro zařazení do programu surveillance HCC, surveillance by měla být prováděna doživotně u pacientů s tuhostí jater vyšší než 10 kPa včetně pacientů, kteří byli úspěšně protivirově léčeni a dosáhli SVR [20].

V současnosti nejsou dostatečná data dokládající incidenci HCC a benefit surveillance u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, bez cirhózy, na podkladě alkoholické choroby jater, autoimunní hepatitidy, hemochromatózy, Wilsonovy choroby nebo deficitu alfa-1-antitrypsinu, HCC u nich obvykle vzniká v cirhotických játrech [2].

Předpokládá se, že polovina případů HCC u pacientů s NASH vznikne v necirhotických játrech, přesto však je incidence u pacientů s NASH bez pokročilého jaterního onemocnění natolik nízká, aby tito byli zahrnuti do screeningových programů, a to zejména s ohledem na vysokou prevalenci NAFLD v populaci [2,18]. Do budoucna bude však jistě nutné v této skupině definovat nemocné s vyšším rizikem a nutností surveillance HCC. Navíc v této skupině pacientů, obvykle obézních, je obtížné provádět obvyklé screeningové vyšetření – ultrasonografii. Vyšetření pomocí CT či MR je možné, nebylo by již však nákladově efektivní. U nemocných s NAFLD existují další faktory, které riziko HCC zvyšují, jako jsou přítomnost diabetu, vyšší věk a současná konzumace alkoholu, z genetických faktorů pak přítomnost varianty 168 M v lokusu rs738409 genu *PNPLA3* [24].

Možnosti surveillance

Surveillance HCC můžeme provádět pomocí sérologických testů a zobrazovacích metod [2]. V současné době je

nejuzívanější vyšetřovací metodou pro surveillance HCC ultrasonografie (USG), který má přijatelnou diagnostickou přesnost v případě, že je užit jako screeningová metoda (senzitivita 58–89 %, specifita vyšší než 90 %). Metaanalýza zahrnující 19 studií prokázala, že USG odhalil většinu HCC před jejich klinickou manifestací, s celkovou senzitivitou 94 % [25]. Přesto byl USG méně účinný v detekci časných forem HCC, se senzitivitou pouhých 63 %. Ultrasonografie je i přes limitace široce užíván díky nepřítomnosti rizik z vyšetření vyplývajících, pro svou neinvazivitu, dobrou toleranci pacienty a přijatelnou cenu. Navíc může časně odhalit další komplikace spojené s jaterním onemocněním, jako jsou přítomnost ascitu nebo trombóza portální žíly. Přesto však je USG v detekci HCC náročným vyšetřením, zejména z důvodu hrubé echostruktury jater u cirhotiků, což může snížit záchyt malých tumorů. Proto je USG v detekci malých HCC vysoce závislý na zkušenosti vyšetřujícího a kvalitě přístrojového vybavení, je nezbytné dokonalé vyškolení vyšetřujících. Kontrastní USG vyšetření nezvyšuje schopnost detekci malých lézí [2].

CT vyšetření a vyšetření pomocí MR nejsou nákladově efektivní jako screeningové metody z důvodu vysokého procenta falešně pozitivních nálezů a nutnosti užití kontrastní látky v průběhu vyšetření, aby bylo dosaženo dostatečné senzitivity. CT a MR mohou naopak představovat alternativní metodu surveillance u pacientů zařazených v čekací listině k transplantaci jater. CT a MR je rovněž možno použít u pacientů, u kterých nelze provést USG vyšetření, jako např. u pacientů morbidně obézních, s významnou pneumatózou nebo deformitou hrudní stěny [2,26].

Ze sérologických testů je nejčastěji používaným markerem ve screeningu HCC alfa-fetoprotein (AFP) [27,28]. Trvale zvýšená koncentrace AFP je rizikovým faktorem vzniku HCC a může pomoci definovat pacienty s vyšším rizikem. Přesto je AFP markerem především diagnostickým, ne screeningovým. Pro screening má jeho použití nedostatečné výsledky, a tudíž má být vyšetření AFP ve screeningu použito pouze v situacích, v nichž není USG vyšetření dostupné [29]. Fluktuující hodnoty AFP u pacientů s cirhózou mohou odrážet jak aktivitu infekčních onemocnění, HBV a HCV, exacerbací chronického jaterního onemocnění, tak vznik HCC [30]. Navíc pouze malé procento tumorů v časném stadiu (10–20 %) se projeví zvýšenou koncentrací AFP (obvykle agresivní tumory skupiny S2, EpCAM pozitivní) [31]. Pokud je AFP užíván jako diagnostický test, hodnota AFP 20 ng/ml má dobrou senzitivitu, ale nízkou specifitu, zatímco vyšší cut-off hodnota 200 ng/ml má vysokou specifitu, ale senzitivitu pouze 22 % [32].

Závěr

USG vyšetření je v současné době jednoznačně akceptováno jako vhodná metoda surveillance HCC [2]. Kombinace s vyšetřením AFP není doporučena u pacientů se zánětlivým jaterním onemocněním, neboť 6–8 % vzestup detekce HCC nevyváží nárůst falešně pozitivních výsledků, které následně vedou k přibližně 80 %

vzestupu v nákladech na každý nově diagnostikovaný malý HCC.

Ideální interval surveillance HCC je stanoven 2 základními požadavky: rychlostí růstu tumoru k hranici jeho rozlišení zobrazovacími metodami a incidencí tumoru v cílové populaci. Na základě současných znalostí o průměrném zdvojnásobení objemu HCC je 6měsíční interval mezi jednotlivými USG vyšetřeními adekvátní [33]. Kratší interval by nepřinesl vyšší klinický užitek pro pacienty, delší, 12měsíční interval by byl sice nákladově výhodnější, ale zachytil by nižší počet HCC v časném stadiu s dopadem na celkové přežití. Studie nákladové efektivity jednoznačně prokázaly, že USG vyšetření v 6měsíčních intervalech zlepšuje přežití za únosnou cenu [2,34].

Literatura

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1683–1691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>>.
2. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 56(4): 908–943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>>.
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6): 1303–1310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21176>>.
4. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584–2593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.144878>>.
5. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264–1273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>>.
6. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136(1): 138–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.014>>.
7. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 938–945.e1–4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039>>.
8. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2449–2455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt204>>.
9. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49(6): 1954–1961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22870>>.
10. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>>.
11. Illoeje UH, Yang HI, Su J et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678–686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016>>.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65–73. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.1.65>>.
13. Jung KS, Kim SU, Ahn SH et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011; 53(3): 885–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24121>>.
14. Global hepatitis report, 2017. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>>.
15. Chang MH, You SL, Chen CJ et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016; 151(3): 472–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048>>.
16. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66(5): 1444–1453. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29320>>.
17. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>>.
18. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49(3): 851–859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22734>>.
19. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(5): 783–793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.08.008>>.
20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>>.
21. Zanetto A, Shalaby S, Vitale A et al. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. *Liver Transpl* 2017; 23(9): 1103–1112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24790>>.
22. Wong VW, Janssen HL. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatol* 2015; 63(3): 722–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.019>>.
23. Yang HI, Yuen MF, Chan HL et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 568–574. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70077-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70077-8)>.
24. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12945–12955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12945>>.
25. Singal A, Volk ML, Waljee A et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(1): 37–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x>>.
26. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(3): 303–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12370>>.
27. Marrero JA, Feng Z, Wang Y et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 110–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.005>>.
28. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 493–502. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.10.031>>.
29. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001; 34(4): 603–605. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00025-3)>.
30. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43(3): 434–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.019>>.
31. Yamashita T, Forgues M, Wang W et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1485–1493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.048>>.

llular carcinoma. Cancer Res 2008; 68(5): 1451–1461. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6013>>.

32. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001; 34(4): 570–575. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(00\)00053-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(00)00053-2)>.

33. Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology 1992; 16(1): 132–137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840160122>>.

34. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized

trial comparing 3- and 6-month periodicities. Hepatology 2011; 54(6): 1987–1997. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24545>>.

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.

✉ sona.frankova@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 7. 1. 2019

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

Transplantace jater – vývoj indikací v poslední dekádě

Pavel Trunečka

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Souhrn

Správná indikace je jedním z klíčových předpokladů úspěchu transplantační léčby a je též významným regulátorem řešení nepoměru mezi potřebou transplantace a reálnou kapacitou transplantačního programu. Pro zařazení na čekací listinu je rozhodujícím faktorem pravděpodobnost dosažení benefitu, který může transplantace jater průměrnému kandidátovi poskytnout. Velikost minimálního akceptovatelného benefitu je dána především dynamikou čekací listiny, většina programů pracuje s 50% pravděpodobností 5letého přežití po transplantaci. Transplantace jater je nadále výkonem určeným k radikální léčbě smrtelných jaterních chorob jiným způsobem neléčitelných s cílem dosažení dlouhodobého přežití. K současným posunům v indikacích přispívá růst incidence hepatocelulárního karcinomu a nealkoholové tukové choroby jater. Zlepšení intenzivní péče pak otvírá možnost indikovat k transplantaci pacienty s akutním selháním jater nasedajícím na selhání chronické (acute-on-chronic liver failure – ACLF). Zlepšení chirurgické a onkologické péče pak vede k indikaci transplantace u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, který se velikostí nachází již za hranicemi standardních kritérií. A znovu se otevírá i téma transplantací nemocným s cholangiocelulárním karcinomem a metastázami kolorektálního karcinomu. Tyto indikace jsou vnímány kontroverzně a dochází ke značným regionálním variacím v praktickém přístupu. Nově je diskutována definice marné transplantace a kritérií odmítnutí transplantační léčby.

Klíčová slova: cholangiocelulární karcinom – hepatocelulární karcinom jater – indikace transplantace – marná transplantace – nealkoholová tuková choroba jater – akutní selhání jater nasedající na selhání chronické – transplantace jater

Liver transplantation – changes in indications over last decade

Summary

To achieve satisfactory results of liver transplantation, proper selection of transplant candidates is essential. Moreover, indication process is crucial regulator to solve disparity between need for transplantation and capacity of transplant services. Any patient entering the transplant waiting list must have a chance to achieve at least average transplant benefit, currently described as 50% chance to survive 5 years after liver replacement. Until now, liver transplantation is procedure designed to treat life threatening liver disorders with aim to offer long-term survival. Nevertheless, an increase in incidence of hepatocellular carcinoma, and nonalcoholic fatty liver disease caused changes in indication spectrum. Improvement in intensive care turned interest to patients with acute-on-chronic liver failure even caused by acute alcoholic hepatitis. Advances in surgery and oncology broadened indications of patients with hepatocellular carcinoma behind standard criteria, and reopened interest in field of cholangiocellular cancer and even liver metastases of colorectal cancer. These criteria are still under development, and full of controversies and broad local variation in clinical practice is present. Entity of futile transplantation is discussed recently with aim to define generally acceptable criteria to deny transplant treatment in too risky patients.

Key words: acute-on-chronic liver failure – cholangiocellular carcinoma – futile transplantation – hepatocellular carcinoma – indication of transplantation – liver transplantation – non-alcoholic fatty liver disease

Úvod

Transplantace jater je chirurgická metoda sloužící k náhradě nemocných jater jaterní tkání přenesenou od zemřelého nebo žijícího dárce. Transplantovaný štěp může být tvořen celými játry nebo částí jater. Na kvalitě

jaterního štěpu a bezchybnosti chirurgického výkonu pak z velké míry závisí výsledek transplantace. Dalšími faktory důležitými pro dosažení příznivých výsledků jsou selekce příjemců, perioperační a pooperační intenzivní péče, adekvátní imunosupresivní léčba a schop-

nost poskytnout dlouhodobé sledování, které odpovídajícím způsobem reaguje na vzniklé komplikace nebo jim předchází.

Od svých prvopočátků v 60. letech minulého století prošla metoda podstatným vývojem, který byl akcelerován zejména nepoměrem mezi potřebou a dostupností vhodných dárců. Tento nepoměr se stupňoval s poznáním velkého přínosu transplantační léčby v podobě přežívání za hranicí 10, 20 let i více let, což vedlo k zvětšujícímu se zájmu institucí o zavedení programu transplantace jater. V současnosti je tak transplantace jater prováděna na všech kontinentech v centrech, která v závislosti na své velikosti provádějí ročně stovky transplantací, ale i jen jednotlivé výkony. Při tom v Evropě a Severní Americe se provádí téměř 9 000 výkonů ročně, zhruba třetinový počet případů na jihoamerické státy. Jen v zemích Evropské unie bylo v roce 2017 provedeno 7 984 transplantací jater, z toho 3 % od žijících dárců. V České republice bylo v roce 2018 transplantací jater provedeno 216 (Zdroj: Koordinační středisko transplantací ČR). Velkého objemu transplantací dosahují asijská centra, a to jak japonská, jihokorejská, tak i čínská a indická. Např. jen v samotném Turecku na pomezí Evropy a Asie bylo v roce 2017 provedeno 1 446, ze dvou třetin od žijících dárců. Celosvětově tak v roce 2016 počet transplantací jater dosáhl 30 352 výkonů, z toho 21 % štěpů pocházelo od žijících dárců [1]. Transplantace jater se tak v poslední dekádě stala metodou celosvětově dostupnou, s výjimkou velmi chudých zemí. Výrazné regionální rozdíly jsou v metodách získávání dárců orgánů. V rozvinutých zemích Asie, ale i v Indii převažují výkony založené na přenosu části jater od žijícího dárce, ostatní část světa používá štěpy od žijících dárců pro dospělé příjemce jen omezeně. Následující text tak bude reflektovat především situaci euroatlantickou a bude se zabývat transplantacemi kadaverálních jater v dospělé populaci se zaměřením na změny v indikacích v poslední dekádě.

Nové indikace k transplantaci jater

Z hlediska systému je nejméně výhodnou situací vysoká časná úmrtnost po transplantaci jater. Svědčí o chybném postupu operační nebo intenzivní péče, nesprávně zvoleném dárcovském orgánu, ale nejčastěji o nevhodně indikovaném příjemci jater. Takový postup vede k úmrtí příjemce jater i ztrátě štěpu, který mohl posloužit jinému

pacientovi. Potenciálně tak tato chyba může znamenat 2 úmrtí. Jen o něco méně nedobrá je mortalita na čekací listině. V tom případě dochází ke ztrátě prostředků vynaložených na předtransplantační vyšetření a péči, ale též ke ztrátě času nesprávně zvoleného kandidáta, který mohl strávit rozumněji, než absolvováním procedur předtransplantačního vyšetření, přípravy a marným čekáním. Proces indikace tak nadále představuje podstatnou část úspěchu programu. Navíc je významným regulátorem mezi potřebou transplantace a možnostmi zdravotního systému. Indikační kritéria tak vyjadřují schopnost poskytnout přežití konkrétních pacientů s jaterním onemocněním, a to v závislosti na podmínkách transplantačního centra a s ohledem na obvyklé výsledky dosahované při aplikaci současných postupů. S tím souvisí rozšiřování indikací i akceptování pacientů v pokročilejších fázích onemocnění. Velmi podstatným rysem současnosti jsou změny ve spektru jaterních onemocnění, se kterými se hepatolog setkává: nižší zastoupení cholestatických cirhóz a selhání jater způsobených virovými hepatitidami, zvyšování počtu pacientů s nealkoholovou steatohepatitidou (Non-Alcoholic SteatoHepatitis – NASH), a především narůstající počet pacientů indikovaných k transplantaci pro hepatocelulární karcinom (HCC) a v poslední době též úvahy o transplantaci pro metastatické postižení jater. Tlak nově uvažovaných indikací k transplantaci jater tak vede k formování podoboru transplantační onkologie.

Nealkoholová steatohepatitida

Nealkoholová steatohepatitida (NASH) je poměrně novou jednotkou do 80. let minulého století neznámou. Nicméně s pandemií obezity a diabetu 2. typu se onemocnění stává nejčastější jaterní chorobou a s nástupem nové generace antivirotik k léčbě hepatitidy C lze očekávat, že NASH bude brzy i hlavní příčinou jaterního selhání, nejčastější indikací k transplantaci jater a rovněž významnou etiologií HCC [2]. Přežívání u pacientů po transplantaci jater pro NASH přesně kopíruje křivku přežití pacientů s kryptogenní cirhózou, a proto lze předpokládat, že celá řada nemocných v minulosti indikovaná k transplantaci pro diagnózu kryptogenní cirhózy měla ve skutečnosti selhání jater vzniklé na podkladě NASH [3].

Z hlediska transplantace jater má zvyšování výskytu nealkoholické steatózy jater (Non Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) a NASH významné implikace. Pacienti s jaterním selháním při NASH jsou často obézní (sarko-

Tab. 1. Transplantace jater pro NASH a metabolické komplikace. Upraveno podle [8]

imunosuprese komplikace	kortikoidy	blokátoři kalcineurinu takrolimus	m-TOR inhibitory cyklosporin
abdominální obezita	+		
diabetes de novo po transplantaci	+++	++	+
arteriální hypertenze	+	++	++
dyslipidemie	+	+	+
renální selhání		++	++

penická obezita) a s ohledem na metabolický syndrom, který NASH provází, mají vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění, diabetu a selhání ledvin. Kardiovaskulární onemocnění jsou při tom hlavní příčinou úmrtí pacientů po transplantaci jater. Diabetes mellitus i selhání ledvin pak jsou dalšími významnými rizikovými faktory nepříznivého výsledku transplantační léčby. I samotná obezita je z hlediska poskytování péče kandidátům transplantace jater značně komplikujícím faktorem. Morbidně obézní pacienti (BMI ≥ 40) měli zřetelně sníženo krátkodobé i dlouhodobé přežití [4], což však výsledky novějších studií nepotvrzují. S obezitou je rovněž spojen zvýšený výskyt zhoubných nádorů. V každém případě je nutno počítat se zvýšenou utilizací zdrojů a nárůstem nákladů transplantační léčby v této skupině nemocných [5]. V zahraničí řada kandidátů transplantace podstoupí před výkonem, případně i během výkonu, některou z bariatrických operací k řešení základního onemocnění a k prevenci rekurence NASH. Steatóza se u ostatních příjemců jater vyvine velmi často, ale jen u části z nich dochází ke vzniku NASH de novo [6], u pacientů po transplantaci pro NASH je naopak rekurence onemocnění velmi častá. Současná imunosupresivní léčba značnou měrou přispívá k výskytu jednotlivých komponent metabolického syndromu, případně je zhoršuje (tab. 1).

Dalším nepříznivým dopadem zvyšující se frekvence NAFLD v populaci je negativní ovlivnění kvality dárců. Při odhadované přibližně 30%prevalenci NAFLD v běžné populaci tak významná část dárců orgánů bude mít steatotický štep, jehož přenos zvyšuje riziko komplikací včetně primární afunkce. Prospektivně by se mohlo jednat o značný problém, který bude omezovat přístup pacientů k transplantaci [7,8].

Transplantace jater pro ACLF a pro alkoholickou hepatitidu

V nepříliš dávné minulosti byla transplantace jater u pacientů s multiorgánovým selháním provázejícím jaterní cirhózu považována s ohledem k vysoké mortalitě po transplantaci i na čekací listině za jasně kontraindikovanou. Upřednostnění takových pacientů na čekací listině bylo hodnoceno jako kontraproduktivní s odkazem na nutnost včasného doporučení do transplantačního centra ještě před fatálním selháním. V poslední dekádě, především díky zlepšené intenzivní péči o cirhotiky, byla nově definována **jednotka akutní selhání jater nasadající na selhání chronické** (Acute-on-Chronic Liver Failure – ACLF). Tento stav je charakterizován přítomností akutního zhoršení jaterní funkce u pacienta s cirhózou, které provází selhání dalších orgánů (ledvin, mozku, plic, oběhu, koagulace) s vysokou 28denní mortalitou. Akutní dekompenzace cirhózy může mít zjevnou vyvolávající příčinu v podobě infekce, krvácení, hypoperfuze jater, akcelerace abúzu alkoholu, ale může se objevit i bez vyvolávající příčiny. Množství informací bylo získáno analýzou dat multicentrické prospektivní observační studie CANONIC: 25 pacientů z jedné skupiny podstoupilo urgentně transplantaci jater a jejich 1leté přežití

bylo v závislosti na tíži selhání 80% pro ACLF-1, 72% pro ACLF-2 a 78% pro ACLF-3, tedy jen o málo horší než u pacientů po transplantaci pro jaterní cirhózu bez ACLF [9].

Významné byly i poznatky získané v recentní retrospektivní analýze registru UNOS (United Network for Organ Sharing) zaměřené na nemocné s chronickým jaterním onemocněním a selháváním dalších orgánových systémů, tedy kandidátů, kteří by mohli být charakterizováni jako pacienti s ACLF. Identifikováno bylo 2 515 pacientů, kteří měli před transplantací selhání 3 a více orgánů. Jejich 1leté a 5leté přežití pak činilo 84 % a 73 %, nebo 81 % a 67 %, dle počtu selhaných orgánů (3 až 5/6) [10].

Mezi odborníky je nyní shoda, že pacienti s ACLF by měli být stabilizováni specializovanou intenzivní léčbou a podstoupit rychlou evaluaci s ohledem k možnosti zařazení na čekací listinu. V procesu alokace by měli dostat prioritu odpovídající jejich vysoké krátkodobé mortalitě. S ohledem k jejich vysokému MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skóre není tento problém zásadní v programech alokujících játra dle MELD, nicméně existují mnohem přesnější kritéria k odhadu krátkodobé prognózy pacientů s ACLF v závislosti na počtu selhaných orgánů. Potransplantační průběh je komplikovanější, je potřeba počítat s vyšší mortalitou i vyššími náklady. Transplantaci lze provést jen u kandidátů, které je možno intenzivní péčí stabilizovat. Pacienti se selháním plic mají prognózu mimořádně špatnou a jsou většinou kontraindikováni [11].

Péče o pacienty s ACLF je nadále zatížena řadou kontroverzí a etických problémů, které se týkají především identifikace pacientů, u kterých je snaha o transplantační léčbu marná (futile transplantation). V literatuře poslední dekády se objevilo několik expertních systémů k odhadu marnosti transplantační léčby [12]. Jedná se však o složitou, často lokálně specifickou, eticky komplikovanou a vyvíjející se problematiku [14].

Akutní alkoholická hepatitida

V mnohých západních centrech je akutní alkoholická hepatitida nereagující na léčbu steroidy zvažována k transplantaci jater. Indikace je založena jednak na selekci pacientů, kteří mají vysokou pravděpodobnost úmrtí (Lille skóre $> 0,45$), a nemají tak šanci manifestovat schopnost abstinence. Pacienti, u kterých jsou na základě kvalifikovaného psychologického, psychiatrického a sociálního šetření členové transplantačního týmu přesvědčeni o dostatečně vysoké pravděpodobnosti dlouhodobé abstinence, jsou zařazeni na listinu v pořadí odpovídajícím tíži selhání. Většina z těchto pacientů patří do kategorie ACLF. V publikovaných studiích je pravděpodobnost dlouhodobého přežití a dlouhodobé abstinence vysoká, nicméně proces selekce bývá velmi přísný. V dnes již klasické studii Mathurinově, ve které časná transplantace byla provedena u 26 pacientů s průměrným Lille skóre 0,88, byla k transplantaci selektována méně než 2 % pacientů přijatých pro alkoholickou hepatitidu. Výsledkem bylo 77 % 1leté přežití transplantovaných ve srovnání s 23 % u paci-

entů kontrolní skupiny. Ke konzumaci alkoholu se v průběhu 3 let vrátili 3 nemocní (11,5 %) [14].

Recentně bylo navrženo skóre SALT (Sustained Alcohol use post-Liver Transplantation) k posouzení pravděpodobnosti dlouhodobé abstinence [15]. Přístup k této indikaci není jednotný, nicméně v mnoha zemích západního světa je v současnosti u vysoce selektovaných kandidátů transplantace jater pro selhání jater při alkoholické hepatitidě považována za indikovanou [16]. Na jaře roku 2019 se k problematice uskutečnila konsenzuální konference. Publikace závěrů této konference se očekávají v nejbližší době.

Indikace transplantace pro zhoubné nádory jater

Hepatocelulární karcinom

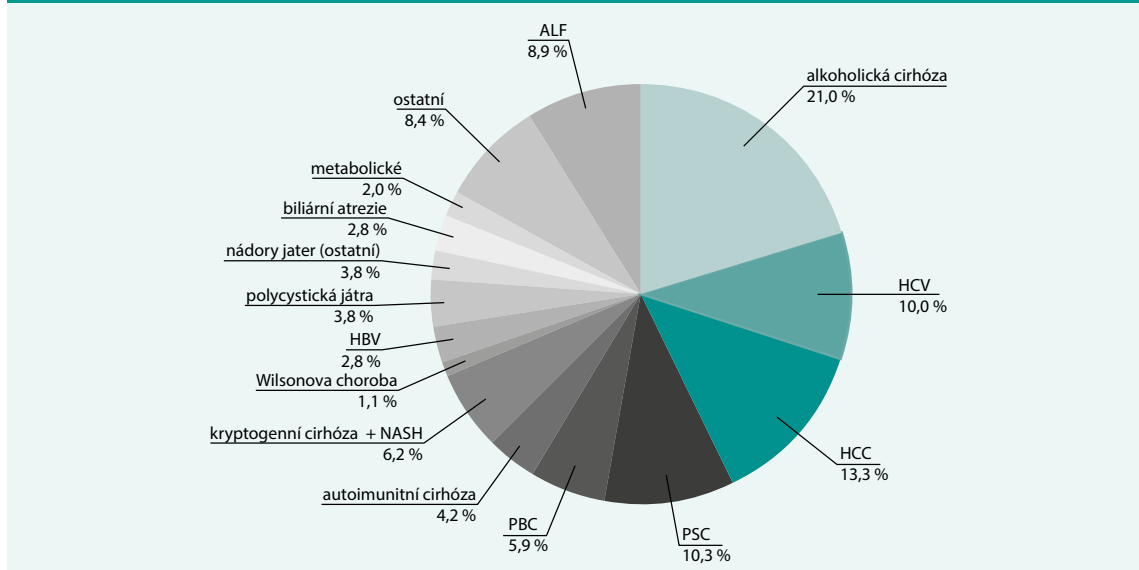
Hlavní změnou ve spektru indikací k transplantaci jater, ke které došlo v posledních letech, je narůstající dominance hepatocelulárního karcinomu, který v současnosti představuje v některých programech až 40 % indikací. Graf ukazuje zastoupení indikací u 1 461 transplantací provedených v IKEM v letech 1995–2017 s 13% podílem HCC. V roce 2018 však tento podíl činil již 24 %. Hepatocelulární karcinom (HCC) se jednak stal celosvětově jedním z nejčastěji se vyskytujících zhoubných novotvarů, jednak se podstatně rozšířily možnosti jeho efektivní léčby transplantací jater, která v současnosti představuje pro pacienty nejlepší možnou léčebnou modalitu s velkou nadějí na vyléčení, byla-li diagnóza stanovena včas. Navíc lokoregionální léčba, která je dnes prakticky univerzálně aplikována u pacientů s HCC ve stadiu T2 indikovaných k transplantaci jater (LTx) prav-

děpodobně zvyšuje 5leté přežití [17] a vede k širší aplikaci expandovaných indikačních kritérií (většinou kritéria UCSF – University of California San Francisco). Hlavní zásady výběru kandidátů jsou v současnosti již ustáleny a dobře popsány v doporučeních odborných společností, jak EASL (European Association for Study of Liver), tak i AASLD (American Association for Study of Liver Disease).

V mnoha programech je lokoregionální léčba využívána též k „downstagingu“, tedy snaze zmenšit nádor do rozsahu, který odpovídá standardním kritériím s nadějí, že přežití pacientů po transplantaci bude stejné jako v této skupině. Úspěšný downstaging tak teoreticky otevírá cestu na čekací listinu i pro pacienty s nádorem přesahujícím standardní kritéria. Tento postup zatím není všeobecně přijat, kritéria k výběru kandidátů k downstagingu nejsou ustálena a nejedná se o univerzálně přijatý léčebný postup. Tak jako v jiných oblastech transplantace medicíny i zde klinická praxe předbíhá a aplikuje postupy, které nebyly ověřeny prospektivními randomizovanými studiemi. Většinou se neuvažuje o léčbě pacientů s ložiskem > 8 cm [18], podrobnosti v tab. 2.

V praxi se vyskytují značné lokální variace selekce k downstagingu dané dosažitelností dárcovských orgánů, tedy dynamikou na čekací listině. Především dynamika čekací listiny rozhoduje o minimálním očekávaném benefitu transplantace jater, se kterým lze pacienta na čekací listinu zařadit. Budeme-li porovnávat očekávané přežití pacientů po transplantaci pro nezhoubná onemocnění a HCC, zjistíme, že pacienti indikovaní pro HCC dle Milánských kritérií mají přibližně stejné očekávané přežití. Skutečný transplantací benefit však vychází z porovnání výsledků léčebných modalit, přičemž úspěšnost netransplanta-

Graf. Indikace k transplantaci jater v IKEM v letech 1995–2017 (N = 1 461)



ALF – akutní jaterní selhání/Acute Liver Failure HBV – virus hepatitidy B HCC – hepatocelulární karcinom HCV – virus hepatitidy C PBC – primární biliární cirhóza PSC – primární sklerozující cholangitida/Primary Sclerosing Cholangitis

ních metod péče se v posledních letech rovněž zvýšila. Pacienti indikovaní podle expandovaných kritérií mají pravděpodobnost dlouhodobého přežití nižší, ale jejich přežití při jiné léčbě je katastrofální, a jejich transplantační benefit tedy paradoxně může být vyšší. Tento koncept je třeba aplikovat v kontextu věku pacienta, komorbidit i dalších faktorů, které mohou v případě úspěchu vést k přežití měřenému v desítkách let [19].

Cholangiocelulární adenokarcinom

Pohledy na indikace standardní, problémové i experimentální se vyvíjejí a v poslední dekádě došlo k významným posunům. Typickým příkladem je transplantace jater pro cholangiocelulární adenokarcinom (CCA). Díky úspěchu skupiny z Mayo Clinic a využití „Mayo protokolu“ i jinde, je dnes hilový neresekovatelný CCA (hCCC) v mnoha větších centrech indikován k transplantaci jater. Při této léčbě pacient bez předchozí chirurgické intervence podstoupí neoadjuvantní chemoradioterapii (zahrnující externí i intra-duktální radioterapii). Při negativním výsledku následně explorační abdominální dutiny zahrnující histologické vyšetření příslušných lymfatických uzlin může podstoupit transplantaci jater. Takto léčení nemocní z originální série dosáhli 5letého přežití přibližně v 55 %. Jednalo se ale o vysoce selektovanou skupinu nemocných, z pacientů, kteří byli na Mayo protokol zařazeni, transplantaci podstoupila jen asi polovina nemocných [20]. V multicentrické severoamerické studii (287 pacientů) využívající stejný postup bylo dosaženo 5letého přežití u 53 % příjemců [21] a dle analýzy evropského registru (173 pacientů) 5 let od transplantace přežilo 63 % pacientů [22]. Zdá se tedy, že precizní protokol neoadjuvantní chemoradiační terapie a následná transplantace představují dobrou příležitost pro správně selektovanou skupinu nemocných s hCCA.

Druhou skupinu pacientů, jejichž prognóza byla až doposud mimořádně nepříznivá, tvoří nemocní s intrahepatálním CCA (iCCA). Tento nádor představuje ve většině center absolutní kontraindikaci transplantace jater. Nicméně v analýze UNOS registru bylo u 440 pacientů s nádorem s cholangiogenní diferenciací nalezeným v explantátu 5leté přežívání v 47 % [24].

Ještě nadějnější výsledky vyplývají ze 2 studií posledních let, španělské multicentrické, zahrnující 29 paci-

entů [24] a kanadské s 15 pacienty s „velmi časným“ iCCA (jedno ložisko ≤ 20 mm) [25]. V těchto skupinách dosáhlo 5leté přežití příjemců 73 %, respektive 69 %. Přežívání příjemců s většími nádory bylo ale i v těchto sestavách katastrofální. V současné době iCCA nadále nepatří ke standardním indikacím k ortotopické transplantaci jater (Orthotopic Liver Transplantation – OLTx), lze se s ním setkat především jako s důsledkem nesprávné diagnózy HCC. Nicméně se zdá, že „velmi časný“ iCCA (jedno nádorové ložisko o průměru do 20 mm) patrně představuje onemocnění, které by mohlo být transplantací léčeno úspěšně [26].

Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu

Další problematickou onkologickou indikací k transplantaci jater jsou jaterní metastázy kolorektálního karcinomu (CRC) neošetřitelné standardním chirurgickým postupem. Prognóza pacientů s neresekovatelnými metastázami CRC je přes aplikaci paliativní chemoterapie velmi špatná.

Pokusy o transplantační léčbu datované do roku 2000 skončily se špatnými výsledky: 5leté přežití se ve 3 publikovaných sestavách pohybovalo mezi 12–21 %, a tato léčebná modalita tak byla na téměř 2 desítky let opuštěna [27]. V současnosti jsou k dispozici o mnoho optimističtější výsledky 2 pilotních studií s 21 a 12 pacienty. V první z nich, norské studii umožněné místním přebytkem dárců orgánů, bylo dosaženo 5letého přežití (Kaplan-Meyer) u 60 % nemocných i přesto, že k recidivě nádoru došlo u 90 % pacientů [28]. Druhá studie publikovaná v roce 2017 evropským konsorciem dosáhla 50 % 5letého přežití. Střední doba sledování činila pouze 26 měsíců, 4 pacienti však přežívali 48 měsíců bez známek recidivy onemocnění [29]. V současnosti probíhá několik prospektivních studií, ve kterých jsou tito pacienti s neresekovatelnými metastázami CRC léčeni transplantací buď kadaverického štěpu, nebo jsou léčeni štěpem od živícího dárce, případně technicky komplikovaným způsobem, při němž je po parciální hepatektomii a transplantaci segmentu II a III po dosažení dostatečného objemu dárce tkáně dokončena hepatektomie vlastních jater. Výsledky těchto 3 studií (2 norských a 1 francouzské) se očekávají po roce 2025. V odborné komunitě převažuje názor, že indikace nemocných s metastázami CRC by v současnosti měla

Tab. 2. Kritéria k transplantaci jater pro HCC

kritéria	solitární ložisko (průměr)	maximální počet ložisek jejich max. průměr součet průměrů	poznámka
Milánská kritéria [31]	5 cm	3 ≤ 3 cm –	bez angioin vaz bez vzdálených metastáz
UCSF kritéria [32]	6,5 cm	3 $\leq 4,5$ cm součet ≤ 8 cm	bez angioin vaz bez vzdálených metastáz
kritéria k zahájení „downstagingu“ [18]	8 cm	3 ≤ 5 součet ≤ 8 cm	bez angioin vaz bez vzdálených metastáz

probíhat jen v rámci kontrolovaných klinických studií. Existují však i mnohem radikálnější názory. Vezmeme-li však v úvahu množství potenciálních kandidátů této léčby, je nezbytné zachovat mimořádnou opatrnost při analýze předběžných výsledků probíhajících studií a odpovědně definovat optimální doporučení pro praxi [30].

Závěr

Proces indikace nadále zásadním způsobem ovlivňuje výsledky transplantace jater, která v mnoha případech zůstává jedinou nadějí na prodloužení života pacientů s jaterním postižením. Posuny v indikacích v poslední dekádě jsou značné a jsou způsobeny jak změnami v incidenci jaterních chorob, tak i vývojem v oborech zasahujících do oblasti transplantační medicíny. Mnohé nové indikace jsou předmětem intenzivního výzkumu a často kontroverzních diskusí. Praktický přístup k těmto novým indikacím vykazuje značné regionální variace, nicméně lze očekávat, že přispějí k dalšímu rozvoji metody i souvisejících oborů.

Literatura

1. Newsletter transplant 2018 Council of Europe. Dostupné z WWW: <<http://www.transplant-observatory.org/download/6732/>>
2. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(11): 686–690. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171>>.
3. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141(4): 1249–1253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.061>>.
4. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35(1): 105–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.30318>>.
5. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation* 2017; 101(10): 2288–2296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001794>>.
6. Hejlola I, Honsova E, Sticova E et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transpl* 2016; 22(5): 644–655. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24393>>.
7. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865–873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21327>>.
8. Pais R, Barritt AS, Calmus Y et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1245–1257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033>>.
9. Putignano A, Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: implications for liver transplantation. *Liver transplantation* 2017; 23(2): 234–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24654>>.
10. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S et al. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol* 2018; 69(5): 1047–1056. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.007>>.
11. Gustot T, Agarwal B. Selected patients with acute-on-chronic liver failure grade 3 are not too sick to be considered for liver transplantation. *J Hepatol* 2017; 67(4): 667–668. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.017>>.
12. Dutkowski, Oberkofler CE, Slankamenac K et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011; 254(5): 745–753; discussion 753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>>.
13. Schrem H, Focken M, Gunson B et al. The new liver allocation score for transplantation is validated and improved transplant survival benefit in Germany but not in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2016; 22(6): 743–756. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24421>>.
14. Mathurin P, Moreno C, Samuel D et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365(19): 1790–1800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105703>>.
15. Lee BP, Vittinghoff E, Hsu C et al. Predicting Low-Risk for Sustained Alcohol Use After Early Liver Transplant for Acute Alcoholic Hepatitis: The SALT Score. *Hepatology* 2018; <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.30478>>.
16. Gelu-Simeon M, Mathurin P. Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis: Where Are We Now? *Liver Transpl* 2018; 24(10): 1327–1328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.25337>>.
17. Kulik L, Heimbach JK, Zaïem F et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1): 381–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29485>>.
18. Yao FY, Mehta N, Flemming J et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61(6): 1968–1977. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27752>>.
19. Cillo U, Vitale A, Polacco M et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma through the lens of transplant benefit. *Hepatology* 2017; 65(5): 1741–1748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28998>>.
20. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008; 10(3): 186–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13651820801992542>>.
21. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by live transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 88–98.e3; quiz e14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.008>>.
22. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156127>>.
23. Vilchez V, Shah MB, Daily MF et al. Long-term outcome of patients undergoing liver transplantation for mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an analysis of the UNOS database. *HPB (Oxford)* 2016; 18(1): 29–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2015.10.001>>.
24. Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 2014; 14(3): 660–667. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12591>>.
25. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64(4): 1178–1188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.28744>>.
26. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2018; 24(2): 294–303. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24955>>.
27. Gorgen A, Muaddi H, Zhang W et al. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 9531925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/9531925>>.
28. Hagness M, Foss A, Line PD et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257(5): 800–806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182823957>>.
29. Toso C, Pinto Marques H, Andres A et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved

ved. Liver Transpl 2017; 23(8): 1073–1076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24791>>.

30. Andres A, Oldani G, Berney T et al. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. Transl Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2018.08.04>>.

31. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334(11): 693–699. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJM199603143341104>>.

32. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not ad-

versely impact survival. Hepatology 2001; 33(6): 1394–1403. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1053/jhep.2001.24563>>.

MUDr. Pavel Trunečka, CSc.

✉ patr@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 21. 1. 2019

Přijato po recenzi 17. 4. 2019

Vladimír Tesař, Jan Vachek a kol. Moderní farmakoterapie v nefrologii. Racionální volba účinné a bezpečné medikace

Maxdorf: Praha 2018. 354 stran. ISBN: 978-80-7345-598-9

Přední český nefrolog prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, přednosta Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, vydal s kolektivem 9 spoluautorů z prestižních akademických pracovišť v Praze, Plzni a Hradci Králové v nakladatelství Maxdorf monografii Moderní farmakoterapie v nefrologii. Kniha obsahuje 17 kapitol – 8 z nich je rozčleněno do 42 podkapitol. Textová část 10 kapitol je doplněná 20 obrázky a 44 tabulkami.

Pojednání o primárních onemocněních ledvin zahrnují jak glomerulární, tak také tubulointersticiální postižení včetně infekcí močových cest. Sekundární onemocnění ledvin je zaměřeno na diabetickou nefropatii. Méně častá dědičná onemocnění ledvin představují polycystické onemocnění ledvin autosomálně dominantního typu, Alportův syndrom a Fabryho chorobu. U nefrolitiázy se pozornost soustřeďuje především na nechirurgickou léčbu, u nádorů ledvin na klasifikaci a možnosti farmakoterapie včetně biologické léčby.

Samostatné kapitoly se věnují farmakologické léčbě akutního a chronického selhání ledvin, možnostem zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a také léčení pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny.

Léčba hypertenze vyžaduje individuální přístup při výběru vhodných antihipertenziv a jejich dávkování. Farmakologická blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v pokročilejších stádiích onemocnění ledvin upřednostňuje ARB (blokátory AT_1 -receptorů pro angiotenzin II – AT_1 -blokátory/sartany) před inhibi-



tory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Do většiny nutné kombinací anti-hypertenzní léčby jsou vhodné blokátory kalciového kanálu a/nebo centrálně působící α -adrenergní agonisté.

Dvě přílohy zahrnují: (1) Molekulární mechanismy účinků léků užívaných v léčbě chorob ledvin a (2) Lékovou přílohu. Literatura k příloze „Molekulární mechanismy účinků léků“ obsahuje 60 citací převážně zahraničních autorů – ze 7 citací českých autorů se jedná v 5 případech o odkazy na publikace v monografiích.

Zdroj informací vychází ze 2 okruhů:

(1) Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz) a (2) Internetové stránky Evropské lékové agentury (www.ema.europa.eu).

Závěrem lze říci, že se jedná o zdařilou monografii z ediční řady Moderní farmakoterapie. Její koncepce klade důraz na praktičnost a konkrétní návody vyšetřovacích a léčebných postupů. Výsledkem práce kolektivu autorů pod vedením prof. Vladimíra Tesaře, je mimořádně přínosná kniha, která významně ovlivní farmakoterapii v české nefrologické praxi. Kniha je určena nejen nefrologům, ale také internistům a dalším ambulantním i nemocničním specialistům, řadu kapitol využijí i praktičtí lékaři.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

✉ vaclav.monhart@uvn.cz

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Doručeno do redakce 6. 6. 2019

Alexandra Jirkovská. Léčba diabetu inzulinovou pumpou a monitorace glykémie

6. vydání. Praktická doporučení pro edukaci. Maxdorf: Praha 2019. 112 stran. ISBN: 978-80-7345-601-6

Prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., z Centra diabetologie IKEM Praha shromáždila veškeré dostupné informace z oblasti současných technologií v diabetologii a připravila k publikaci svou novou knihu s názvem *Léčba diabetu inzulinovou pumpou a monitorace glykémie*. Tato kniha již brzy zaujme své místo v knihovnách nejen lékařů, edukačních sester, nutričních terapeutů, ale zejména našich pacientů, kteří čím dál více projevují enormní zájem o nové technologie dnešní diabetologie.

Do rukou se nám dostává kniha, která představuje komplexní pohled na všechny aspekty zvládání diabetu pomocí v současné době dostupných moderních technologií. Jak v předmluvě této knihy píše prof. George Grunberger: „Nedokážu si ani představit, kolik stovek hodin jí zabralo, aby shromáždila stále se měnící informace a ujistila čtenáře, že informace drží krok se současným rychlým vývojem. Vpisovala ještě nejnovější údaje do rukopisu této knihy, aby zajistila, že doporučení jsou skutečně aktuální a jsou v souladu s posledními poznatky z oboru technologií v diabetologii přednesených na konferenci Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) v únoru 2019.“ Máme tak k dispozici publikaci obsahující skutečně recentní poznatky z problematiky technologií v současné diabetologii.

Kniha je strukturována dle zásad provádění edukace, tedy na počátku je čtenář seznámen s elementárními poznatky o principech inzulinové pumpy, s benefity léčby pumpou ve srovnání s ostatními inzulinovými režimy. Jsou zde vysvětlena jak reálná, tak i nereálná očekávání, které může pacient mít při zahájení léčby inzulinovou pumpou. Tato publikace může výrazně pomoci v každodenní praxi lékařů indikujících zahájení léčby inzulinovou pumpou, protože zde pacient nalezne odpovědi na většinu svých otázek, dokonce i na ty případné otázky, které se objeví až po zahájení léčby inzulinovou pumpou. Další kapitola se zabývá kontinuální monitorací glykémie, čtenář je seznámen s indikací i s principem, na kterém senzor hladinu glykémie měří, s vhodnými místy aplikace senzoru a výhodami hybridního systému (diabetik si sám nastavuje bolusy inzulinu před jídly a pumpa dle glykémie sama upravuje dávku bazální dodávky inzulinu), s benefity spojenými s využíváním kalkulátorů integrovaných v pumpě, usnadňujících pacientům kalkulaci inzulinových bolusů před jídly dle množství přijatých sacharidů a individuálně stanovené inzulinové citlivosti. Podrobně je zpracována kapitola věnovaná tématu, jak hodnotit efektivitu kontinuální monitorace glykémie. Je



upozorněno na nutnost sledování eventuelních výpadků ve křivkách způsobených zalehnutím senzoru nebo z jiných technických příčin. V publikaci je dán prostor i pro upozornění pacientů na možnost jejich chyb při obsluze současných inzulinových pump – rychlý vzestup glykémie v grafu kontinuální monitorace je způsoben např. prostým opomenutím aplikace bolusu pacientem. Zde jsou vidět mnoholeté zku-

šenosti prof. Jirkovské v oblasti edukace pacientů: například upozorní pacienty, aby při analýze problému se vzestupem glykémie nezapomínali na jednoduché příčiny problému a nenechali se hned na počátku odklonit do slepé uličky rozsáhlé analýzy málo pravděpodobných příčin. Další kapitola je věnována úpravě bazálních a bolusových dávek v inzulinové pumpě za různých situací, metodice určení citlivosti na inzulin-faktoru inzulinové senzitivity (ISF) a využití ISF pro výpočet kalkulovaného bolusu pro úpravu hyperglykémie, určení sacharido-inzulinového poměru (sacharidový poměr – CIR) a způsobu určení dávky k pokrytí sacharidů. Velmi edukativně je zpracována také část věnovaná úpravám inzulinu před fyzickou aktivitou a po ní. Na závěr knihy je čtenář seznámen s nejčastějšími situacemi, při kterých si pacient s inzulinovou pumpou vybavenou systémem kontinuální monitorací glykémie může způsobit problémy v léčbě svého diabetu. Závěr publikace je věnován stavu vývoje uzavřeného systému „umělé slinivky“ s použitím mobilního telefonu (mobilní closed-loop systém), jsou zde uvedeny nadějně poslední systémy Arteficial Pancreas System (APS): Medtronic MiniMed 670G a Tandem Hybrid CL, je zmíněno i plánované zavedení podkožních implantabilních senzorů (systém Eversense). Jak píše prof. Jirkovská v závěru knihy: „Další zdokonalení těchto senzorů i inzulinových pump by mělo vést v brzké době k vytvoření systému umělého pankreatu (APS). Pečlivé úpravy bazálních a bolusových dávek, samostatná kontrola a edukace mohou již dnes vést k úspěšné léčbě a k plnohodnotnému životu pacientů s diabetem.“

Jsem si jist, že tato publikace významně rozšířila naše možnosti v edukaci pacientů s diabetem a výrazně pomůže v léčbě pacientů využívajících současné moderní technologie.

MUDr. Petr Žák

✉ petr.zak@fnusa.cz

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny
Doručeno do redakce 22. 5. 2019

Miloš Pešek M a kol. Pneumoonkologie v kazuistikách. Úspěchy a kontroverze v hrudní onkologii

Maxdorf Praha 2018. 310 stran. ISBN: 978-80-7345-588-0

Přední český pneumolog a pneumoonkolog prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., vydal v nakladatelství Maxdorf monografii Pneumoonkologie v kazuistikách.

Svým rozsahem 315 stran a 499 obrázků představuje hutný a koncizní manuál zpracovávající problematiku plicní onkologie. Prof. Miloš Pešek je autorem nebo spoluautorem téměř všech kazuistik, ale přizval si další 4 hlavní spoluautory a řadu spolupracovníků.

Autoři na úctyhodných téměř 80 kazuistikách zdůrazňují multioborovou spolupráci v diagnostice, léčbě a dalším sledování nemocných s maligními hrudními nádory. Důraz kladou především na moderní zobrazovací metody a ukazují přechod od morfologické k funkční a molekulárně genetické diagnostice, dotýkají se problematiky radiogenomiky.

Část kazuistik je věnována spolupráci s hrudními chirurgy, kardiochirurgy a intervenčními bronchology.



V diskusi ke kazuistikám probírají autoři celou problematiku terapie malignit hrudníku, včetně cílené biologické léčby a imunoterapie. Zvláštní pozornost věnují malobuněčnému karcinomu a neuroendokrinním nádorům.

Autoři prokazují hluboké vzdělání, mimořádné zkušenosti a nevšední znalosti. Celou knihou prostupuje velká touha léčit a vyléčit, nevšední optimizmus a entuziasmus, jsou plni humanizmu a důvěry v pokrok medicíny.

Knih pokračuje v edici Kazuistik nakladatelství Maxdorf, ukazuje nový a neotřelý pohled na úspěchy i kontroverze v hrudní onkologii.

doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.

✉ vladislav.hytych@ftn.cz

Oddělení hrudní chirurgie Thomayerovy nemocnice, Praha

Doručeno do redakce 13. 5. 2019

errata et corrigenda

Vážení čtenáři,

v článku **Sláva J. Diosmin – stále důležitá modalita v léčbě žilní nedostatečnosti**, uveřejněném ve Vnitř Lék 2019; 65(7-8): 524–526, došlo při redakčním a grafickém zpracování na s. 525 v oddílu **Farmakokinetika diosminu (stručně)** nedopatřením k chybě ve znění textu. Správně má znít text „...dominantní látka mezi nečistotami, hesperetin, má biologický poločas významně kratší, a sice přibližně 3 hodiny...“, nikoli jak bylo vytištěno „...dominantní látka mezi nečistotami, hesperetin, má biologický poločas významně kratší, a sice přibližně o 3 hodiny...“

Za tuto chybu se autorovi článku i Vám omlouváme.

Redakce časopisu

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

září 2019 | ročník 65 | číslo 9

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žadejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 3. 10. 2019



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU

23. kongres o ateroskleróze

Parkhotel Plzeň

U Borského parku 31

5. – 7. prosince 2019

INFORMACE

www.athero.cz

www.gsymposion.cz



LÉČBA CHRONICKÉ HEPATITIDY C

KOMBINACE 2 DAA* V 8TÝDENNÍM PANGENOTYPOVÉM REŽIMU¹

**= 8 TÝDENNÍ
LÉČBA**

DOSUD NELÉČENÍ PACIENTI BEZ
CIRHÓZY, PACIENTI S INFEKČÍ GT1-6^{1†}

98%²
ITT[‡]
VYLÉČENÝCH PACIENTŮ** (SVR12)

Napříč GT 1–6 (n = 943/965)²

*DAA = přímo působící antivirotika.

**Vyléčení = setrvalá virologická odpověď (SVR12) definovaná jako HCV RNA nižší než LLOQ za 12 týdnů po ukončení léčby a byla primárním účinnostním cílovým ukazatelem ve všech studiích.

[‡]ITT = do analýzy jsou zahrnuti všichni pacienti, kteří byli zařazeni do studie.

[†]8týdenní léčba je také doporučena u pacientů bez cirhózy dříve léčených pomocí pegIFN + RBV s nebo bez SOF nebo SOF + RBV s HCV infekcí genotypu 1, 2, 4, 5 a 6.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Maviret 100 mg/40 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje glekaprevirum 100 mg a pibrentasvirum 40 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do < 18 let*. **Dávkování a doba léčby:** Doporučená perorální dávka přípravku Maviret u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do < 18 let* je 300 mg/120 mg (tři tablety 100 mg/40 mg) jednou denně s jídlem. Doporučená doba trvání léčby viz SPC. **Zvláštní populace:** U pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat; u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se Maviret nedoporučuje, těžká porucha funkce jater – viz kontraindikace. U pacientů po transplantaci jater nebo ledvin s cirhózou nebo bez ní je doporučena doba léčby 12 týdnů. Další informace týkající se dávkování viz SPC. **Pediatrická populace:** U dospívajících ve věku od 12 do < 18 let není vyžadována žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost přípravku Maviret u dětí mladších než 12 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Současné použití s léčivými přípravky obsahujícími atazanavir, atorvastatinem, simvastatinem, dabigatran-etexilátem, přípravky obsahujícími ethinylestradiol, silnými induktoři P-gp a CYP3A (např. rifampicinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum), fenobarbitalem, fenytoinem a primidonem). **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání glekapreviru nebo pibrentasviru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Přípravek Maviret není z preventivních důvodů během těhotenství doporučován. **Zvláštní upozornění:** Reaktivace viru hepatitidy typu B. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivity HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Porucha funkce jater: Maviret se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Pacienti, u kterých selhal předchozí režim zahrnující inhibitor NS5A a/nebo inhibitor NS3/4A: Přípravek Maviret není doporučen pro opakovanou léčbu pacientů s předchozí expozicí NS3/4A a/nebo NS5A. Laktosa: Přípravek Maviret obsahuje laktosu. Pacienti se závažnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykémie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. **Interakce:** Glekaprevir a pibrentasvir jsou inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) a polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1/3. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp BCRP nebo OATP 1B1/3 může zvýšit jejich plazmatickou koncentraci a může vyžadovat úpravu jejich dávky. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které jsou středně silnými induktoři P-gp/CYP3A (např. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakafort, krizotinib), může snížit plazmatické koncentrace glekapreviru a pibrentasviru a není tedy doporučeno. Současné podávání přípravku Maviret s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a BCRP (např. cyklosporin, kobicistat, dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ritonavir), může zpomalit eliminaci glekapreviru a pibrentasviru a tím zvýšit plazmatickou expozici antiviroty. Léčivé přípravky, které inhibují OATP 1B1/3 (např. elvitegravir, cyklosporin, darunavir, lopinavir), zvyšují systémové koncentrace glekapreviru. Pacienti léčení antagonisty vitamínu K: Během léčby přípravkem Maviret se může změnit funkce jater, je doporučeno pečlivě monitorovat hodnoty INR. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy a únava. Časté: průjem, nauzea, astenie. Zvýšení celkového bilirubinu nejméně na 2násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u 1,3 % pacientů v souvislosti s inhibicí transportérů bilirubinu zprostředkovanou glekaprevirem a jeho metabolismem. **Pediatrická populace:** Pozorované nežádoucí účinky byly srovnatelné s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích s přípravkem Maviret u dospělých. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** PVC/PE/PCTFE blistr s Al fólií, balení obsahuje 84 (4x21) tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1213/001. **Poslední revize textu:** 07/2019. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete. * Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. SPC Maviret. 2. Puoti M. et al: High SVR12 with 8-week and 12-week glekaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug;69(2):293-300.