

KOC4u) a směřující k doporučení racionální klinické praxe při indikaci i vysazování těchto léčiv.

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

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

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

## Hepatologie

Evropská asociace pro studium jater (EASL) vydala v roce 2022 prakticky současně několik nových doporučených postupů: pro diagnostiku

a léčbu primární sklerotizující cholangitidy (12), diagnostiku a léčbu cystických lézí jater (13), léčbu jaterní encefalopatie (14) a diagnostiku a léčbu hemochromatózy (15).

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

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

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

Rok 2022 byl spojen s významnými publikačními aktivitami také domácích autorů. Žížalová s kol. publikovala práci na téma využití sérových hladin žlučových kyselin jako možného neinvazivního markeru klinicky významné portální hypertenze (19). S přítomností klinicky významné portální hypertenze (portosystémový tlakový gradient minimálně 10 mm Hg) silně korelovaly ze zkoumaného spektra žlučových kyselin sérové hladiny taurochenodeoxycholové (TCDCA) a glykochenodeoxycholové kyseliny (GCDCA). Zejména sérové hladiny TCDCA pak prokázaly vysokou senzitivitu, přiměřenou specifitu a vysokou prediktivní hodnotu pro přítomnost klinicky významné portální hypertenze. Výsledky byly dále validovány na kontrolní skupině 214 nemocných, kteří též podstoupili invazivní měření portosystémového gradientu, a to s obdobným nálezem (AUROCs pro TCDCA, GCDCA: