

Urologie pro praxi

2023

3

www.solen.cz | www.urologiepropraxi.cz | ISSN 1213-1768 | Ročník 24 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

PARP inhibitory v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Problematika řešení litiázy a striktur močovodu

Aktuální pohled na transuretrální enukleační výkony na prostatě při prostatické hyperplazii

Imunoterapie u nádorů ledvin

Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

Sexuální dysfunkce u lidí s HIV

Hemospermie – příznak, nebo onemocnění?

VE ZKRATCE

Mužský hypogonadismus – přehled dle EAU guidelines

Léčba chronické bolesti

Z POMEZÍ UROLOGIE

Alergie na antibiotika

SDĚLENÍ Z PRAXE

Renomedulární tumor z intersticiálních buněk – nález neobvyklé velikosti

Metastazující/multicentrický renální epiteloidní angiomyolipom – klinická kazuistika

URIVAC®

doplňěk stravy

- klinické zkušenosti v prevenci recidivujících infekcí močových cest¹
- směs lyzátů: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*
- vyvinuto ve spolupráci s Lékařskou fakultou Univerzity Palackého v Olomouci
- vyrobeno v certifikovaných podmínkách správné výrobní praxe
- pro dospělé a děti od 7 let
- jedno balení obsahuje dávku na 3 měsíce



www.urivac.cz

1. Hanuš M. et al. Imunostimulace polybakteriálním lyzátem (Urivac®) v prevenci recidivujících infekcí dolních močových cest. Česká urologie. 2015; 19(1):33-43.



Výrobce:
Bioveta, a. s.
Medical Department
Ivanovice na Hané



Distributor v ČR:
S&D Pharma CZ, spol. s r.o.
Písničná 22, 142 00 Praha 4
www.sdpharma.cz

Já, my, medicína a umělá inteligence

Byl jsem požádán o úvahu na toto téma. Děkuji za důvěru a věřím, že ji tentokrát naplno zklamu. Nicméně chutě do toho!

Ken Wilber napsal pozoruhodnou knihu „Stručná historie všeho“ a já se jeho myšlenek na začátek chytím. Přidělil našemu světu kvadranty, a jak se sluší na tento útvar, jsou čtyři: pravá a levá strana, horní a dolní polovina. Napravo je objektivní poznání, nahoře moje, dole společné. Příklad: vidím psa, cítím ho, mohu ho pohlédit, to vše je můj poznatek. Totéž dole vidí mé okolí, všichni, kdo na tom mají účast. Nikdo (pokud není v LSD) tam nevidí slona.

Vlevo je cítění: mám psy rád, bojím se jich, tenhle se mi jeví sympatický nebo protivný, příjemný nebo nebezpečný. Dole je vnímání společnosti. U nás je mnohem víc psů než jinde, máme je te-

dy víc v lásce, zatoulaný pes přijde do útulku, ne pohodnému. Na stáži v Oxfordu jsem dva týdny uvažoval, co mi tam připadá tak divné, a přišel jsem na to: nepotkal jsem jediného psa.

Umělá inteligence bude nabitá všemi informacemi, které jsou dostupné, a některé si navíc opatří sama. Já i my budeme mít knihovnu, jakou jsme dosud neměli, a informaci na tuku prstem. Otázka je, zda to je dobré. Mozek spáchá dvoji prostřih: první radikální ve třech letech, aby se z nadbytku informací nezbláznil, a druhý během dospívání, aby se místo získávání znalostí a dovedností, učil s těmito zacházet. Umělá inteligence nebude prostřihaná. Jako by už dnes nestačil tisícislovný příbalový leták vypočítávající desítky možných komplikací.

Zajímavé budou také otázky položené té babě Vševidce. Vzpomínám na mrtvou kočku Karla

Michala, která na otázku z rádia, jak zabránit radikálně nákazám obilovin, odpověděla přísně logicky: „Staré spálit, nové nepěstovat.“ Zodpoví umělá inteligence v rámci systémové teorie, zda je tu něco výš než člověk a co to je? Nutně řekne: Určitě je. A co to s naší racionalitou a s naší celou pravou stranou udělá? A jak to budeme prožívat?! Až se dozvíme, že je Bůh???

Umělá inteligence nemůže mít emoce. Je možné ji naprogramovat, aby věděla, co je úzkost, ale nikdy nebude mít příležitost úzkost zažít. V tom je její ne-výhoda. Bude myslet a nebude cítit. Čapková představa, že ji naučíme bolesti (R.U.R.), se jeví ne-reálná. Myslím, že nám bude velice užitečná, ale podobně jako s dynamitem či rozbíjením atomu se s ní musíme naučit zacházet.

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

UROLOGIE PRO PRAXI ROČNÍK 24, 2023, ČÍSLO 3

TIRÁŽ

Odborná šéfredaktorka: MUDr. Michaela Matoušková **Odborní redaktori:** MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU, prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Odborná jazyková korektura: MUDr. Marcela Fontana, Ph.D., FEBU

Redakční rada: prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., MUDr. Aleš Horák, MUDr. Jan Jandejsek, MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Ivan Kolombo, FEBU, Mgr. Pavla Kordulová, MUDr. Miroslav Krhovský, MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D., MUDr. Petr Macek, Ph.D., doc. MUDr. Jozef Marenčák, Ph.D., MUDr. René Skoumal, MUDr. Roman Sokol, Ph.D., MUDr. Roman Staněk, doc. MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D., prof. MUDr. Ján Švihra, PhD

Emeritní redakční rada: doc. MUDr. Richard Reif, CSc., MUDr. Hynek Šafránek, MUDr. Pavel Verner

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Šéfredaktorka:

Mgr. Zdeňka Bartáková, bartakova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6,
tel.: 603 198 112

Citační zkratka: Urol. praxi.

Registrace MK ČR pod číslem E 10341

ISSN 1213-1768 (print)

ISSN 1803-5299 (on-line)

Časopis je indexován v:

EBSCO, Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

Články prochází dvojí recenzí. Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné čtyř čísel časopisu

včetně supplement na rok 2024.

ČR: tištěná 1 100 Kč, elektronická 825 Kč.

Objednávky na www.solen.cz →

predplatne@solen.cz

nebo 585 204 335.

SR: tištěná 32 €, elektronická 20 €.

Objednávky na www.solen.sk →

predplatne@solen.sk

nebo (00421) 252 632 409.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 119** MUDr. Radkin Honzák, CSc.
Já, my, medicína a umělá inteligence

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 126** MUDr. Igor Richter, Ph.D., doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D., MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D., MUDr. Jiří Bartoš, MBA, MUDr. Sofya Al-Samsam
PARP inhibitory v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty
- 131** MUDr. Jan Pulcer, MBA
Problematika řešení litiázy a striktur močovodu
- 134** MUDr. Vladimír Valter, MUDr. Miroslav Krhovský
Aktuální pohled na transuretrální enukleární výkony na prostatě při prostatické hyperplazii
- 140** MUDr. Andrea Ondrušková, doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.
Imunoterapie u nádorů ledvin
- 146** MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Lucia Tomková
Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>
[@SolenMedicalEducation](#)



X

<https://twitter.com/MedicalSolen>
[@MedicalSolen](#)



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>
[#solenmedicaleducation](#)

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
 - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
 - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
 - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
 - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
 - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání



VÍCE ŽITŘEKŮ pro pacienty s renálním karcinomem¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA[®] 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemtrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni členou terapií; 7. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo zlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junctky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 20. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo sarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, pokud se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřevě, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalcemie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvín, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitních nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravku. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 16. 3. 2023. RCN 000024895-CZ; 000024622-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,15-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii, 17, 18, 19, 20) více na www.sukl.cz. Dříve než přípravek předepíšete, seznámete se prostím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na adrese: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4150 00 Praha 5 nebo na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/>.

Reference: 1. SPC KEYTRUDA[®], www.sukl.cz.

SOLEN

25 let s vámi

25% SLEVA
Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO
15. 12. 2023

~~1 100 Kč~~

VAŠE CENA

825 Kč

**PŘEDPLATNÝM
ČASOPISU NA ROK 2024
ZÍSKÁTE**

4 čísla ve vaší schránce

Tematická suplementa

**Čtení na tabletech,
PC a telefonech**

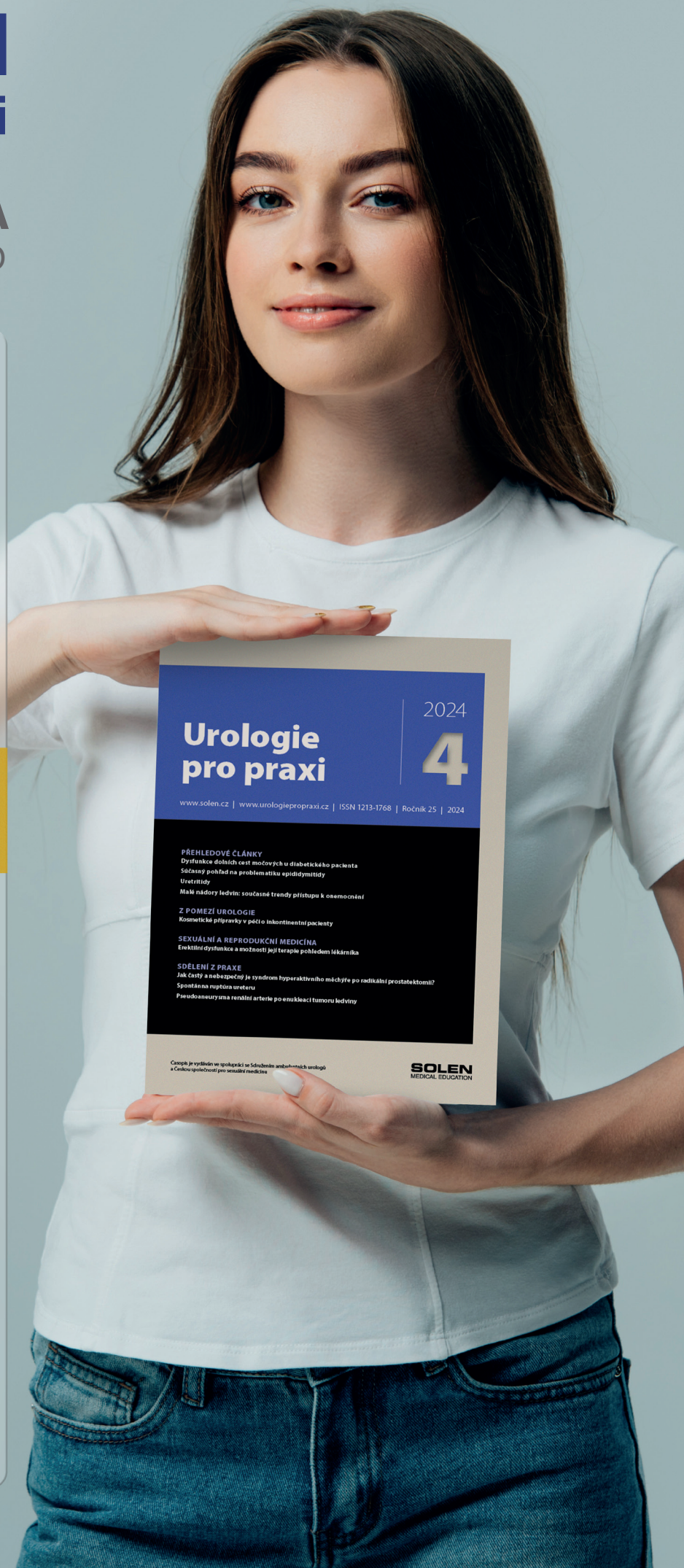
**Přístup do archivu
časopisu on-line**

OBJEDNÁVEJTE

www.urologiepropraxi.cz

predplatne@solen.cz

585 204 335



SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

- 151** MUDr. Ivo Procházka, CSc.
Sexuální dysfunkce u lidí s HIV
- 154** MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM, MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA
Hemospermie – příznak, nebo onemocnění?

VE ZKRATCE

- 157** MUDr. Aleš Horák
Mužský hypogonadismus – přehled dle EAU guidelines
- 165** MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
Léčba chronické bolesti

Z POMEZÍ UROLOGIE

- 168** MUDr. Lenka Sedláčková
Alergie na antibiotika

LOMIKAM®

**DLOUHODOBÁ PÉČE
O LEDVINY A MOČOVOU
SOUSTAVU**

Citráty
(hořečnatý a draselný)

Phyllanthus niruri
(extrakt byliny)

*Chrysanthellum
americanum*
(extrakt byliny)

90 tablet | tableť
Doplněk stravy | Výživový doplnok

ARDEZ

Unikátní kombinace složení. Pouze 1 tableta denně.

Doplněk stravy LOMIKAM® obsahuje extrakt *Phyllanthus niruri*, který přispívá k udržení normální funkce močové soustavy. Nenahrazuje pestrou a vyváženou stravu. LOMIKAM® je ochranná známka firmy Bioseum.

Výhodné
3 měsíční balení

ARDEZ

KONTAKTNÍ INFORMACE: ARDEZ Pharma, spol. s r.o., Popovova 948/1, 143 00 Praha 4, e-mail: info.o.produktech@ardez.cz, tel.: +420 220 400 391

O-INZ_LOM_09/23_CZSK_02



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



SDĚLENÍ Z PRAXE

174 MUDr. Marek Jurok, MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, MUDr. František Chmelík, FEBU, MUDr. Petr Hrabal
Renomedulární tumor z intersticiálních buněk – nález neobvyklé velikosti

177 MUDr. Ondřej Cempírek, MUDr. Tomáš Málek, MUDr. Roman Boháč
Metastazující/multicentrický renální epiteloidní angiomyolipom – klinická kazuistika

KOMENTÁŘE

180 MUDr. David Čapka
Kardiovaskulární bezpečnost substituční terapie testosteronem: komentář ke studii TRAVERSE

PRO SESTRY

185 Mgr. Bc. Hana Novotná
Informovaný pacient se lépe uzdravuje

Sokar

8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
 fesoterodin-fumarát



účinná látka
fesoterodin-fumarát

léková forma
 tableta s prodlouženým uvolňováním

ATC G04BD11

28x 8mg kód SÚKL 0267400

Zabcare 5mg
10mg

potahované tablety
 Solifenacin succinas



účinná látka
solifenacin succinas

léková forma
 potahované tablety

ATC G04BD08

90x 5mg kód SÚKL 0265491
 90x 10mg kód SÚKL 0265493



NÁZEV PŘÍPRAVKU:

Zabcare 5 mg potahované tablety, Zabcare 10 mg potahované tablety

INDIKACE: Symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a naléhavosti močení u dospělých pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

DÁVKOVÁNÍ: Doporučená dávka je 5 mg solifenacin sukcinátu 1x denně. Dávku lze zvýšit na 10 mg solifenacin sukcinátu 1x denně.

NÁZEV PŘÍPRAVKU:

Sokar 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

INDIKACE: K léčbě dospělých se symptomy (zvýšená frekvence močení a/nebo urgence močení a/nebo urgentní inkontinence), které se mohou vyskytnout u pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

DÁVKOVÁNÍ: U dospělých je doporučena počáteční dávka 4 mg 1x denně. Dávku lze zvýšit na 8 mg 1x denně. Maximální dávka je 8 mg 1x denně.

PARP inhibitory v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty

MUDr. Igor Richter, Ph.D.^{1,2,4}, doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.², MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.³,
MUDr. Jiří Bartoš, MBA¹, MUDr. Sofya Al-Samsam¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

³Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

⁴Technická univerzita Liberec, Fakulta zdravotnických studií, Liberec

V léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty máme k dispozici několik různých typů systémové léčby. Čím více linií terapie použijeme, tím lze život pacientů více prodloužit. U pacientů ale postupně dochází k progresi onemocnění, i přes podanou léčbu. Hledají se proto další postupy, které by prodloužily přežití pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem. PARP [poly(ADP-riboza)polymeráza] inhibitory prokázaly účinnost jak v monoterapii, tak v kombinaci s ARTA léčbou u těchto pacientů. Nejzralejší data máme dosud k dispozici s PARPi olaparibem.

Klíčová slova: kastročně rezistentní karcinom prostaty, metastázy, PARP inhibitory, olaparib, talazoparib.

PARP inhibitors in treating metastatic castration-resistant prostate cancer

Several different types of systemic therapy are available for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The more lines of therapy are used, the more patients' lives can be prolonged. However, despite receiving treatment, patients gradually develop disease progression. Therefore, other treatment modalities are being sought that would prolong the survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. PARP (poly(ADP-ribose)polymerase) inhibitors have been shown to be effective in these patients both in monotherapy and in combination with ARTA therapy. The most recent data have been available for the olaparib PARP inhibitor.

Key words: castration-resistant prostate cancer, metastases, PARP inhibitors, olaparib, talazoparib.

Úvod do problematiky

Zhoubné nádory prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů (1). Necelých 20 % nových případů se diagnostikuje v metastatickém stadiu, další nemocní do tohoto stadia dospějí z původně lokalizovaného onemocnění. Nejčastějším místem metastatického postižení je skelet, dále lze pozorovat postižení lymfatických uzlin, ale i výskyt viscerálních metastáz. Metastatický karcinom prostaty je z počátku hormonálně senzitivní onemocnění. I přes úvodní hormonální senzitivitu dochází postupně k poklesu

citlivosti na primární hormonální léčbu, která se projeví elevací PSA, klinickou či radiologickou progresí. Onemocnění definujeme jako metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC). Standardem léčby mCRPC byla od roku 2004 chemoterapie založená na podání docetaxelu (2). V posledních letech došlo k výraznému rozšíření léčebných možností v oblasti chemoterapie (kabazitaxel), vývoji nových radiofarmak (radium 223) a hlavně léčby cílené na androgenní receptor (takzvaná ARTA) (3, 4). Tuto léčbu aktuálně představují v klinické praxi dva používané

preparáty: abirateron a enzalutamid (5–8). Z výčtu léčebných možností je zřejmé, že nemocným s mCRPC můžeme nabídnout několik linií léčby. Je prokázanou skutečností, že nemocní, kteří absolvují větší počet linií léčby mCRPC, mají delší celkové přežití. Stanovení optimální sekvence léčby mCRPC v klinické praxi ztěžuje skutečnost, že mnoho molekulárních prediktivních faktorů zatím nelze běžně využít. V denní praxi proto musíme vycházet hlavně z klinických parametrů: výkonnostní stav (PS), přítomnost komorbidit, symptomy mCRPC, lokalizace metastáz



MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení, Krajská nemocnice, a. s., Liberec
igor.richter@seznam.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):126-130
Článek přijat redakcí: 12. 5. 2023
Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2023

(kostní, viscerální). Neméně důležité je brát v úvahu i potenciální toxicitu terapie.

I přes skutečnost, že výše zmíněné léčebné postupy významně prodloužily celkově přežití (OS), u velké většiny nemocných dochází postupně k další progresi onemocnění. Hledají se proto další postupy, jak zlepšit léčebné výsledky pacientů s mCRPC. Jednou z možností je zavedení nových skupin léků do léčebného algoritmu mCRPC, případně jejich kombinace s již stávajícími látkami. Mezi novější molekuly patří takzvané PARP [poly(ADP-ribóza)polymeráza] inhibitory (PARPi). Mechanismus účinku PARPi spočívá v inhibici enzymů, které opravují poškozenou DNA. Mutace v genech opravujících DNA se vyskytují u karcinomu prostaty v 11–33 %, nejčastěji je zastoupena mutace v genu BRCA2 (5,3 %) (9). Nejvíce dat u pacientů s mCRPC máme k dispozici s PARPi olaparibem a talazoparibem.

Monoterapie PARPi v léčbě mCRPC

Olaparib je účinným inhibitorem skupiny enzymů PARP1-3. Prokázal účinek u řady maligních onemocnění v rámci preklinických studií. Může být indikován jako monoterapie i v kombinaci s jinou onkologickou léčbou (10). Dosud je dominantní indikací olaparibu v ČR karcinom ovaria či prsu. Většinou je vyžadováno stanovení germinální či somatické BRCA 1 nebo 2 mutace (11, 12). Další diagnózou, kde byl účinek olaparibu zkoumán, je karcinom prostaty.

V roce 2020 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze PROfound, která hodnotila účinek olaparibu u pacientů s mCRPC po předchozí terapii ARTA. Nemocní museli mít alteraci genů podílejících se přímo nebo nepřímo na opravě DNA pomocí mechanismu homologní rekombinace. Kohorta A činila 245 pacientů s alterací genů BRCA1, BRCA2 nebo ATM, nebo byly změny v dalších genech (kohorta B – 142 pacientů). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podání olaparibu (300 mg 2× denně) nebo ARTA (abirateron 1 000 mg/den + prednison 5 mg 2× denně nebo enzalutamid 160 mg/den). Primárním cílem bylo zhodnocení přežití bez známek progresu pomocí zobrazovacích vyšetření (ibPFS) v kohortě pacientů A. Podání olaparibu význam-

ně prodloužilo v kohortě A ibPFS (7,4 vs. 3,6 měsíce; HR 0,34, 95% CI 0,25–0,47), jako i významné prodloužení OS (18,5 vs. 15,1 měsíce; HR 0,64, 95% CI 0,43–0,97). Podobně podání olaparibu mělo významný vliv i v rámci hodnocení dalších cílů klinické studie jako vyšší počet celkové léčebné odpovědi či prodloužení doby do objevení bolesti. Medián ibPFS či OS byl významně prodloužen u pacientů léčených olaparibem i v rámci celé populace (kohorta A + B). V podskupinové analýze byl prokázán benefit olaparibu na prodloužení OS i ibPFS bez ohledu na věk, lokalizaci metastatického postižení, předchozího podání chemoterapie, vstupní hodnoty PSA. Největší přínos olaparibu v kohortě A byl prokázán u pacientů s BRCA2 mutací (celkem se jednalo 80 pacientů – 49 % léčených olaparibem v kohortě A). U pacientů léčených olaparibem se vyskytla toxicita stupně 3–4 u 51 % pacientů s 21% výskytem anémie. Mezi další projevy léčby olaparibem patřila nevolnost, zvracení, průjem, únava, pokles hmotnosti a jiné. U 11 pacientů byla popsána plicní embolie (13). Kritika studie se může týkat skutečnosti, že u pacientů v kontrolním ramenu může existovat zkřížená rezistence vzhledem k předchozí terapii ARTA.

Talazoparib je inhibitor enzymů PARP 1 a 2. Aktuálně v ČR je talazoparib indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů se zárodečnými mutacemi BRCA1/2, kteří mají HER2-negativní, lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu (10). Účinek monoterapie talazoparibu u pacientů s mCRPC hodnotila klinická studie 2. fáze TALAPRO-1. Zahrnutí pacienti měli detekované alterace v genech podílejících se na homologní rekombinaci DNA. Talazoparib byl podáván v dávce 1 mg/den (0,75 mg/den v případě horších ledvinných funkcí). Při mediánu sledování 16,4 měsíce byla zjištěna celková léčebná odpověď (primární cíl) u 29,8 % pacientů. Mezi nejčastější toxicitu stupně 3–4 patřila anémie (31 %) (14).

Kombinace PARPi a ARTA v léčbě mCRPC

Po průkazu účinnosti PARPi v monoterapii se začala diskutovat i možnost kombináční léčby PARPi u pacientů s mCRPC. Preklinické modely potvrdily protinádorový

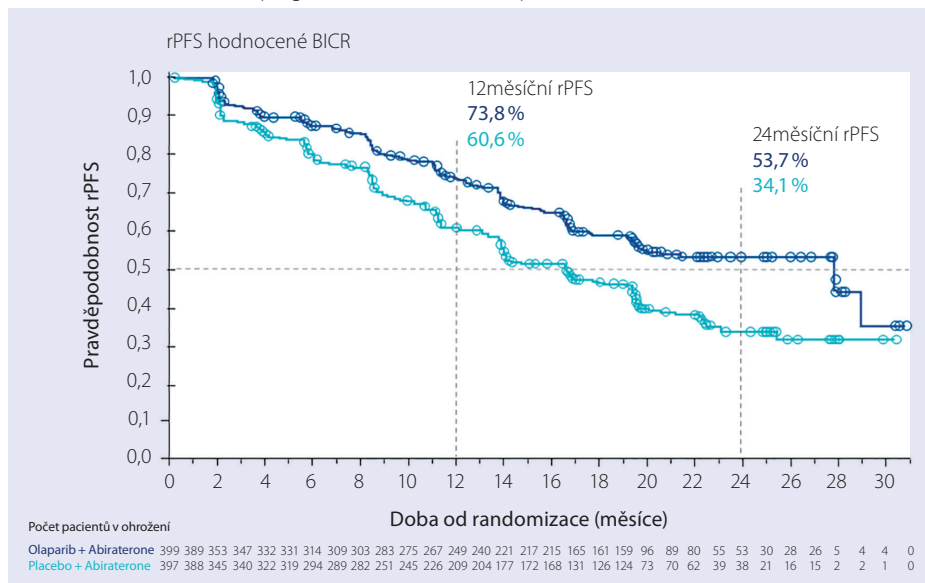
účinek kombinace PARPi s ARTA. Možným mechanismem účinku zmíněné kombinace je pozitivní koregulace signalizace pomocí androgenního receptoru nebo inhibice transkripce genů podílejících se na homologní rekombinaci. Dalším účinkem působení může být vliv non-genetických mechanismů na zvýšení senzitivity k PARPi. V roce 2022 byly publikovány výsledky klinické studie 3. fáze PROpel, která hodnotila kombinaci olaparibu s abirateronem versus abirateron s placebem u pacientů léčených první linií mCRPC. Nemocní mohli být předléčení docetaxelem v rámci hormon senzitivního onemocnění. Celkem bylo hodnoceno 796 pacientů v poměru 1:1, dávkování olaparibu bylo standardní (300 mg 2× denně), podobně jako ve studii PROfound. Primárním cílem klinické studie bylo stanovení ibPFS. Mezi stratifikační faktory studie patřila dřívější chemoterapie docetaxelem a lokalizace metastatického postižení (kostní vs. viscerální vs. jiné). Do klinické studie byli zahrnuti nemocní převážně vyššího Gleason skóre (GS 8–10 u 2/3 nemocných). Prevalence mutace BRCA1 byla u 2,3 % a BRCA2 u 9,5 % pacientů léčených olaparibem. Kombinace olaparibu a abirateronu významně prodloužila medián ibPFS jak při vyhodnocení investigátory (24,4 vs. 16,6 měsíce; HR 0,66, 95% CI 0,54–0,81, Obr. 1), tak i při zpracování nezávislými hodnotiteli (27,6 vs. 16,4 měsíce; HR 0,61, 95% CI 0,49–0,74). Benefit kombinace olaparibu + abirateron na prodloužení ibPFS byl prokázán bez ohledu na věk, celkový PS (0 vs. 1), předchozí aplikaci docetaxelu, lokalizaci metastáz či přítomnost genetických mutací genů podílejících se na homologní rekombinaci (15). Na výroční konferenci Evropské urologické asociace v březnu 2023 bylo prezentováno prodloužení rPFS u pacientů asymptomatických či mírně symptomatických. Data ohledně OS byla prezentována na ASCO GU 2023. Kombinace olaparibu + abirateron demonstrovala trend k významnému prodloužení OS ve srovnání s kombinací abirateron + placebo (42,1 vs. 34,7 měsíce), HR 0,81 (95% CI 0,81–1,00) (Obr. 2) (16). Medián OS nad 42 měsíců dosud nebyl pozorován v žádné jiné klinické studii hodnotící první linii léčby mCRPC. V rámci již zmíněné konference ASCO GU 2023 bylo v podskupinové

analýze prezentováno významné prodloužení OS u pacientů s BRCA mutací (HR 0,29; 95% CI 0,4–0,56). Při kombinované léčbě má důležitou roli i otázka, zda nedochází k dramatickému navýšení nežádoucích účinků podávané terapie. Toxicita stupně 3–4 byla pozorována u 55,8% pacientů, z toho nejčastější byla anémie (16,1%).

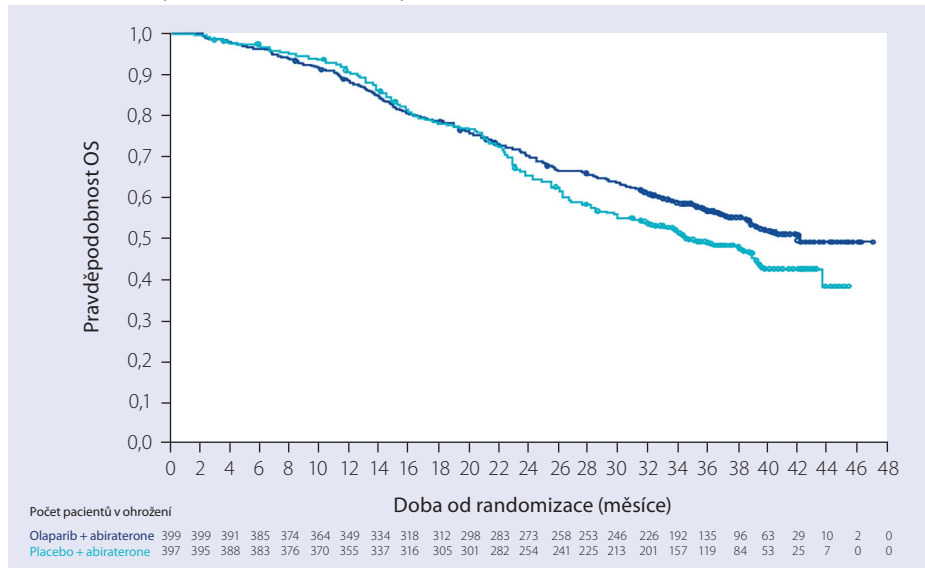
Klinická studie 3. fáze TALAPRO-2 hodnotila kombinaci talazoparibu, tentokrát s enzalutamidem, podobně jako studie předchozí v první linii mCRPC. Letos na ASCO GU 2023 byla prezentována první analýza této klinické studie. Kombinace významně prodloužila radiografické PFS (nedosaženo vs. 2,9 m; HR 0,63, 95% CI 0,51–0,78), významnější vliv byl u pacientů s alterací v genech podílejících se na homologní rekombinaci DNA (27,9 vs. 16,4 m; HR 0,46, 95% CI 0,3–0,7). Kombinace také prokázala vysoké procento dosažení léčebné odpovědi (61,7%), z toho 37,5% kompletní. Mezi nejčastější nežádoucí účinek stupně 3–4 patřila anémie (17). Na konferenci ASCO v květnu 2023 byly publikovány další výsledky této studie. Největší benefit v rPFS byl zaznamenán ve skupině pacientů s BRCA1 a 2 mutací ve srovnání s non-BRCA alteracemi (HR 0,68; 95% CI 0,11–0,36). Data k definitivnímu zhodnocení OS zatím nejsou zralá, nicméně se zdá trend k prodloužení OS u pacientů s genetickou alterací genů podílejících se na homologní rekombinaci (HR 0,69; 95% CI 0,46–1,03).

Dalším PARPi hodnoceným v léčbě mCRPC byl niraparib. V klinické placebem kontrolované studii 3. fáze MAGNITUDE byla hodnocena jeho kombinace s abirateronem. Do studie byly zařazeny kohorty pacientů s genetickými alteracemi genů podílejícími se na homologní rekombinaci, tak i pacienti bez průkazů těchto alterací. Primárním cílem bylo stanovení rPFS u pacientů s BRCA1 a 2 mutací a následně i u všech pacientů s genetickou alterací. Medián rPFA u pacientů s BRCA1 a 2 mutací byl významně prodloužen (16,6 vs. 10,9 měsíce, 95% CI 0,36–0,79; HR 0,53), podobně i v celé kohortě pacientů s mutací (16,5 vs. 13,7 měsíce, 95% CI 0,56–0,96, HR 0,73). U pacientů bez genetických alterací nebyl přínos kombinace prokázán. Data ohledně celkového přežití zatím nejsou zralá (18).

Obr. 1. Přežití bez známek progresu v klinické studii PROpel



Obr. 2. Celkové přežití v klinické studii PROpel



Závěr

Léčba mCRPC dosáhla významných pokroků za poslední roky. U pacientů se významně etablovala ARTA terapie, která představuje nejčastější používanou léčbu. Dosud se tato léčba indikuje jako monoterapie. Její výhodou je dobrá tolerance, nicméně časem u většiny pacientů dojde k progresi onemocnění (10). Možností, jak prodloužit dobu do progresu, je kombinace ARTA terapie s novými postupy – PARPi. Klinické studie hodnotící kombinace olaparib + abirateron a talazoparib + enzalutamid prokázaly významné prodloužení rPFS. Data na prodloužení OS zatím nemáme. Je proto k diskuzi, pro jakou skupinu pacientů bude kombinace ARTA s PARPi optimální volbou.

Na podkladě dostupných dat se zdá, že přínos bude mít kombinace hlavně u pacientů s BRCA1,2 mutací.

Podle autora článku lze dále léčbu zvážit u nemocných v dobrém celkovém PS s asymptomatickým onemocněním a současně s vyšší hodnotou PSA, kde lze předpokládat možnou rychlejší progresi onemocnění při monoterapii ARTA. Důležitým poselstvím je i účinnost u pacientů bez známek mutace v enzymech podílejících se na opravě DNA a relativně bezpečná snášenlivost kombinace. Výhodou kombinace je navíc možnost perorálního podávání.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SCHVÁLENO

LYNPARZA + abirateron:
První kombinovaná terapie založená
na PARPi pro první linii pacientů s mCRPC,
bez ohledu na stav biomarkerů^{1,4}

**ČAS NA
NOVÉ VÝZVY**

Změnit léčebné paradigma v první linii mCRPC
a prodloužit dobu do rPFS o více než 8 měsíců
oproti samotnému abirateronu.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Lynparza 100 mg potahované tablety / Lynparza 150 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje olaparibum 100 mg nebo olaparibum 150 mg. **Terapeutické indikace:** Karcinom vaječniku: Přípravek je indikován jako udržovací léčba 1) v monoterapii: a) u dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (HGOC), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platinu, b) u dospělých pacientek s relabujícím HGOC citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. 2) v kombinaci s bevacizumabem u dospělých pacientek s pokročilým HGOC (III a IV dle FIGO), které odpovídají (kompletní nebo částečná odpověď) na léčbu po ukončení první linie chemoterapie na bázi platinu v kombinaci s bevacizumabem a jejichž nádorové onemocnění je asociováno s pozitivním stavem poruchy homologová rekombinace (HRD) definovaným buďto mutací BRCA1/2 (mBRCA 1/2) a/nebo genomovou nestabilitou. Karcinom prsu: Přípravek je indikován 1) v monoterapii nebo v kombinaci s endokrinní terapií k adjuvantní léčbě dospělých pacientů se zárodečnou (germinální) mBRCA1/2, s diagnózou HER2-negativního, časného karcinomu prsu s vysokým rizikem recidivy, dříve léčeného neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií. 2) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mBRCA1/2. Předchozí (neo) adjuvantní terapie nebo léčba generalizovaného onemocnění má zahrnovat antracyklin a taxan, kromě pacientů, kteří nebyli pro tuto léčbu vhodni. U pacientů, kteří mají HR-pozitivní karcinom prsu, muselo rovněž dojít k progresi na nebo po předchozí hormonální terapii nebo musí být nevhodni pro hormonální léčbu. Adenokarcinom pankreatu: Přípravek je indikován v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientů s germinální mBRCA1/2 s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří neprogredovali po minimálně 16týdenní léčbě derivátem platinu v rámci chemoterapie v první linii léčby. Karcinom prostaty – metastazující kastrace rezistentní (mCRPC): Přípravek je indikován 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mBRCA1/2 mCRPC u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek. 2) v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem k léčbě dospělých pacientů s mCRPC, u nichž není klinicky indikována chemoterapie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem k léčbě karcinomu vaječniku nebo v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo endokrinní léčbou je 300 mg p.o. 2x denně (denní dávka 600 mg). Léčba pacientek s HGOC má být zahájena do 8 týdnů od podání poslední dávky režimu s deriváty platinu. V kombinaci s bevacizumabem je dávka bevacizumabu 15 mg/kg až 3 týdny. Při použití v kombinaci s abirateronem je dávka abirateronu 1000 mg jednou denně. Abirateron má být podáván s prednisonem nebo prednisolonem v dávce 5 mg p.o. 2x denně. Viz úplná informace o přípravku pro bevacizumab nebo abirateron. **Délka podávání:** 1) V první linii léčby HGOC v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem je přípravek podáván do progresce onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 2 let, pokud v tu dobu není onemocnění radiologicky prokázáno. V případě prokázání onemocnění po 2 letech a možného dalšího prospěchu z pokračující léčby mohou být pacienti léčeni déle než 2 roky. 2) V rámci monoterapie relabujícího HGOC lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího adenokarcinomu pankreatu a mCRPC má být přípravek podáván do progresce onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. 3) V rámci léčby mCRPC má být přípravek v kombinaci s abirateronem a prednisonem nebo prednisolonem podáván do progresce onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. 4) V rámci adjuvantní léčby karcinomu prsu mají být pacienti léčeni po dobu až do 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve. **Úprava dávkování:** V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem a anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 250 mg (jedna tableta 150 mg a jedna tableta 100 mg) dvakrát denně. Při potřebě dalšího snížení je doporučená dávka 200 mg dvakrát denně. V případě nutného souběžného podání silných inhibitorů CYP3A je doporučeno dávku Lynparzy snížit na 100 mg 2x denně, při podávání středně silných inhibitorů pak na 150 mg 2x denně. Přípravek může být podáván pacientům s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku 200 mg dvakrát denně. Použití přípravku a se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu renální nemoci (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min). Přípravek může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater bez úpravy dávkování. Přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem má být přerušena a má být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud existuje podezření na výskyt MDS/AML, má být pacient odeslán k hematologovi k dalšímu vyšetření, včetně analýzy kostní dřeně a odběru krve pro cytogenetické vyšetření. Pokud je vyšetřením potvrzena dlouhodobá hematologická toxicita, resp. potvrzen rozvoj MDS/AML, doporučuje se přerušit léčbu a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Léčba přípravkem má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek lze nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Žilní tromboembolické příhody: Pacienti je třeba monitorovat pro klinické známky a příznaky žilní trombózy a plícní embolie a léčit je tak, jak je to z lékařského hlediska vhodné. Pnevmonitida: Pokud se u pacienta objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba má být přerušena a pacient by měl být okamžitě vyšetřen. Pokud je pnevmonitida potvrzena, léčba má být přerušena a pacient má být odpovídajícím způsobem léčen. Hepatotoxicita: U pacientů léčených olaparibem byly hlášeny případy hepatotoxicity. Při klinických příznacích/známkách rozvoje hepatotoxicity je třeba okamžitě provést klinické hodnocení a testy jaterních funkcí. V případě podezření na poškození jater způsobené léky (DILI) je třeba léčbu přerušit. V případě závažného DILI je třeba zvážit ukončení léčby. Embryofetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podáváný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Nedoporučuje se souběžné podávání olaparibu se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud je nutné, je třeba snížit dávku olaparibu (viz výše). Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A se nedoporučuje neboť účinnost olaparibu může být zásadně snížena. V případě, že pacient užívá olaparib má být léčen inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky, případně je korigovat snížením dávky. Kombinace olaparibu s vakcínami nebo imunopresivny nebyla studována. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby, v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku používat dvě spolehlivé metody antikoncepce. Účinnost hormonální antikoncepce může být při užívání olaparibu snížena, proto je třeba zvážit i dodatečnou nehoronální antikoncepci a pravidelné provádění těhotenských testů. Přípravek je kontraindikován u kojících žen, ženy by neměly kojit ještě měsíc po poslední dávce přípravku. **Nežádoucí účinky:** Léčba přípravkem byla provázána nežádoucími účinky nejčastěji mírně nebo střední závažnosti (CTCAE 1 nebo 2), které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů užívajících přípravek v monoterapii (≥ 10 %) byly nauzea, únava/astenie, anémie, zvracení, průjem, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, neutropenie, dysgeuzie, kašel, leukopenie, závratě, dyspnoe a dyspepsie. K častým nežádoucím účinkům patří zvýšení hladin aminotrasferáz, lymfopenie, trombocytopenie, stomatitida, bolest v epigastriu, vyrážka, zvýšený kreatinin v krvi a žilní tromboembolismus. Jako méně časté byly zaznamenány myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie, hypersenzitivita, dermatitida a zvětšení středního objemu erytrocytů. Jestliže se přípravek používá v kombinaci s bevacizumabem k léčbě ovariačního karcinomu nebo v kombinaci s abirateronem a prednisonem k léčbě karcinomu prostaty, bezpečnostní profil přípravku se obvykle shoduje s bezpečnostním profilem jednotlivých terapií. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Balení přípravku:** Velikost balení: 56 potahovaných tablet (7 blisterů). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/004. **Datum revize textu SPC:** 24. 8. 2023. **Referenční číslo dokumentu:** 24082023APIVýdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. U pacientek s karcinomem vaječniku v monoterapii jako udržovací léčba dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epitelovým karcinomem vaječniku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním karcinomem citlivým k platině, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině. III. v monoterapii k léčbě dospělých pacientek s diagnózou HER2-negativního lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivní zárodečnou (germinální) mutací BRCA1/2, které dosud nebyly léčené chemoterapií pro metastazující nebo pokročilě onemocnění. U ostatních registovaných indikací přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnosti k úhradě přípravku naleznete na www.sukl.cz. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. **CI** – interval spolehlivosti; **HR** – pomer rizik; **HRR** – homologní rekombinací oprava; **mCRPC** – metastatický kastrace rezistentní karcinom prostaty; **NHA** – nový hormonální léčivý přípravek; **OS** – celkové přežití; **PARP** – poly (ADP-riboza) polymeráza; **PFS** – doba do progresce onemocnění; **QoL** – kvalita života; **rPFS** – doba do radiologické progresce. | **Literatura:** 1. Clarke NW, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evid. 2022;1(9):1-16. doi:10.1056/EVIDo2200043. 2. Asim M, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signaling and the PARP pathway in prostate cancer. Nat Commun. 2017;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y. 3. Li L, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. Sci Signal. 2017;10(480):eaam7479. doi:10.1126/scisignal.aam7479. 4. Lynparza, Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz. 5. Clarke N, et al. Presented at ASCO GU 2023. 16-18 February, San Francisco, US. Abstract #LBA16. | Registrovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2023



Kombinovaný synergický protinádorový účinek.
NHA inhibuje transkripci genů HRR, a tím indukuje deficit HRR
a zvýšenou citlivost na inhibitory PARP²⁻⁴



Klinicky významný medián rPFS.
Více než 8 měsíců s přípravkem LYNPARZA + abirateron
oproti samotnému abirateronu dle hodnocení zkoušejícím
(24,8 vs. 16,6 měsíce; HR, 0,66; 95% CI, 0,54–0,81)¹



**Prozatímní analýza OS vykázala trend ve prospěch
kombinace LYNPARZA + abirateron vs. samotný abirateron⁵**



**Bezpečnostní profil léčby přípravkem LYNPARZA + abirateron
je shodný s profilem nežádoucích účinků jednotlivých terapií
a bez negativního vlivu na QoL^{1,4}**

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

PARP INHIBITORY V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KASTRAČNĚ REZISTENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita [2005]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-1512.
3. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-1154.
4. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223.
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148.
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-1197.
8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-433.
9. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2016;375:443-453.
10. Richter I, Dvořák J, Šámal V, et al. PARP inhibitory v léčbě karcinomu prostaty. *Profi Medicína*. 2023;2:27-28.
11. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *NEJM*. 2016;375:443-453.
12. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *NEJM*. 2017;377:523-533.
13. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. 2020;382:2091-2102.
14. de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1250-1264. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23:e207. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23:e249
15. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. 2022;1(9).
16. Clarke NW. Presented at ASCO GU 2023. 16–18 February. San Francisco, US. Abstract #LBA16.
17. Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402:291-303.
18. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO* 2023;41:3339-3351.



CENA ČASOPISU Urologie pro praxi

V časopise Urologie pro praxi probíhá soutěž o nejlepší sdělení rezidentů publikované v roce 2023.

Práce rezidentů jsou do soutěže zahrnuty automaticky a vyhodnotí je redakční rada, která tajným hlasováním rozhodne o vítězné práci. Výhercům budou ceny předány na Výroční konferenci ČUS ČLS JEP v rámci jednání redakční rady Urologie pro praxi.

Práce k publikaci zasílejte na bartakova@solen.cz nebo vkládejte do redakčního systému ACTAVIA na www.urologiepropraxi.cz



Problematika řešení litiázy a striktur močovodu

MUDr. Jan Pulcer, MBA

Urologické oddělení, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov

Urolitiáza je celosvětově rozšířeným onemocněním močového systému, které postihuje všechny věkové skupiny. V posledních několika desetiletích prevalence urolitiázy celosvětově narůstá a představuje závažný nejen medicínský, ale i sociálně ekonomický problém. Vzhledem k technologickému vývoji během posledních dvou desetiletí se ureteroskopická litotrypse stala celosvětově běžnou metodou léčby kamenů horních močových cest. Jedná se o velmi účinnou a minimálně invazivní metodu. Během endoskopického výkonu však může dojít k poranění ureteru, a to má za následek snížení peristaltiky v místě inzultu, stimulaci ureterální hypertrofie a iniciování zjizvení ve svalové vrstvě ureterální stěny, což má za následek vznik striktury. Samotná striktura může bránit normálnímu toku moči, která vede k hydronefróze, zjizvení ledvinového parenchymu, snížení funkce ledviny a u některých pacientů může dokonce vyvolat trvalou ztrátu renálních funkcí.

Klíčová slova: ureteroskopie, ureterální striktura, rizikové faktory.

Problematics of solving lithiasis and strictures of the ureter

Urolithiasis is a globally widespread disease of the urinary system affecting all age groups. In the last few decades, the prevalence of urolithiasis has been increasing worldwide and represents a serious medical but also a socioeconomic problem. Due to technological developments during the last two decades, ureteroscopic lithotripsy become a common method of treatment for upper urinary tract stones worldwide. It is a very effective and minimally invasive method. However, during an endoscopic procedure, injury to the ureter can occur which results in decreased peristalsis at the site of the insult, stimulation of ureteral hypertrophy, and initiation of scarring in the muscle layer of the ureteral wall, which leads to the formation of a stricture. The stricture itself can obstruct the normal flow of urine, resulting into hydronephrosis, scarring of renal parenchyma, decreased kidney function, and in some patients can even cause permanent loss of renal function.

Key words: ureteroscopy, ureteral stricture, risk factors.

Úvod

Urolitiáza je celosvětově rozšířeným onemocněním, které postihuje všechny věkové skupiny. V posledních letech prevalence ureterálních kamenů trvale narůstá a na jejich vzniku se podílí mnoho faktorů, mezi které patří také změna stravovacích návyků s nárůstem obézních lidí v populaci. Prevalence urolitiázy se celosvětově pohybuje mezi 2–3 %, zatímco v České republice se pohybuje mezi 0,5–5,8 %. Velmi závažným problémem je recidiva onemocnění, která může být v desátém roce od výskytu konkrementu až 50 %. Vzhledem k to-

muto faktu urolitiáza představuje závažný nejen medicínský, ale i sociálně ekonomický problém (1). Vzhledem k technologickému vývoji během posledních dvou desetiletí se ureteroskopická litotrypse stala běžnou léčebnou metodou u konkrementů hlavně středního a dolního ureteru, jestliže selže konzervativní nebo farmakologická léčba (2).

Jedná se o velmi účinnou a minimálně invazivní metodu. Vzhledem k vysoké úspěšnosti při řešení ureterolitiázy si tato metoda získala v této indikaci své místo jako jedna z metod první volby. I přes postupné vylep-

šování techniky a samotného nástroje může způsobit významné komplikace, které by neměly být ignorovány. Močovod je malá, úzká, trubcovitá struktura, která dobře vyhovuje průchodu moči, ale ne zcela nezbytně tuhým předmětům, jako jsou konkrementy nebo nástroje, v závislosti na velikosti (3).

Právě během endoskopického výkonu může dojít k poranění ureteru, a to má za následek snížení peristaltiky v místě inzultu, stimulaci ureterální hypertrofie a iniciování zjizvení ve svalové vrstvě ureterální stěny, což má za následek vznik striktury. Samotná strik-



MUDr. Jan Pulcer, MBA
Urologické oddělení, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov
J.Pulcer@seznam.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):131-133
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 12. 2. 2023

tura může bránit normálnímu toku moči, která vede k hydronefróze, zjizvení ledvinového parenchymu, snížení funkce ledviny a u některých pacientů může dokonce vyvolat trvalou ztrátu renálních funkcí (4).

V literatuře se ještě můžeme setkat s termínem „tichá“ ureterální obstrukce, která se vyvíjí nenápadně a může vést k nevratnému selhání ledvin, pokud nejsou prováděna rutinní pooperační sledování. Právě ureterální striktura je závažnou komplikací ureterální instrumentace, která může být spjata s odstraněním konkrementu. Lze ji definovat jako jakýkoli proces, který způsobuje zúžení lumenu močovodu a může vést k funkční obstrukci (5).

Incidence

Existuje významná rozmanitost v hlášení incidence tvorby ureterální striktury po ureterální instrumentaci. Incidenci striktury ureteru ovlivňuje kromě rizikových faktorů vzniku striktur také strategie sledování pooperačním zobrazením. V některých studiích může být výskyt stenózy ureteru podhodnocen z důvodu nedostatečného sledování. V literatuře je uváděna ve velmi variabilních hodnotách od 0,30–23,81 %. Díky zmenšování velikosti instrumentů, rozvoji vybavení na urologických pracovištích, erudici, ale také užívání flexibilní ureteroskopie při výkonech v močovodu a ledvině se ureterální striktura po ureteroskopii v současné době dramaticky snížila, a to na pouhé 0,71 % (6).

Elashry et kol. (7) zrealizovali prospektivní studii, kde porovnávali výsledky pacientů, kteří podstoupili ureteroskopickou litotrypsi (URL) v letech 1991 až 1995 s pacienty, kteří se podrobili tomuto výkonu v letech 1996 až 2005 v jediném centru. Došli ke zjištění, že se výrazně snížila peroperační perforace z 3,3 % na 0,5 % a avulze z 1,3 % na 0,1 %. Incidence ureterické striktury poklesla z 0,7 % na 0,1 %. V dané práci zdůraznili význam techniky, zkušenosti operátora, ale také vývoj samotného nástroje a příslušenství, které jasně vedly k poklesu komplikací spojených s URL.

Rizikové faktory

Existuje mnoho potenciálních faktorů, které mohou přispět k vytvoření ureterální striktury. Mezi rizikové faktory patří perforace močovodu během endoskopického

výkonu, velikost ureteroskopu, zaklínění konkrementu, včetně jeho lokalizace v močovodu, délka trvání výkonu a intrakorporální litotrypse (8).

Navíc existují neiatrogenní ureterální striktury. Ty mohou být způsobeny chronickým závažným onemocněním nebo impaktovanými konkrementy, které způsobují zřetelné patologické změny ve stěně ureteru. Histologické studie právě odhalily chronický zánět, intersticiální fibrózu a uroteliální hypertrofii v místě impakce (4, 9).

Samotná předoperační hydronefróza je významným prediktorem tvorby ureterální striktury, což deklaruje publikovaná retrospektivní studie, ve které autoři rozdělili pacienty na skupinu s mírnou hydronefrózou a na skupinu se středně těžkou až těžkou hydronefrózou, kteří byli sledováni 36 měsíců od operace. Dle výsledků došli k závěru, že pacienti se středně těžkou až těžkou hydronefrózou mají zvýšené riziko komplikací, jako je poranění ureteru a pooperační striktura (10).

Klíčovým faktorem, který stojí za vznikem nezhoubné ureterální striktury, je bujná reakce hojení ran na trauma, která vede k remodelaci stěny ureteru. Na tomto procesu se podílí několik zánětlivých cytokinů (např. cyklooxygenáza-2, IL-1 β , IL-6 a TNF- α) a cytokinů pro hojení ran (např. transformující růstový faktor (TGF)- β 1), který hraje klíčovou roli při iniciaci a navození progresivní produkce kolagenu fibroblasty. TGF- β 1 je cytokin pro hojení ran a je spojován s tvorbou striktur a zároveň je považován za mediátor aktivace fibroblastů a produkce kolagenu. Cytokiny při hojení ran jsou typicky vylučovány více buněčnými typy, včetně makrofágů, endoteliálních buněk a krevních destiček, což spouští kaskádu vedoucí ke tvorbě jizev (9).

Existuje omezená literatura, která by hodnotila riziko vzniku striktur v různých částech močovodu. Byla realizována globální studie s počtem 9681 případů, ve které se převážně používala semirigidní ureteroskopie pro všechny lokalizace konkrementů v ureteru. Ve většině případů byla použita laserová a pneumatická litotrypse. Na podkladě výsledků bylo zjištěno, že incidence striktury ureteru byla 0,9 % pro lokalizaci v proximálním ureteru, 1,1 % pro lokalizaci ve středním ureteru a 0,7 % pro lokalizaci v distálním ureteru (11).

Byla publikována práce od autorů Asutay a kol. (12), která měla za cíl předložit aktualizované důkazy o použití ureterální přístupové pochvy a objasnit jakoukoli možnou souvislost s poraněním stěny ureteru a souvisejícími komplikacemi, jako je striktura ureteru. Podle současných důkazů došli k závěru, že s použitím ureterální přístupové pochvy se snižuje riziko poranění ureteru, a v případě, že dojde k poranění močovodu, pak pravděpodobnost progresu do chronické ureterální striktury se zdá být nízká.

Další úvahou je použití alfa-blokátorů, které uvolňují a snižují kontrakci ureterální stěny, což významně snižuje potřebu dilatace ureterálního ústí, zlepšuje úspěšnost ureteroskopie a zároveň může snížit riziko pooperačních komplikací včetně rozvoje striktury ureteru (13).

Podle retrospektivní studie, která hodnotila různé kalibry semirigidních ureterskopů, bylo zjištěno, že použití velkých rigidních ureterskopů bylo spojeno s vyšší mírou poranění ureteru. Ve skupině s 10 Fr ureterskopem byl výskyt malých slizničních lézí do 24,5 % a perforace ureteru v 11,2 %. Zatímco druhou skupinu tvořil 7,5 Fr ureterskop, kde byl zaznamenán výskyt slizničních lézí 6,1 % a perforací 2 % (14). Použití ureterskopu malého kalibru má výhodu v tom, že umožňuje lepší intraluminální mobilitu a rychlejší přístup ke konkrementu. Jejich handicapem je menší viditelnost v operačním poli a počet pracovních kanálů (15).

Holmium YAG laserová litotrypse a pneumatická litotrypse jsou nejčastěji používanými výkony v léčbě ureterálních konkrementů. Bindaý a kol. (16) provedli prospektivní studii, ve které porovnávali tyto dvě léčebné techniky. Došli k závěru, že vyšší výskyt ureterální striktury byl zaznamenán u pacientů, u kterých byl použit pneumatický litotryptor, a to u 2,5 % pacientů. U laserové litotrypsy nebyl zaznamenán žádný výskyt. Chen a kol. (17) publikovali metaanalýzu, ve které se snažili poskytnout validnější informace pro klinickou praxi. Šest studií poskytlo informace o pooperační ureterální striktuře. Byla zjištěna odpovídající vysoká úroveň homogenity. Laserová litotrypse vedla k větší pooperační ureterální striktuře než u pneumatické litotrypsy. Právě jedna studie uváděla mnohem více pacientů

s pooperační strikturou močovodu než ostatní studie. Pooperační ureterální striktura však mohla být způsobena faktory spojenými s chirurgickou technikou, mírou impakce a chronickou přítomností konkrementů, které nebyly v jejich studii výslovně uvedeny. V důsledku toho, i když s vysokou homogenitou, je třeba při interpretaci výsledku postupovat opatrně. Liu a kol. (18) publikovali retrospektivní studii, ve které došli k závěru, že laserová litotrypse je účinnější a bezpečnější. Přesto existují důkazy, že incidence ureterální striktury po ureteroskopii s použitím Holmium YAG laserové litotrypse je vyšší než u pneumatically litotrypse (4,39 % versus 0,96 %). Ačkoli byl výskyt striktury ureteru ve skupině s laserovou litotrypou vyšší, nebyly nalezeny žádné významné rozdíly a celkové komplikace byly v obou skupinách podobné. K lepšímu posouzení tohoto problému je však zapotřebí více vysoce kvalitních, multicentrických randomizovaných studií s dlouhodobým výsledkem sledování.

Dalším rizikovým faktorem může být přítomnost těžké impakce ureterálního konkrementu, neboť za dané situace je stěna ureteru v místě konkrementu edematózní a velmi často je obtížné určit okraj konkrementu. V těchto

případech, pokud je to možné, May a kol. (19) doporučují zvážit zavedení ureterálního stentu na 1–2 týdny, protože to vede k ústupu edému se zlepšením viditelnosti a zároveň přispívá k pasivní dilataci ureteru. Dle jejich práce se snižuje riziko poranění ureteru. Předpokládá se, že ponechání fragmentů kamenů, které jsou zapuštěny ve stěně ureteru, představuje mnohem větší riziko rozvoje následné striktury. Aby se zabránilo strikturám močovodu, je nutné z ureteru odstranit všechny zanořené úlomky konkrementů.

Diagnostika

Pro zachování renálních funkcí je důležitá včasná diagnostika pooperační striktury ureteru. Navzdory doporučením existují diskuse o tom, zda je nutné pooperační sledování. Tento známý stav nedostatečného zobrazování může dokonce vést k podcenění ureterální striktury a jedním z nejnepokojivějších důsledků tvorby striktury je tichá obstrukce vedoucí ke ztrátě funkce ledviny (20). Incidence symptomatické a asymptomatické obstrukce po ureteroskopii se pohybuje kolem 0,15 % a 0,46 %. Absence příznaků proto není dostatečným kritériem pro vynechání pooperačního zobrazení vzhledem k tomu, že

důsledek nediagnostikované obstrukce je velmi závažný. Kromě symptomatických pacientů by mělo být prováděno sledování pomocí zobrazovacích metod u pacientů, kteří mají vysoké riziko (těžké hydronefrózy, reziduální fragmenty kamenů po operaci a intraoperační poranění ureteru). V takových případech by měli být pacienti sledováni rutinním pooperačním ultrazvukem ledvin až po dobu 18 měsíců, neboť se jedná o významné prediktivní faktory pro tvorbu striktury ureteru (5, 21).

Závěr

Ureteroskopie se stala nejběžněji používanou metodou v léčbě kamenů v horních močových cestách. Během několika desítek let došlo k výraznému pokroku v ureteroskopické technologii a výskyt ureterální striktury se výrazně snížil. Tuto komplikaci však nelze podceňovat, protože může vést ke ztrátě funkce ledviny. Měla by být přijata preventivní opatření ke snížení výskytu ureterální striktury a po ureteroskopii by měly být prováděny pravidelné kontroly, což umožní včasnou intervenci v případě zjištění striktury.

Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Petrík A. Diagnostika a terapie urolitiázy. Urol. praxi, 2011; 12(3):173-179.
- Liu Q, Guo X, Li J. Holmium laser lithotripsy reduces complications and relieves postoperative pain in elderly patients with urinary calculi. Am J Transl Res. 2022;14(8):5614-5621.
- May PC, Hsi RS, Tran H, et al. The Morbidity of Ureteral Strictures in Patients with Prior Ureteroscopic Stone Surgery: Multi-Institutional Outcomes. J Endourol. 2018;32(4):309-314.
- Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al. Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. J Urol. 1998; 159:723-726.
- El-Abd AS, Suliman MG, Abo Farha Mon, et al. The development of ureteric strictures after ureteroscopic treatment for ureteric calculi: a long-term study at two academic centres. Arab J Urol. 2014;12(2):168-172.
- Dong H, Peng Y, Li L, et al. Prevention strategies for ureteral stricture following ureteroscopic lithotripsy. Asian J Urol. 2018;5(2):94-100.
- Elashry OM, Elgamasy AK, Sabaa MA, et al. Ureteroscopic management of lower ureteric calculi: a 15-year single-centre experience. BJU Int. 2008;102(8):1010-1017.
- Sunaryo PL, May PC, Holt SK, et al. Ureteral Strictures Following Ureteroscopy for Kidney Stone Disease: A Population-based Assessment. J Urol. 2022;208(6):1268-1275.
- Ueshima E, Fujimori M, Kodama H, et al. Macrophage-secreted TGF- β 1 contributes to fibroblast activation and ureteral stricture after ablation injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2019;317(7):F52-F64.
- Shen Y, Xiang A, Shao S. Preoperative hydronephrosis is a predictive factor of ureteral stenosis after flexible ureteroscopy: a propensity scores matching analysis. BMC Urol. 2021;21(1):153.
- Perez Castro E, Osther PJ, Jinga V, et al. CROES Ureteroscopy Global Study Group. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. Eur Urol. 2014;66(1):102-109.
- Asutay MK, Lattarulo M, Liourdi D, et al. Does ureteral access sheath have an impact on ureteral injury? Urol Ann. 2022;14(1):1-7.
- Alsaikhan B, Koziarz A, Lee JY, et al. Preoperative alpha-blockers for ureteroscopy for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Endourol. 2020;34(1):33-41.
- Yaycioglu O, Guvel S, Kilinc F, et al. Results with 7.5F versus 10F rigid ureteroscopes in treatment of ureteral calculi. Urology. 2004;64(4):643-646.
- Kilinc MF, Doluoğlu ÖG, Karakan T, et al. The effect of ureteroscope size in the treatment of ureteral stone: 15-year experience of an endoscopist. Turk J Urol. 2016;42(2):64-69.
- Binbay M, Tepeler A, Singh A, et al. Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. Int Urol Nephrol. 2011;43(4):989-995.
- Chen S, Zhou L, Wei T, et al. Comparison of Holmium:YAG Laser and Pneumatic Lithotripsy in the Treatment of Ureteral Stones: An Update Meta-Analysis. Urol Int. 2017;98(2):125-133.
- Liu Q, Guo X, Li J. Holmium laser lithotripsy reduces complications and relieves postoperative pain in elderly patients with urinary calculi. Am J Transl Res. 2022;14(8):5614-5621.
- May PC, Hsi RS, Tran H, et al. The Morbidity of Ureteral Strictures in Patients with Prior Ureteroscopic Stone Surgery: Multi-Institutional Outcomes. J Endourol. 2018;32(4):309-314.
- Karod JW, Danella J, Mowad JJ. Routine radiologic surveillance for obstruction is not required in asymptomatic patients after ureteroscopy. J Endourol. 1999;13(6):433-436.
- Al-Nabulsi Z, Phan YC, Abdalla O, et al. Surgical and radiological predictive factors for ureteric stricture formation in patients treated with ureteroscopy for ureteric stones. Scand J Urol. 2021;55(5):394-398.

Aktuální pohled na transuretrální enukleační výkony na prostatě při prostatické hyperplazii

MUDr. Vladimír Valter, MUDr. Miroslav Krhovský

Urologické oddělení Nemocnice Kyjov

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je jednou z nejčastějších urologických diagnóz u stárnoucích mužů. Postihuje téměř 80 % mužů starších 70 let. Je nutno konstatovat, že i přes dramatický technologický pokrok při chirurgickém řešení je stále považována za diagnózu obávanou a velká část populace stárnoucích mužů raději volí konzervativní, farmakologickou léčbu. Ta často není schopna trvale vyřešit symptomy dolních močových cest (LUTS) a v nezanedbatelném počtu případů končí trvalou permanentní katetrizací nešťastných mužů, když promeškají vhodné období k absolvování operace a jejich celkový zdravotní stav znemožňuje bezpečné provedení chirurgického výkonu.

Posledních přibližně 70 let byla považována za zlatý standard v léčbě LUTS při BHP transuretrální resekce prostaty (TURP). Přesto, že původní monopolární technologie je dnes již prakticky nahrazena daleko bezpečnější technologií bipolární, nelze TURP úspěšně používat u hyperplazií nadměrného objemu. Pro tyto případy je stále aktuální metodou řešení otevřená prostatektomie. V současné době moderní literatura poukazuje na to, že **Holmium laserová enukleace prostaty (HoLEP)** nahradila TURP a otevřenou prostatektomii a je považována za zlatý standard v léčbě BHP. V posledních letech se objevily další technologie, umožňující transuretrální enukleaci prostaty (TUEP), které však nevyužívají laserovou technologii a prezentují podobné výsledky, jako je tomu u HoLEP.

V tomto článku představujeme stávající transuretrální enukleační metody k řešení BHP, které jsou dle našich vědomostí prováděné v České republice. Diskutujeme operační principy a specifika jednotlivých technologií stejně jako bezpečnost výkonů, vedlejší efekty a dlouhodobé výsledky.

Klíčová slova: hyperplazie prostaty, TUEP, HoLEP, ThuLEP, TUBEP, BHP, LUTS.

Current perspective on transurethral enucleation procedures on prostate in benign prostatic hyperplasia

As one of the most common urological diagnosis of aging men, benign prostatic hyperplasia (BPH) affects almost 80% of males over 70. Despite dramatic progress in technological and surgical treatment options, it is still considered as feared diagnosis among patients. Majority of aging men choose conservative, pharmacological treatment which in many cases is unable to permanently solve the lower urinary tract symptoms (LUTS) and in many cases ends up with permanent catheterization of those unfortunate ones who missed a surgery while having a suitable performance status.

For the past 70 years transurethral resection of the prostate (TURP) has been considered a gold standard in LUTS/BPH treatment. Although original monopolar technology is now replaced which much safer bipolar technology, TURP cannot be successfully used for prostate hyperplasias of excessive volumes. For these cases, open prostatectomy still remains a standardized option. Currently, modern literature points out that Holmium laser enucleation (HoLEP) has replaced TURP and open prostatectomy and is considered the new gold standard in BPH treatment. However, other technologies and techniques evolved, allowing transurethral bipolar enucleation of the prostate (TUBEP) without using laser technology and delivering similar results as HoLEP. We present an overview of existing transurethral enucleation methods for the treatment of BPH which are based on our knowledge performed in the Czech Republic, this article discusses the surgical principles and specifics of individual technologies as well as performance safety, side effects and long-term results.

Key words: prostate hyperplasia, TUEP, TUBEP, HoLEP, ThuLEP, BPH, LUTS.

Úvod

Benigní hyperplazie prostaty (BHP) je širouce rozšířeným chorobným stavem u mužů starších 50 let, v 70 letech postihuje 80% mužské populace (1). Je způsobena neregulovaným růstem uvnitř prostatické žlázy, může způsobovat obstrukci prostatické uretry, jejímž projevem je subvezikální obstrukce. Historicky byla transuretrální resekce prostaty (TURP) považována za zlatý standard v chirurgické léčbě BHP, se kterou byly všechny ostatní metody srovnávány (2). Tato metoda, ačkoliv je nadále považována za velmi úspěšnou operační technologii, byla rezervována pro menší prostatické hyperplazie. Indikace k TURP závisela především na erudici operátora. I velmi erudovaní urologové raději indikovali velké prostaty s objemem větším než 80 ccm k otevřené prostatektomii (OP). TURP, prováděná u velkých hyperplazií, bývala spojována s horší hemostázou, delší pooperační katetrizací a nutností krevních transfuzí, větší morbiditou spojenou s prodlouženým výkonem a obávanou iontovou dysbalancí v případě rozvoje TUR syndromu. Jeho nebezpečí bylo eliminováno až zavedením bipolární transuretrální technologie. Neúplně odstraněné prostatické hyperplazie zase vedly k nedostatečné dezobstrukci a reoperacím. Tyto nedostatky urychlily vývoj nových, transuretrálních enukleačních modalit, které využívají výhody preparace v přesně definované anatomické vrstvě chirurgického pouzdra k odstranění celé tranzitorní zóny a kompletní enukleaci prostatické hyperplazie. To vede k menšímu počtu reoperací a lze dosáhnout obdobného finálního výsledku jako u OP s dalšími významnými bonusy. Mezi ty patří zlepšená hemostáza a z ní pramenící minimalizace krevních ztrát, kratší doba katetrizace, rychlejší zlepšení parametrů močení a výrazně zkrácená doba hospitalizace. Jako první byla mezi enukleační metody zavedena enukleace Holmiovým laserem. Holmium: Yttrium Aluminium Garnet (holmium) laser byl prvním laserem adaptovaným k výkonům na dolních močových cestách, speciálně na BHP. HoLEP byla podrobena rozsáhlému klinickému výzkumu, který v konečné fázi označil tuto technologii za zlatý standard v operační léčbě BHP (3). Vývoj však pokračoval dál a posléze bylo toto privilegium propůjčeno i Thulium

laserové enukleaci prostaty, kterou moderní studie označují jako technologii minimálně srovnatelnou s HoLEP. V poslední době se o své místo na slunci přihlásily bipolární technologie, prezentující obdobné výsledky. V tomto článku prezentujeme operační principy a techniku jednotlivých transuretrálních enukleačních metod a rozbořením prezentovaných výsledků se pokusíme o zobecnění přínosu těchto operačních technologií v léčbě BHP. Současně se pokusíme navrhnout racionální názvosloví včetně užívaných zkratk pro tyto výkony. Dle našeho názoru je transuretrální enukleace prostaty (TUEP) nejobecnějším názvem, který nijak nespécifikuje použitou technologii. Pro laserové výkony již existují ustálené zkratky HoLEP (Holmium laserová enukleace prostaty) a ThuLEP (Thulium laserová enukleace prostaty). Pro bipolární technologie existuje v literatuře nesjednocená řada názvů a zkratk. Nám připadá nejvýstižnější transuretrální bipolární enukleace prostaty (TUBEP). Tyto zkratky používáme v předkládaném textu a o jejich případném zdomácnění rozhodnou čtenáři a další případní autoři článků o této problematice.

Operační principy a technika

Základní principy transuretrálních enukleačních výkonů na prostatě jsou velmi podobné. Nejprve je nutno vytvořit v prostatické části uretry hraniční linii ostrou incizně-vaporizační, případně resekční technikou. Tímto způsobem obnažíme v prostatické části uretry chirurgické pouzdro prostaty a následnou enukleaci prostatické hyperplazie ve vrstvě chirurgického pouzdra dosáhneme vynikajícího dezobstrukčního efektu, podobně jako u OP s nezanedbatelnými výhodami. Těmi jsou transuretrální přístup a téměř bezkrevný enukleační terén díky cílenému stavění krvácení z jemných cév chirurgického pouzdra. Enukleovaná prostatická tkáň je po úplném uvolnění vytlačena do močového měchýře a odtud odstraněna morcelací a odsátím pomocí morcelátoru. Dokonalé stavění krvácení a radikální dezobstrukce zkracuje nutnost ponechání permanentního katétru na minimum.

V jednotlivostech se však tyto technologie určitým způsobem liší, což může mít zásadní význam pro celkovou dobu výkonu i výsledný efekt. Proto považujeme za nutné upozornit

na určitá specifika jednotlivých, nám známých transuretrálních enukleačních technik a domníváme se, že je správné jednotlivé techniky označovat i specifickými názvy.

Navíc je nutno počítat s tím, že námi předkládaný výčet transuretrálních enukleačních technik nemusí být konečný.

Transuretrální Enukleace Prostaty (TUEP) lze rozdělit do dvou základních skupin:

1. transuretrální laserové enukleace prostaty,
2. transuretrální bipolární enukleace prostaty (TUBEP).

V obou případech je vlastním operačním médiem plazma, pomocí které lze provádět velmi přesnou preparaci. Rozdílný je mechanismus vzniku plazmy. V případě laserových výkonů vzniká plazma dopadem laserového paprsku na operovanou tkáň, u bipolárních enukleací vzniká plazmatický oblouk na pracovním konci enukleační, případně endoresekční kličky. Základní podmínkou ke vzniku plazmového oblouku je elektricky vodivé prostředí, kterého dosahujeme používáním fyziologického roztoku.

LASEROVÉ ENUKLEACE PROSTATY (Holmium laserová enukleace prostaty – HOLEP, Thulium laserová enukleace prostaty – ThuLEP)

Pokud jde o fyzikální vlastnosti obou typů laserů, oba typy jsou ideální pro endourologické aplikace pro jejich relativně krátké vlnové délky. U holmiového laseru je vlnová délka asi 2100 nm, u thulia je asi 1940 nm. To umožňuje kompletní absorpci vodou, což vede ke vzniku plazmy v místě dopadu laserového paprsku na tkáň a rychlou vaporizaci při minimální penetraci do tkáně. V případě holmia je to 0,4 mm a u thulia 0,25 mm. Koagulační proces umožňuje koagulaci cév až do průměru kolem 3 mm. Základní rozdíl je v tom, že holmium využívá pulzní světelnou energii, zatímco thulium emituje kontinuální světelnou energii. Režim kontinuální vlny u thuliového laseru je vhodnější pro hemostázu a koagulaci tkáně, zatímco pulzní režim holmiového laseru je vhodnější pro litotrypsi. V obou případech při dopadu světelné energie na prostatickou tkáň vzniká plazma, pomocí které lze provádět ostrou preparaci s výborným koagulačním efektem na jemné cévy. Vzhledem k velmi

podobným vlastnostem obou laserů lze považovat operační postupy při jejich používání za téměř identické a lze očekávat i obdobné pooperační výsledky.

K laserovým enukleacím se používá 26 F proplachovací endoskop s laserovým můstkem. Laserové vlákno se zavádí přes laserový katétr k lepší stabilizaci vlákna. Současně je konec katétru v konci fixován zámkovým mechanismem k zajištění stálé délky během celého výkonu. Laserové enukleační výkony jsou prováděny ve fyziologickém roztoku, takže nehrozí nebezpečná komplikace iontové dysbalance při TUR syndromu. Vaky s fyziologickým roztokem objemu 3–5 l bývají napojeny na rotační pumpu, která čerpáním fyziologického roztoku do vstupního portu endoskopu zajišťuje vysoký přívod tekutiny a současně zajišťuje definovaný tlak v systému. Výtokovým kanálem odtéká fyziologický roztok gravitací. Protože v České republice je HoLEP nejčastější enukleační metodou při BHP, uvádíme pro úplnost obvyklé nastavení holmioových laserových generátorů. HoLEP je prováděn pomocí vysoce výkonného Holmiového laseru (100 nebo 120 W) a energie je aplikována prostřednictvím 550mikronového laserového vlákna s vyzařováním energie na konci (end-firing). Incizně-vaporizační proces bývá nastaven na 2 J a frekvenci 40–50 Hz (4). Hemostáza používá nastavení 1,5 J a frekvenci 30 Hz s širokou pulzní vlnou.

Klasická laserová enukleace spočívá v postupném uvolnění 3 laloků – jednoho středního a dvou bočních do močového měchýře. Prvním krokem enukleace je incize uretrální mukózy v hrdle močového měchýře, na kterou navazují 2 podélné incize v úžlabích prostatické uretry, která ohraničují jednotlivé prostatické laloky, tzn. na číslech 5 a 7 podle pozice na ciferníku. Incize jsou vedeny distálně pod coliculus seminalis až téměř k apexu prostaty a obě incize jsou pak nad kolikulem příčně propojeny. Touto ostrou preparací postupně identifikujeme chirurgické pouzdro. Konce tubusu endoskopu pak odtlačujeme tkáň adenomu od kapsuly a laser je používán k tomu, abychom udržovali kontinuální vrstvu chirurgického pouzdra. Tak provádíme retrográdní enukleaci do stran tupou technikou na obnažené vrstvě chirurgického pouzdra s průběžnou koagulací krvácejících cév.

Pevnější srůsty mezi prostatickou hyperplazií a chirurgickým pouzdrém přerušujeme ostrou, incizně vaporizační technikou. Nejprve je enukleován střední lalok retrográdně směrem k hrdlu močového měchýře. Po jeho separaci od kapsuly a po uvolnění od hrdla je vtlačen a odplaven do močového měchýře. Podobně je postupováno u bočních laloků, které jsou enukleovány samostatně. K enukleaci laterálních laloků je nutno provést pomocnou incizi na č. 12 (dle rozložení čísel na ciferníku) opět až na úroveň chirurgického pouzdra. V oblasti apexu prostaty nad uretrálním sfinkterem pak přerušíme reziduální slizniční můstky mezi čísly 5 a 12 vlevo a mezi čísly 7 a 12 vpravo. Tento krok je důležitý v separaci uretrálního sfinkteru od prostatického adenomu. Pomocí konce tubusu endoskopu pak odtlačujeme adenom od chirurgického pouzdra. Tím dojde k propojení incizních linií a postupně enukleujeme boční prostatické adenomy od spodiny. Po provedené enukleaci odplavou boční laloky do močového měchýře.

Kromě této klasické třílalokové techniky byly vyvinuty další 2 operační modifikace. Jednou z možností je enukleovat v první fázi boční lalok a v druhé fázi druhý boční lalok spojený se středním lalokem (5). Při technice „en-bloc“ enukleujeme všechny 3 laloky společně (6, 7). Před morcelací je nutno provést dokonalou hemostázu, abychom optimalizovali viditelnost během finální části operace.

TransUretrální Bipolární Enukleace Prostaty (TUBEP)

Rozvoj enukleačních technik byl umožněn zavedením bipolární technologie do ablačních transuretrálních technik. Moderní bipolární endoresektory opatřené výkonnými elektrochirurgickými jednotkami jsou mimořádně efektivní přístroje. Plazma vznikající na konci endoresekční kličky, popřípadě vaporizační elektrody, umožňuje velmi přesnou resekci, jemnou incizní a vaporizační preparaci. Výkony jsou prováděny ve vodivém prostřední fyziologického roztoku, proto nehrozí vznik TUR syndromu. První pokusy byly prováděny klasickou endoresekční kličkou a koncem tubusu endoresektoru. Pomocí kličky endoresektoru lze resekovat sliznici prostatické uretry ventrálně v místech, které rozdělují prostatu do jednoho středního a dvou boč-

Obr. 1. Klička s enukleačním „zobákem“ firmy Olympus



Obr. 2. Vaporizačně-enukleační klička firmy Richard Wolf



ních laloků, tzn. na číslech 5 a 7 dle rozložení čísel na ciferníku, a navíc dorzálně na č. 12, které tvoří úžlabí mezi pravým a levým bočním lalokem. Po obnažení chirurgického pouzdra lze enukleovat prostatickou hyperplazii tubusem endoresektoru obdobným způsobem, jak bylo popsáno výše při popisu laserových technik.

Firma Olympus vyvinula pro tyto účely speciální kličku s enukleačním „zobákem“, která vlastní tupou enukleaci výrazně zjednodušuje a urychluje. Vzniklé krvácení je stavěno upravenou endoresekční kličkou, uloženou za enukleačním zobákem. V případě potřeby je enukleační klička nahrazena klasickou endoresekční kličkou.

Firma WOLF má patentovanou specificky tvarovanou vaporizační elektrodu, pomocí které lze provádět jednak vaporizační incizi, a díky specifickému tvaru i tupou enukleaci. Specifickým znakem této technologie je využívání extrémně účinné vaporizace k preparaci a ošetření spodiny chirurgického pouzdra.

Vlastní enukleaci lze provádět obdobně, jak bylo popsáno u laserových technik buď klasickou třílalokovou technikou, technikou „en-bloc“, při které enukleujeme všechny 3 laloky společně, popřípadě technikou enukleace jednoho bočního laloku a spojeného střed-

ního laloku s druhým bočním lalokem. Tyto techniky mohou usnadnit některé obtížné kroky operace. Obdobně jako u laserových výkonů je nutno před morcelací provést dokonalou hemostázu.

Morcelace

Morcelaci (dezintegraci tkáně za endoskopické kontroly) a odsátí enukleované prostatické tkáně z dutiny močového měchýře provádíme pomocí morcelátoru. Morcelátor se zavádí přes morceloskop s lomenou (off set) optikou a přímým pracovním kanálem pro morcelátor. Enukleovaná tkáň se přisaje k tubusu morcelátoru a za kontinuálního odsávání je rozřezána rigidními dutinovými noži morcelátoru na drobné řízky, které jsou po odsátí zachytávány ve sběrném košíku k histologickému vyšetření.

Technika vlastní morcelace závisí na typu morcelátoru. Prvním morcelátorem používaným pro HoLEP byl VersaCut od Lumenis. Novější a účinnější alternativou je morcelátor Piranha od firmy Wolf. Je pravděpodobně nejrozšířenějším typem morcelátoru v Čechách a na základě řady provedených nezávislých studií má být nejrychlejším morcelátorem na světě (8, 9). Součástí přístroje je sekvenční pumpa, která saje pouze při morcelaci tkáně nebo stisku pedálu. Během morcelace je nutné mít dobře naplněný močový měchýř a je nutná dobrá viditelnost, aby nedošlo k přísátí a k poškození sliznice močového měchýře.

Efektivita a bezpečnost transuretrálních enukleačních metod

TURP, zavedená do praxe v roce 1926, byla dlouhou dobu považována za zlatý standard v léčbě BHP. V současné době lze tento názor věrohodně zpochybnit a nahradit jej jiným, který může oprávněně tvrdit, že transuretrální enukleační metody jsou oním zlatým standardem. Zatím je tato výsada všeobecně přiznávána pouze metodě HoLEP, které bylo ve světové literatuře věnováno největší množství kvalitních studií, zaměřených na různé parametry, které dokazují její kvalitativní dominanci nad TURP. Při objektivním posouzení vlastní podstaty tohoto operačního výkonu je nutno provést daleko širší zobecnění i na ostatní transuretrální enukleační techniky, protože

v současné době neexistuje žádný důkaz o nadřazenosti jedné modality nad jinými a tyto výkony mohou být efektivně a bezpečně prováděny i bez laserových technologií (10). To dokazují nejnovější studie, které hodnotí a srovnávají další námi zmíněné transuretrální enukleační metody jednak s TURP, OP, a jednak mezi sebou. Po objektivním zhodnocení výsledků přiložených studií **jsme oprávněni obhajovat následující výroky.**

1. TURP je sice stále nutno považovat za velmi efektivní technologii s dlouhodobým efektem, avšak transuretrální enukleační techniky mají prokazatelně lepší dlouhodobé výsledky

Data, ze kterých vychází Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU), uvádějí nutnost reoperace po TURP v prvním roce po výkonu u 1% až 2% pacientů (11). Naopak po HoLEP nebyla provedena reoperace ani v jediném případě v 7letém sledovacím období (12). Několik studií srovnávalo dlouhodobý efekt HoLEP s TURP. Gu a kol. hodnotili data 3 roky po operacích (13). Tyto výsledky neprokázaly žádný rozdíl v dlouhodobých výsledcích, ale zdůraznily, že HoLEP zlepšil výsledky z hlediska průměrného Q_{max} (17,71 versus 15,92 ml/s), průměrného mezinárodního indexu erektilní funkce-5 (IIEF-5) skóre (14–48 versus 13,40), průměrného objemu prostaty TRUS (35,44 versus 37,80 ml) a průměrného pooperačního PSA (1,53 versus 1,96 ng/ml) ve srovnání s pacienty po TURP. Nejdelší studie, kterou jsme v literatuře našli, je 10leté sledování zaměřené na trvanlivost a komplikace, bez srovnání s TURP (14). Byla provedena u 949 pacientů s průměrnou dobou sledování 62 měsíců. Tato studie ukázala, že výsledky přetrvávaly po celou dobu sledování a že výskyt komplikací byl velmi nízký, s přetrvávající inkontinencí u 1,5% pacientů, strikturou u 1,6%, kontrakturou u 0,5% a reoperací u 0,7% pacientů.

2. TUEP mají vynikající dezobstrukční efekt

Studie, které porovnávaly HoLEP s OP, ukazují, že OP a HoLEP mají stejně dobré funkční výsledky 5 let po operacích, s podobným

zlepšením průměrných urodynamických studií (Q_{max} : 24,4 ml/s pro HoLEP a OP; PVR: 11 ml. v HoLEP, 5 ml v OP) s podobně nízkou mírou reoperací – 5% u HoLEP, 6,7% u OP (15). Podobné závěry prezentují i studie srovnávající OP s ThuLEP (16) a TUBEP (17). Tan a kolektiv (18) provedl randomizovanou, srovnávající studii HoLEP s bipolárním TURP, podloženou urodynamickými nálezy. Prokázal, že po HoLEP dochází k signifikantnímu zlepšení Q_{max} a k výraznému snížení detruzorového tlaku při Q_{max} ve srovnání s výsledky TURP. Toto je významné hlavně u pacientů, kteří již mají kompromitovaný močový měchýř. Z hlediska dlouhodobých výsledků je u HoLEP prokázáno menší množství reoperací než po TURP (19). Studie uváděla průměr \pm standardní odchylku po HoLEP versus po TURP pro následující hodnoty: Q_{max} 22,09 \pm 15,47 versus 17,83 \pm 8,61 (TURP) ml/s, AUA symptom score (AUASS) 8,1 \pm 5,2, versus 10,3 \pm 7,42, Quality Of Live (QoL) score 1,47 \pm 1,31 versus 1,31 \pm 0,85. IIEF-EF (erektilní funkce) 11,6 \pm 7,46 versus 9,21 \pm 7,17; ICS mužské skóre vyprázdnění 4,2 \pm 3,76 versus 3,0 \pm 2,41; ICS male inkontinence skóre 3,07 \pm 3,3 versus 1,17 \pm 1,4. Práce rovněž ukázala na to, že HoLEP má významně lepší výsledky při srovnání hmotnosti resekované tkáně prostaty (40,4 \pm 5,7 g versus 24,7 \pm 3,4 g), v nutnosti zavedení katétru po operaci (17,7 \pm 0,7 hodin versus 44,9 \pm 10,1 hodin) a celkového času stráveného pacientem v nemocnici (27,6 \pm 2,7 hodin versus 49,9 \pm 5,6 hodin).

3. TUEP dramaticky zlepšují subjektivní i objektivní parametry hodnocení LUTS při minimálním množství komplikací

Studie Krambecka a kolektivu (20) patří mezi velkoobjemové studie. Analyzovala 1 065 pacientů, kteří podstoupili HoLEP a byly analyzovány jak subjektivní, tak objektivní nálezy. Studie zjistila, že HoLEP účinně snížil AUA symptom skóre průměrně o 15 bodů, Q_{max} v průměru o 14,3 ml/s při hodnocení za 12 měsíců po operaci. Interoperační a pooperační komplikace byly vzácné, nahlášené u 2,3%. Komplikace charakteru pooperační močové retence byly zaznamenány u 3 případů (0,28%), přechodná stresová inkontinence po 6 týdnech od operace byla u 12,5% pacientů, trvalá inkontinence u 15 (1,4%) pacien-

tů a striktury močové trubice u 24 pacientů (2,25%). Výskyt incidentálního karcinomu prostaty byl zjištěn ve 106 případech (10,1%).

4. Příznivé výsledky operace jsou nezávislé na věku

Mmeje a kol. (21) retrospektivně porovnávali výsledky HoLEP napříč věkovými skupinami u 311 pacientů. Pacienti byli stratifikováni do 4 věkových skupin (50–59, 60–69, 70–79 a 80+).

Celková míra komplikací byla ve skupinách 1–4: 20%, 24,4%, 21,6% a 22,1%, závažné komplikace definované jako Clavien-Dindo stupeň 3 nebo vyšší byly u 0%, 5,6%, 3,9% a 4,4%. Průměrná délka pobytu v nemocnici byla 1,18, 1,28, 1,26 a 1,68 dne, změny hladin hemoglobinu v séru (1,22; 1,42, 1,57, 1,78 g/dl) byly ve všech čtyřech skupinách podobné. Po 1. roce sledování nebyly hlášeny žádné rozdíly v kontinenci (100%, 95%, 93%, 88%), průměrném skóre symptomů AUA (6,4; 4,6, 5,2, 7,5), Q_{max} (24,0, 24,4, 22,4, 16,2 ml/s) nebo průměrném PVR (16,3, 47,1; 65,5, 46,4 ml) napříč skupinami. Tato studie ukazuje, že jak kvalita života, tak funkční zlepšení pozorované po proceduře HoLEP nejsou závislé na věku a nezdá se, že by věk zvyšoval riziko HoLEP nebo byl prediktorem špatného výsledku. Vzhledem k těmto údajům nemá tento postup žádnou věkovou hranici a je vhodný pro všechny pacienty s BHP.

Naproti tomu po TURP byla zaznamenána vyšší potřeba krevních transfuzí po výkonu. Navíc by evidován podstatně vyšší výskyt dalších významných komplikací u pacientů starších 80 let. Komplikace se vyskytly u 13,2% pacientů studované kohorty, což je mnohem víc než po HoLEP (22).

5. TUEP je úspěšně využitelná i u velkoobjemových hyperplazií

Humphreys a kol. (23) provedli retrospektivní studii, která porovnávala výsledky po HoLEP ve třech skupinách, jedna s velikostí prostaty pod 75 gramů, druhá mezi 75 až 125 gramy a poslední větší než 125 gramů. Výsledky ukázaly, že pooperační hospitalizace, katetrizace, symptom skóre AUA, Q_{max} a PSA nevykazovaly žádný statisticky významný rozdíl mezi těmito třemi skupinami. Další komplikace, jako přechodná stresová inkontinence, přechodná dysurie, potřeba krevní transfuze a četnost vzniku striktury, byly mezi skupinami

podobné, což dokazuje univerzálnost techniky a nezávislost na velikosti prostaty.

Krambeck (24) a kol. provedli retrospektivní studii zaměřenou na pacienty s objemem prostaty větším než 175 gramů. Vyšetřili 57 pacientů s průměrnou velikostí prostaty 217,8 ccm (rozmezí 175–391 ccm). Jejich zjištění ukázala podobné výsledky napříč objektivními a subjektivními výsledky, stejně jako nehlásla žádné pacienty s přetrvávající inkontinencí nebo následnou potřebu katetrizace. Tyto dvě studie prokazují, že HoLEP může být účinně využita pro žlázy všech velikostí, bez nebezpečí nárůstu komplikací. Obdobné výsledky jsou dohledatelné i v publikacích věnovaných bipolárním enukleacím (25).

6. Díky excelentní hemostáze se jedná o operační technologie velmi bezpečné, které mohou být bezpečně použity i u pacientů s antikoagulační a protidestičkovou léčbou (26, 27, 28)

Byly provedeny četné studie jak u pacientů s antikoagulační a protidestičkovou léčbou, kteří absolvovali HoLEP, ThuLEP i bipolární TUEP. Všechny studie došly k obdobným závěrům a doporučením. U pacientů s antikoagulační léčbou je indikována perioperační léčba nízkomolekulárními hepariny. Studie prokázaly neproblémovou proveditelnost výkonů s mírným prodloužením hospitalizace a pooperační katetrizace.

7. V dlouhodobém horizontu hodnotí pacienti nejlépe transuretrální enukleační výkony

Abdul-Mushin (29) a jeho kolegové využili nezávislou třetí osobu, aby provedla průzkum u všech pacientů, kteří podstoupili jakoukoliv chirurgickou léčbu BPH v dlouhodobém horizontu více než 6 let.

Třetí strana obdržela 479 odpovědí (55,6% míra odpovědi). Do studie byli zařazeni pacienti léčení HoLEP (n = 214), TURP (n = 210), holmiovou laserovou ablací prostaty (n = 21), fotoselektivní vaporizací (n = 18), transuretrální incizí prostaty (n = 9) a OP (n = 7). HoLEP vyšel z hodnocení podrobných validizovaných dotazníků jako metoda s nejpříznivějšími výsledky. Po prostudování všech výše uvedených studií i z vlastní praktické zkušenosti nenalézáme

žádný důvod, který by bránil zobecnění tohoto závěru i na další technologie TUEP.

Sexuální funkce po transuretrálních enukleačních operacích

Jednou z hlavních obav pacientů při plánování transuretrálních operací je ztráta sexuálních funkcí po operaci. Vzhledem k tomu, že při transuretrálních operacích by nemělo dojít k narušení anatomického pouzdra prostaty, je pravděpodobnost poškození periprostatických nervových pletení, a tedy i erektilních funkcí, naprosto minimální. Retrogradní ejakulace je však běžnou komplikací spojenou se všemi transuretrálními výkony na prostatě, enukleační výkony nevyjímaje. Ve více studiích je uváděna více než 65–90% incidence. Placer a kol. (30) ukázali, že 70,3% mužů podstoupivších HoLEP hlásilo ztrátu antegrádní ejakulace, zatímco 21% hlásilo snížení kvality spermatu. Je naprosto nutné, aby byli pacienti vhodně poučeni o této téměř jisté komplikaci a o jejich následném potenciálu plodnosti. Několik studií zkoumalo vliv HoLEP na erektilní funkci. Klett a kol. (31) retrospektivně analyzovali sexuální funkce u 393 pacientů, kteří podstoupili HoLEP. Porovnávali jejich předoperační a pooperační IIEF-5 skóre. Ačkoli po zákroku došlo k malému poklesu průměrného skóre IIEF-5, nebyl zjištěn žádný statistický rozdíl mezi předoperačním a pooperačním skóre v hodnotících intervalech 3, 6, 12 a 36 měsíců. Zajímavé je, že 8,9% dotazovaných pacientů hlásilo zlepšení erektilní funkce po podstoupení HoLEP. Obdobné výsledky jsou publikovány i po ostatních transuretrálních enukleačních metodách (32, 33).

Technická náročnost a ekonomika transuretrálních enukleačních metod

Transuretrální enukleační metody jsou považovány za náročné endoskopické výkony jak z hlediska technického provedení, tak i z hlediska ekonomického. Tyto velmi významné faktory jsou pravděpodobně příčinou jejich poměrně malého rozšíření. Ve světové literatuře je dobře zdokumentována tzv. strmá křivkou učení (steep learning curve), která byla odhadnuta na 20–50 případů (34, 35, 36). Nutno současně konstatovat, že kvalitní erudice v TURP výrazně zjedno-

duší přechod k transuretrálním enukleačním metodám. Přitom každá z uvedených metod má určité specifické prvky. Za nejdůležitější faktor k bezpečnému provádění TUEP je nalezení správné vrstvy k enukleaci. Dále pak schopnost orientovat se v operačním terénu pod lalokem prostaty, který je enukleován za kontinuální, bezpečné hemostázy, zajišťující dobrý operační přehled. V Čechách je zatím přiřazen specifický číselný kód pro vykazování pojišťovně pouze technologii HoLEP. K jejímu zavedení do praxe je nutná několika milionová investice k pořízení vysoce výkonového Holmiumového laseru (100 nebo 120 W). V literatuře lze nalézt studie, které prováděly HoLEP nízkooenergetickými systémy (39,6 W), které jsou ekonomicky dostupnější. Studie prokázala proveditelnost výkonu, avšak za

výrazně vyššího množství krvácivých komplikací – u 24,1 % případů (37). Z tohoto důvodu jsou k provádění HoLEP doporučeny vysokoenergetické lasery, zatímco k zavedení nízkooenergetických laserů do praxe by bylo nutno provést další výzkum. Bipolární enukleační metody zatím na přidělení specifického kódu čekají a při jejich provádění lze zatím vykazovat kód pro TURP. Ekonomické náklady na TUBEP jsou však výrazně větší než u TURP, již je s přihlédnutím k nutnosti pořízení morcelátoru, větší spotřebě fyziologického roztoku a větší spotřebě enukleačních klíčků.

Závěr

Transuretrální enukleační metody jsou velmi účinnou a trvanlivou léčbou. Dle prezentovaných studií jimi lze dlouhodobě vyře-

šit rozhodující symptomy u pacientů trpících příznaky subvezikální obstrukce z důvodu BHP. V Čechách má nejdelší tradici a je nejrozšířenější metoda HoLEP. Dle našich praktických zkušeností s TUBEP, podpořených řadou srovnávacích, mezinárodních studií, v současné době neexistuje žádný důkaz o nadřazenosti laserových technologií nad bipolárními modalitami. Ty mají určité potenciál k tomu, aby se staly zcela běžnou praxí na menších urologických pracovištích. Jedním z důležitých kroků, který je třeba udělat k širšímu rozšíření TUBEP, je prosadit u zdravotních pojišťoven adekvátně ohodnocený kód výkonu.

Autoři prohlašují, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005; 173(4):1256-1261.
- McVary KT, Roehrbom CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011;185(5):1793-1803.
- Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical management of BPH in the 21 (st) Century *Am J Clin Exp Urol.* 2015;3(1):36-42.
- Kelly DC, Das AK. Holmium laser enucleation of the prostate technique for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2012;19(1):6131-6134.
- Dellabella M, Castellani. Anatomical Control of Adenoma Technique: An Accurate Surgical Approach to Thulium Laser Enucleation of the Prostate. *Urology.* 2018;113:252.
- Minagawa S, Okada S, Sakamoto H, et al. En-bloc technique with anteroposterior dissection holmium laser enucleation of the prostate allows a short operative time and acceptable outcomes. *Urology.* 2015;86(3):628-633.
- Rapoport LM, Sorokin NI, Sukhanov RB, et al. En bloc holmium laser enucleation of the prostate (HoLEPen bloc): our experience. *Urologia.* 2018(3):83-87.
- El Tayeb MM, Borofsky MS, Paonessa JE, Lingeman JE. Wolf Piranha versus LumenisVersaCut prostate morcellation devices: a prospective randomized trial. *J Urol.* 2016;195(2):413-417.
- Rivera ME, Lingeman JE, Heinsimer K, et al. A survey of morcellator preference and cost comparison of the Lumenis VersaCut and Wblif Piranha morcellators. *Urology.* 2018;111:54-58.
- Herrmann TRW, Gravas S, de la Rosette JJ, et al. Lasers in Transurethral Enucleation of the Prostate – Do We Really Need Them. *J Clin Med.* 2020;9(5):1412. doi: 10.3390/jcm9051412. PMID: 32397634.
- Gratzke C, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-1109.
- Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1.000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013;189(1 Suppl):S141-S145.
- Gu M, Chen YB, Liu C, et al. Comparison of holmium laser enucleation and plasmakinetic resection of prostate: a randomized trial with 72-month follow up *J Endourol.* 2018;32(2):139-143.
- Elmasy HM, Koib A, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 1 years of followup. *J Urol.* 2011;186(5):1972-1976.
- Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams 5-year followup results of a randomized clinical trial. *Eur Urol.* 2008;53(1):160-166.
- Kaya E, Yilmaz S, Açıkgöz O, et al. Laser enucleation for prostates larger than 100 mL: Comparison of HoLEP and ThuLEP. *Andrologia.* 2021;00:e14125.
- Chen S, Zhu L, Cai J, et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014;66(2):284-291. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.010.
- Tan AH, Gillig PJ, Kennett KM, et al. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol.* 2003;170(4 Pt 1):1270-1274.
- Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, et al. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int.* 2012;109(3):408-411.
- Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1.000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013;189(1 Suppl):S141-S145.
- Mmeje CO, Nunez-Nateras R, Varner JN, Humphreys MR. Age-stratified outcomes of holmium laser enucleation of the prostate. *BJU Int.* 2013;112(7):982-998.
- Uchida T, Ohori M, Soh S, et al. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology.* 1999;53(1):98-105.
- Humphreys MR, Miller NL, Handa SE, et al. Holmium laser enucleation of the prostate – outcomes independent of prostate size? *J Urol.* 2008;180(6):2431-2435: discussion 2435.
- Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Holmium laser enucleation of the prostate for prostates larger than 175 grams. *J Endourol.* 2010;24(3):433-437.
- Geavlete B, Stanescu F, Iacoboaie C, Geavlete P. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases – a medium term, prospective, randomized comparison. *BJU Int.* 2013;111(5):793-803.
- Elzayat E, Habib E, Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol.* 2006;175(4):1428-1432.
- Sun J, Shi A, Tong Z, Xue W. Safety and feasibility study of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) on patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT). *World J Urol.* 2018;36(2):271-276.
- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, et al. Clinical Comparison of Holmium Laser Enucleation of the Prostate and Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate in Patients Under Either Anticoagulation or Antiplatelet Therapy. *Eur Urol Focus.* 2020;15(6):720-728.
- Abdul-Muhsin HM, Tyson MD, Andrews PE, et al. Analysis of benign prostatic hyperplasia patients' perspective through a third party-administered survey. *Urology.* 2016;88:155-160.
- Placer J, Salvador C, Planas J, et al. Effects of holmium laser enucleation of the prostate on sexual function. *J Endourol.* 2015;29(3):332-339.
- Klett DE, Tyson MD, Mmeje CO, et al. Humphreys MR Patient-reported sexual outcomes after holmium laser enucleation of the prostate a 3-year follow up study. *Urology.* 2014;84(2):421-426.
- Carmignani L, Bozzini G, Macchi A, et al. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl.* 2015;17(5):802-806.
- Bebi C, Turetti M, Lievore E, et al. Sexual and ejaculatory function after holmium laser enucleation of the prostate and bipolar transurethral enucleation of the prostate: a single-center experience. *Int J Impot Res.* 2020. doi: 10.1038/s41443-020-00366-8.
- Robert G, Cornu JN, Fourmarier M, et al. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) *BJU Int.* 2016;117(3):495-499.
- Kampantals S, Dimopoulos P, Tasleem A, et al. Young a Assessing the learning curve of holmium laser enucleation of prostate (HoLEP). A systematic review. *Urology.* 2018;120:9-22.
- Hirasawa Y, Kato Y, Fujita K. Transurethral Enucleation with Bipolar for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-Year Outcomes and the Learning Curve of a Single Surgeon's Experience of 603 Consecutive Patients. *J Endourol.* 2017;31(7):679-685.
- Becker B, Gross AJ, Netsch C. Safety and efficacy using a low-powered holmium laser for enucleation of the prostate (HoLEP): 12-month results from a prospective low-power HoLEP series. *World J Urol.* 2018;36(3):441-447.

Imunoterapie u nádorů ledvin

MUDr. Andrea Ondrušková, doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Zhoubné nádory ledvin jsou častým maligním onemocněním a Česká republika zaujímá přední příčky četnosti výskytu v Evropě. Možnosti terapie tohoto onemocnění v posledních letech velmi pokročily. Ke klesající morbiditě a zlepšující se délce přežití přispěl jak rozvoj moderních metod chirurgie, tak významně přispěla terapie tyrosinkinázovými inhibitory (TKI). Velký pokrok byl zaznamenán se zařazením imunoterapie do schémat léčby tohoto onemocnění. Tento článek se zabývá možnostmi imunoterapie samotné, kombinované, ale i kombinací imunoterapie s TKI.

Klíčová slova: imunoterapie, kombinovaná imunoterapie, inhibitory kontrolního bodu, nádor ledviny, RCC, mRCC, terapie nádoru ledviny.

Immunotherapy in kidney tumours

Malignant kidney tumours are a frequent malignancy, with the Czech Republic having the highest rates of incidence in Europe. Treatment options for this disease have advanced greatly in recent years. Both advances in modern surgical methods and treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have significantly contributed to the decreasing morbidity rates and improved survival rates. Major progress has been achieved with the inclusion of immunotherapy in the treatment regimens for this disease. This article deals with immunotherapy alone, combined immunotherapy, as well as the combination of immunotherapy with TKIs.

Key words: immunotherapy, combined immunotherapy, checkpoint inhibitors, kidney tumour, RCC, mRCC, kidney tumour treatment.

Úvod

Maligní nádory ledvin představují 2–3 % všech zhoubných nádorů v dospělosti. V roce 2018 bylo dle údajů ÚZIS v České republice nově diagnostikováno 3 114 případů nádorů ledvin. Česká republika drží celosvětově první příčku v incidenci karcinomu ledviny. V rámci České republiky významně dominuje kraj Plzeňský, důvody jsou neznámé. Nejčastěji se karcinom ledviny vyskytuje mezi 50. a 70. rokem věku a mírně převažuje výskyt u mužského pohlaví (1, 2). Dle klasifikace WHO lze histologicky rozlišit několik typů nádorů ledvin. Nejčastějším typem je světlobuněčný karcinom, a to až v 70 %, dále pak navazuje papilární, chromofóbní a karcinom ze sběrných kanálků. Histopatologický typ je vedle stagingu a gradingu základním faktorem určujícím další prognózu nemocného (3).

Terapie nádorů ledvin

Kurativní volbu terapie představuje chirurgická resekce tumoru využívaná u stadia I–III ve smyslu radikální nefrektomie nebo ledvinu šetrícího výkonu, přičemž záchovné výkony jsou jednoznačně preferovány, pokud to situace umožňuje. V případě, že se jedná o metastatický renální karcinom, i zde může hrát chirurgie svou roli. Potenciální benefit může přinést cytoredukční nefrektomie (CN), popřípadě metastazektomie u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC). Tyto chirurgické metody lze provést před zahájením systémové terapie jako součást strategie léčby s ohledem na individualizaci u každého pacienta ve vztahu ke komorbiditám, rozsahu nemoci a prognostické skupině. CN lze rovněž zvážit s odstupem od zahájení léčby, kdy terapií dosáhneme regrese onemocnění (4, 5). Důležitým faktorem, který

je potřeba brát v potaz, je fakt, že mRCC je onemocněním chemo a radiorezistentní. Proto průlomem v léčbě mRCC bylo objevení cílené terapie. Jednalo se o inhibitory signální dráhy vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) – sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, lenvatinib, kabozantinib a bevacizumab. Druhou skupinu tvoří mTOR inhibitory – temsirolimus a everolimus (6). Přibližně od roku 2010 se testují ve velké míře léky, které ovlivňují tzv. kontrolní body imunitního systému. Zrodila se imunoterapie, kterou lze dnes využít i v léčbě nádorů ledvin.

Imunoterapie

K terapii nádorů ledvin se využívají monoklonální protilátky namířené proti proteinu programované buněčné smrti 1, respektive ligandu 1 (PD-1, PD-L1) a cytotoxickým



doc. MUDr. Hana Študentová, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
hanastudentova@email.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):140-145

Článek přijat redakcí: 21. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2023

T-lymfocytárním antigenům 4 (CTLA-4), tzv. checkpoint inhibitory (7).

Jaký je mechanismus účinku inhibitorů kontrolního bodu? Imunitní T-lymfocyty mají schopnost usmrtit nádorovou buňku, na jejíž povrchový antigen se navážou. T-lymfocyt má na povrchu receptory, které regulují jeho činnost. Tyto receptory se proto též nazývají kontrolní body imunitní reakce. Klíčovým regulátorem je antigen PD-1, který aktivitou dokáže inaktivovat T-lymfocyt. Některé nádory exprimují na povrchu buněk antigen PD-L1 nebo PD-L2. Pokud se na takovou buňku naváže T-lymfocyt, dojde k vazbě antigenů PD-L1/PD-L2 na receptor PD-1, což vede k inaktivaci T-lymfocytu. Nádorová buňka se tak dokáže bránit před zničením. Checkpoint inhibitory se vážou na receptor PD-1 na T-lymfocytu, tím znemožní vazbu receptoru na povrchu nádorové buňky a znemožní tak inaktivaci T-lymfocytu, který je pak schopen nádorovou buňku zničit (8).

Zástupce skupiny využívaných protilátek proti CTLA 4 je *ipilimumab*, protilátka proti PD-1 pak zastupují *nivolumab* a *pembrolizumab* a protilátka proti ligandu PD-L1 jsou *atezolizumab* s *avelumabem*. Využívají se jak kombinace dvou checkpoint inhibitorů, tak imunoterapie v kombinaci s TKI zmíněnými výše. Imunoterapii lze využít v managementu lokálního/lokoregionálního onemocnění ve formě adjuvantní terapie (9). Do současnosti byl prokázán klinický přínos adjuvantní léčby za využití pembrolizumabu, což dokazuje studie KEYNOTE-564. Do studie bylo možné zařadit pacienty s RCC s vysokým rizikem recidivy onemocnění, bez předchozí léčby a po chirurgickém zákroku. Bylo možné zařadit i pacienty po metastazektomii, u nichž se ve studii prokázal největší benefit. V České republice je adjuvantní léčba pembrolizumabem hrazena od 1. 6. 2023 (10). Překvapením je neprokázaný benefit v adjuvanci u kombinované imunoterapie ipilimumab plus nivolumab ve studii CHECKMATE 914. Kladných výsledků nedosáhla ani studie IMmotion010 s atezolizumabem (11). A úspěšné nebyly ani studie s TKI inhibitory, studie PROTECT s pazopanibem a studie S-TRAC se sunitinibem (12, 13).

Imunoterapie je zlatým standardem léčby metastatického onemocnění ve všech liniích, především v kombinaci s TKI, nebo jako kombinace dvou checkpoint inhibitorů (9). Ke zvolení vhodné terapie se využívá prognostický

model IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), který obsahuje šest položek (Tab. 1). Dále se zohledňují symptomy související s onemocněním a komorbidity pacienta (15).

Lze využít tyto kombinace: pembrolizumab plus axitinib nebo lenvatinib, nivolumab plus kabozantinib, ipilimumab plus nivolumab či axitinib plus avelumab.

U pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty na léčbu kombinovanou imunoterapií, je na řadě antiangiogenní terapie TKI, která obsahuje inhibitor VEGFR. Lze využít imunoterapii i jako monoterapii, a to nivolumab ve vyšších liniích po předléčení TKI (18). V první linii u pacientů s mRCC v dobré prognostické skupině je v České republice ze zdravotního pojištění hrazena kombinace axitinib plus avelumab, ve střední a špatné prognostické skupině je to pak ipilimumab plus nivolumab a pembrolizumab plus lenvatinib. U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie (15).

Pembrolizumab v adjuvanci ve studii KEYNOTE-564

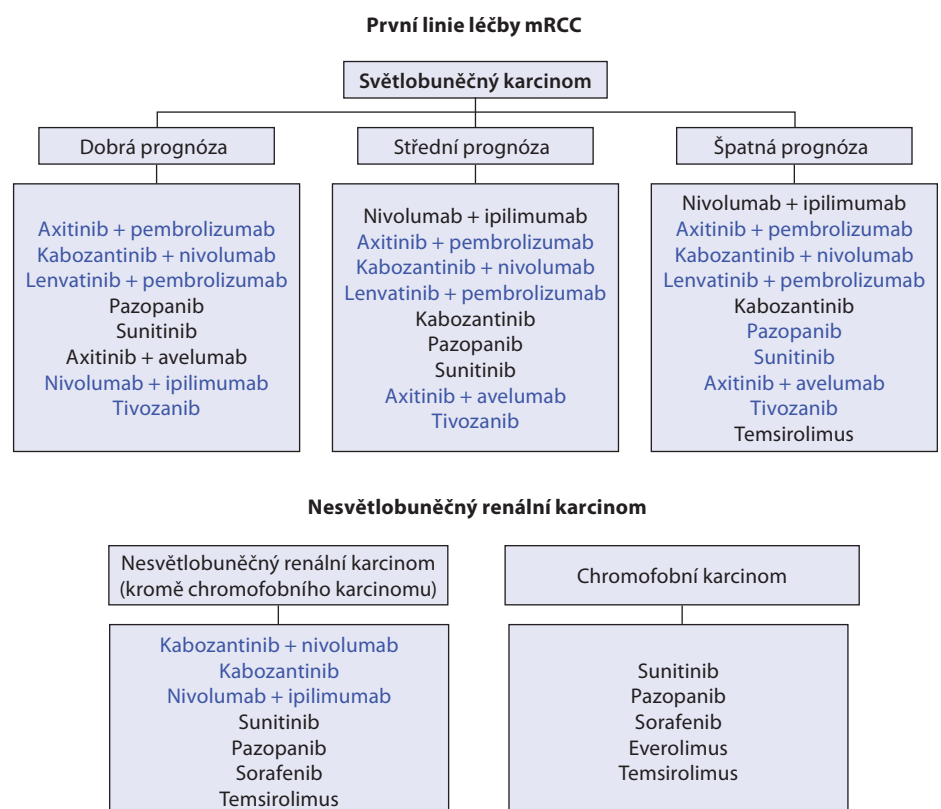
Ve studii KEYNOTE-564 se testovala účinnost pembrolizumabu v randomizované stu-

Tab. 1. Skórovací systém dle IMDC z roku 2009 (14)

■ hemoglobin < dolní hranice normy
■ korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l
■ Karnofsky index ≤ 70 %
■ interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby
■ neutrofile nad horní limit normy
■ trombocytóza nad horní limit normy
Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

dii fáze III KEYNOTE-564 u pacientů s RCC se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění. Jednalo se o randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 994 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem (v dávce 200 mg každé 3 týdny) nebo placebem. Primárním cílem studie byla doba do progresu onemocnění (disease free survival = DFS). Do studie byli zařazeni pacienti s lokalizovaným RCC po radikální nefrektomii nebo po nefrektomii s metastazektomií. Pacienti byli kategorizováni jako středně vysoké riziko (pT2 G4 nebo sarkomatoidní diferenciace; pT3 N0 M0 jakýkoliv G) a vysoké riziko recidivy onemocnění (pT4 N0M0 jakýkoliv grade; jakýkoliv T N+ M0 jakýkoliv G; M1 po radikální resekci oligometastatického onemocnění do

Obr. 1. Léčebný algoritmus u pokročilého nádoru ledviny v první linii (15)



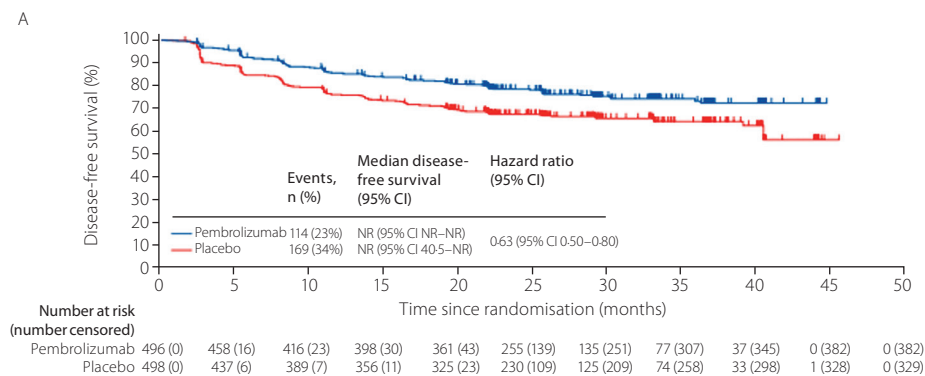
1 roku od nefrektomie). Výsledkem primární analýzy studie bylo statisticky signifikantní prodloužení DFS ve prospěch pembrolizumabu vs. placebo (hazard ratio [HR] 0,68 [95% CI 0,53–0,87]; $p = 0,002$) (16). V rámci následující analýzy při follow-up delším o 6 měsíců se potvrdily předchozí výsledky (HR 0,63 [95% CI 0,50–0,80]). Medián OS nebyl dosažen v rámci žádného z ramen, při 30měsíčním sledování přeživalo v rameni pacientů léčených pembrolizumabem 95,7 % (95% CI 93,3–97,2) nemocných a 91,4 % (88,3–93,7) v rameni s placebem. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní (17).

Na základě výsledků klinické studie KEYNOTE-564, ESMO Guidelines, MK ČOS k adjuvantní léčbě RCC zástupci České urologické společnosti a České onkologické společnosti vydali společné stanovisko k referování pacientů a možnosti adjuvantního podání imunoterapie pembrolizumabem. Závěrem je doporučení referovat pacienty s renálním karcinomem od pT2 G4 N0 M0 do Komplexních onkologických center k individuálnímu zhodnocení v rámci multi-disciplinárního týmu a zahájit v indikovaných případech adjuvantní léčbu.

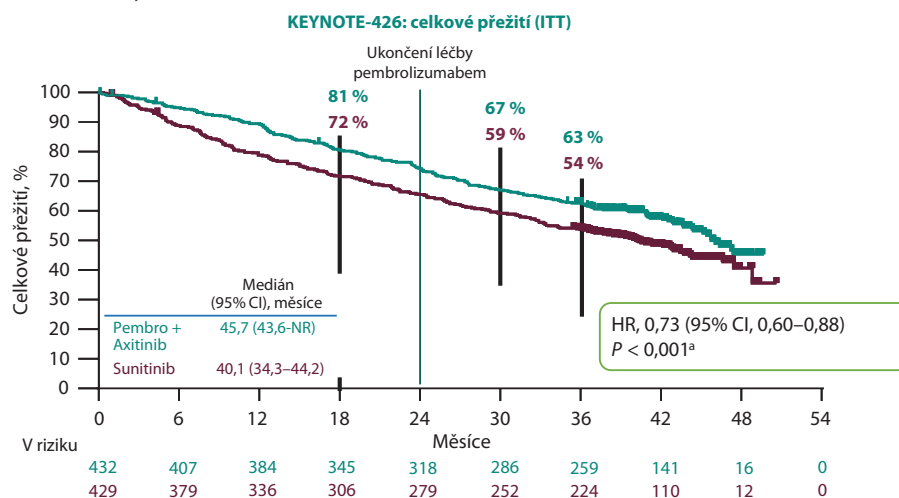
Nivolumab v monoterapii ve studii CHECKMATE 025

Jedná se o plně humánní inhibitor imunitního kontrolního bodu imunoglobulinu G4 PD-1. Nivolumab byl nejprve registrován v monoterapii u pokročilého RCC, o něco později v kombinaci s ipilimumabem a či kabozantinibem. Třetí fáze studie CHECKMATE 025 porovnávala účinnost nivolumabu vs. everolimu u pacientů s pokročilým RCC, kteří byli dříve léčeni antiangiogenní terapií. Pacienti byli randomizováni k léčbě nivolumabem (3 mg/kg každé 2 týdny) nebo everolimem (10 mg jednou denně) až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS). Sekundárním parametrem bylo přežití bez progresu (PFS). Medián celkového přežití byl 25,0 měsíců ve skupině s nivolumabem a 19,6 měsíců ve skupině s everolimem. U pacientů s dříve léčeným pokročilým renálním karcinomem bylo celkové přežití delší ve skupině s nivolumabem. Medián přežití bez progresu byl 4,6 měsíce ve skupině s nivolumabem a 4,4 měsíce ve skupině s everolimem, což také hraje ve prospěch nivolumabu (19).

Obr. 2. Analýza disease-free survival ve studii KEYNOTE-564 (17)



Obr. 3. Mediány OS ve studii KEYNOTE-426 (21)



Pembrolizumab + axitinib ve studii KEYNOTE-426

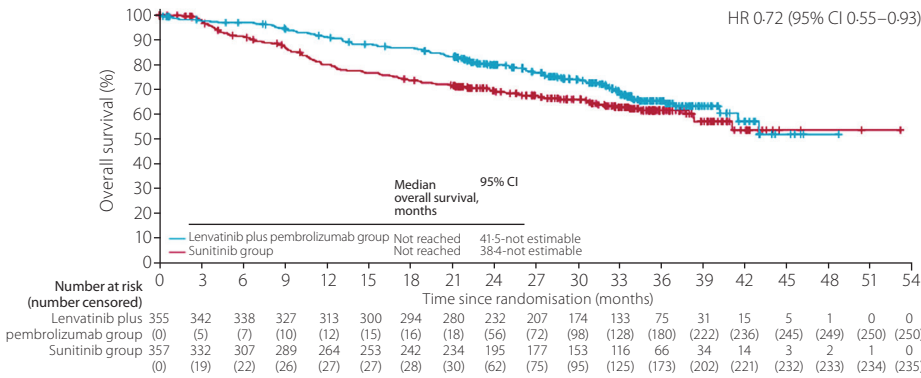
Jedná se o kombinaci látky, která se váže na receptor PD-1 na T-lymfocytu a inhibitoru receptorové tyrosinkinázy VEGF. Pembrolizumab se podává intravenózně v intervalu á 3 týdny v dávce 200 mg, axitinib pak ve formě perorálních tablet 5 mg dvakrát za den. Účinnost kombinace lze doložit studií KEYNOTE-426 (pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib). Sunitinib hraje v těchto studiích, testujících účinnost kombinace imunoterapie + TKI, významnou roli komparátoru, jakožto v té době respektovaný standard léčby. V případě KEYNOTE-426 se jedná o randomizovanou studii fáze III pro nepředléčené pacienty v 1. linii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího RCC. Hlavními zkoumanými parametry bylo PFS a OS. Oba tyto parametry hrají ve prospěch kombinované léčby vs. monoterapie sunitinibem. Mediány OS byly u kombinace 45,7 měsíce vs. 40,1 měsíce u monoterapie (HR 0,73, 95% CI: 0,60–0,88) (Obr. 3). Pravděpodobnosti 42měsíčního OS byly 57,5 % vs. 48,5 % a PFS byly 25,1 % vs. 10,6 %.

Rozdíly v PFS (15,7 měsíce vs. 11,1 měsíce) a OS byly statisticky významné ve střední/špatné prognostické skupině, ne však již v dobré prognostické skupině dle IMDC (20, 21).

Nivolumab plus kabozantinib ve studii CHECKMATE 9ER

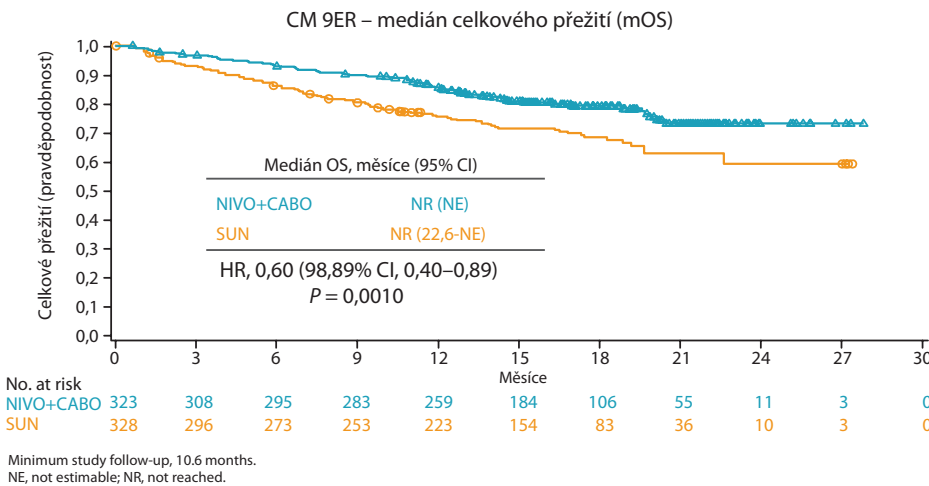
Jde o inhibitor PD-1 kontrolního bodu v kombinaci s inhibitorem receptorové tyrosinkinázy VEGF. Tato kombinace je zkoušena v randomizované studii fáze III CHECKMATE 9ER (kabozantinib plus nivolumab vs. sunitinib) u dříve neléčeného pokročilého nebo metastazujícího RCC. Dávky léčiv jsou u nivolumabu 240 mg á 2 týdny, u kabozantinibu 40 mg denně vs. u sunitinibu dávka 50 mg, režim 4 + 2. Výsledkem studie bylo PFS ve prospěch kombinované terapie kabozantinib plus nivolumab, a to 16,59 měsíců vs. 8,31 měsíců. Pravděpodobnosti 12měsíčního přežití byly 85,7 %, resp. 75,6 % (HR 0,6; CI 98,89%, 0,40–0,89; $p = 0,001$) (Obr. 4). ORR (overall response rate, celková četnost odpovědí) byly 55,7 % vs. 27,1 %, z toho celková remise (CR)

Obr. 4. Analýza OS ve studii CLEAR (24)



u 8,0% vs. 4,6%. Mediány trvání léčebné odpovědi (DOR, duration of response) byly 20,2 měsíce vs. 11,5 měsíce. Kontrola onemocnění (součet CR + parciální remise (PR) + stabilizace onemocnění (SD)) byla u kombinace dosažena celkem u 87,9% pacientů. Kombinace nivolumab plus kabozantinib byla superiorní ve srovnání sunitinibem bez ohledu na IMDC podskupiny (21, 22).

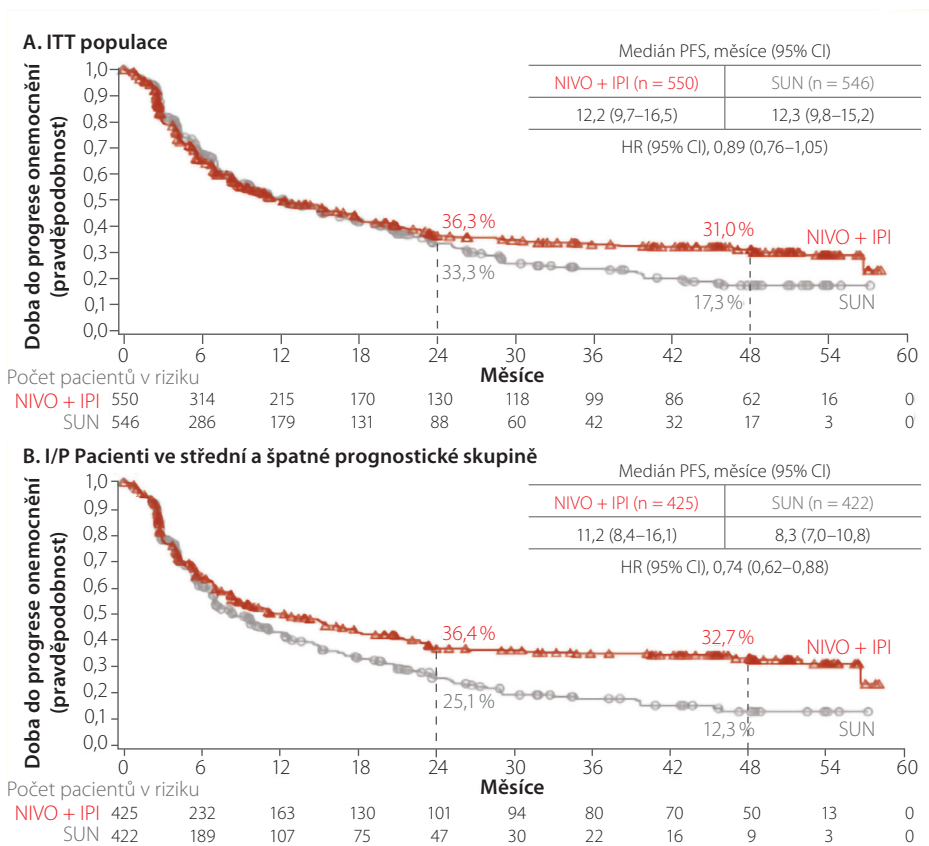
Obr. 5. Mediány OS ve studii CHECKMATE 9ER (22)



Lenvatinib plus pembrolizumab, lenvatinib plus everolimus ve studii CLEAR

Kombinovaná terapie ve složení inhibitoru receptorové kinázy VEGF v kombinaci s humanizovanou protilátkou zaměřenou na receptor PD-1 lymfocytů. Randomizovaná studie fáze III CLEAR (pembrolizumab plus lenvatinib nebo lenvatinib plus everolimus vs. sunitinib) se zabývala účinkem těchto kombinací. V této studii byla tři ramena. První rameno byla kombinace lenvatinib (20 mg denně) a pembrolizumab (200 mg à 3 týdny). Ve druhém rameni byla kombinace lenvatinib (18 mg denně) a everolimus (5 mg denně). Ve třetím rameni, kontrolním, byl sunitinib (dávka 50 mg, cyklus 4 + 2). Do této studie bylo zařazeno celkem 1 069 pacientů. Kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem ve srovnání se sunitinibem byla dominantní. Výsledný medián PFS v rámci primární analýzy studie byl delší u kombinace, a to 23,9 měsíce vs. 9,2 měsíce (HR 0,39; 95% CI 0,32-0,49) v rameni se sunitinibem. Totéž se týkalo i ORR: 71 % vs. 36,1 %, z toho CR byla přítomna u 16,1 % pacientů vs. 4,2 % pacientů. Kombinace lenvatinibu plus everolimu vyšla ve prospěch kombinované terapie, a to medián PFS 14,7 měsíce vs. 9,2 měsíce v rameni se sunitinibem. OS bylo delší u kombinace lenvatinib plus pembrolizumab vs. sunitinib (HR 0,66; 95% CI, 0,49 až 0,88; P = 0,005), ale nebylo delší u kombinace lenvatinibu s everolimem vs. sunitinibu (21, 23).

Obr. 6. Pravděpodobnosti 4letého PFS ve studii CHECKMATE-214 u ITT populace a u střední/špatné prognostické skupiny pacientů (25)



V rámci další analýzy studie při prodloužení follow-up o 7 měsíců byl medián PFS 23,3 měsíců vs. 9,2 měsíců (HR 0,42; 95% CI 0,34-0,52) ve prospěch kombinace lenvatinib plus pembrolizumab. Medián OS vycházel lepší ve prospěchu kombinace lenvatinib plus pembrolizumab oproti sunitinibu (HR 0,72; 95% CI 0,55-0,93) (24).

Ipilimumab plus nivolumab ve studii CHECKMATE 214

Ipilimumab je monoklonální protilátka, checkpoint inhibitor, který působí na aktivaci imunitního systému zacílením na receptor CTLA-4. Studie CHECKMATE 214 fáze III (ipilimumab plus nivolumab vs. nivolumab) zařadila pacienty dříve neléčené s pokročilým nebo metastatickým RCC k léčbě do progresu onemocnění nebo do ukončení z důvodu toxicity. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg à 2 týdny v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg intravenózně každé 3 týdny. Hlavními cíli studie byly tyto parametry – ORR a OS (21, 25).

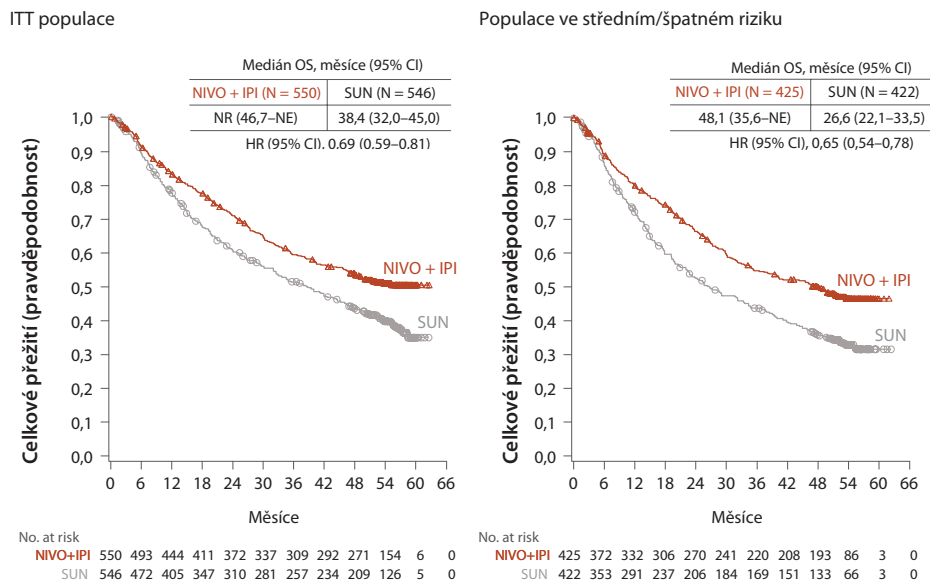
V rámci celé studiové populace byla kombinace nivolumabu s ipilimumabem dominantní (HR 0,69, 95% CI, 0,59–0,81). Medián OS u kombinace nebyl dosažen a u sunitinibu byl 38,4 měsíce. U pacientů ve střední a špatné prognostické skupině jsou podobné výsledky (HR 0,65, 95% CI, 0,54–0,78). Mediány OS v těchto skupinách jsou 48,1 měsíce a 26,6 měsíců. Pravděpodobnost 4letého OS byla u ITT (intent-to treat) 53% vs. 43,3% a u střední/špatné prognostické skupiny byla 50,0% vs. 35,8% (21, 25).

ORR celé studiové populace vyšla u kombinaci 39,1% vs. 32,4% v rameni se sunitinibem. Ve střední/špatné prognostické skupině bylo ORR 41,9% vs. 26,8% pro sunitinib. Dosažené počty CR jsou u ITT 10,6%, ve střední/špatné prognostické skupině pak 12%. V dobré prognostické skupině nebyla kombinace superiorní ve srovnání se sunitinibem u PFS, OS ani u ORR (18, 22). Pravděpodobnost 4letého PFS IIT je 31,0% vs. 17,3% a u střední/špatné prognostické skupiny pak 32,7% vs. 12,3% (Obr. 6 a 7 – pro názornost i 4leté OS), přičemž křivka plateau u imunoterapie by mohla předznamenávat naději pro pacienty s mRCC (21, 25).

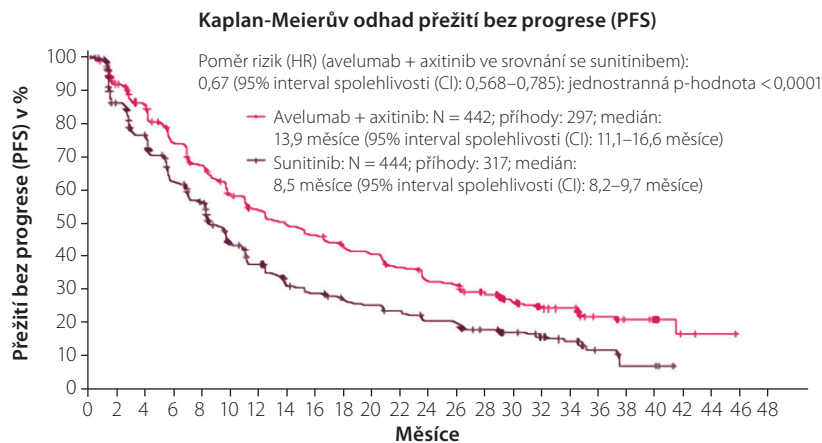
Axitinib plus avelumab ve studii JAVELIN 101

Axitinib je inhibitor receptorové tyrosin kinázy VEGF a je podáván v kombinaci s avelumabem zaměřujícím se na PD-L1. Studie fáze III JAVELIN 101 (axitinib plus avelumab vs. sunitinib), pro pokročilý karcinom ledviny

Obr. 7. Pravděpodobnosti 4letého OS ve studii CHECKMATE-214 u ITT populace (25)



Obr. 8. Mediány PFS ve studii JAVEIN 101 (26)



u dříve neléčených pacientů, zařadila přes 800 pacientů. Tato kombinace TKI a imunoterapie je v ČR zatím jedinou hrazenou kombinací pro pacienty s mRCC v první linii léčby (v dobré prognostické skupině). Dvěma nezávislými primárními cílovými parametry testovanými ve studii bylo PFS a OS. Napříč všemi rizikovými skupinami dle IMDC byla dominantní kombinovaná terapie vs. sunitinib. Mediány OS zatím nebyly dosaženy v ITT populaci, mediány PFS jsou 13,9 vs. 8,5 měsíce (Obr. 8), ORR byly 52,5% vs. 27,3% (21, 26).

Závěr

Metastatický renální karcinom zůstává nadále onemocněním nevléčitelným, nicméně

terapie zaznamenala velký pokrok v systémové léčbě přes éru cílené terapie až do dnešní doby využívající významný potenciál imunoterapie. Současné léčebné armamentárium zahrnuje nové léčebné možnosti, a to především kombinování více léků s odlišnými mechanismy účinku. Každá léčebná kombinace má svou výhodu, co se účinnosti či tolerance týče, a je to především na znalosti a zkušenosti ošetřujícího onkologa, kterou léčebnou kombinaci zvolí. Terapeutickou možností nadále zůstává i monoterapie prostřednictvím TKI, kterou můžeme volit zejména v případě dobré prognostické skupiny nemocných.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(5):529-542. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.019. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36100483.
2. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Novotvary 2018 ČR: Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [Internet]. 2018. [cit. 2023-02-26]. ISSN 1210-857X. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
3. Moch H, Amin MB, Berne DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology* [Internet]. 2022;82(5):458-468. [cit. 2023-03-16]. ISSN 03022838. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2022.06.016.
4. Magee DE, Helstrom E, Kutikov A. The role of cytoreductive nephrectomy in the immuno-oncological therapy era. *Curr Opin Urol.* 2023;33(2):136-141. doi: 10.1097/MOU.0000000000001077. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36710594.
5. Studentova H, Rusařova N, Ondruskova A. The Role of Cytoreductive Nephrectomy in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Histology: a Case Series and Review of the Literature. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5475-5488. doi: 10.3390/curronc-29080433. PMID: 36005171; PMCID: PMC9406807.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
7. Bosma NA, Warkentin MT, Gan CL, et al. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:14-26. doi: 10.1016/j.euro.2021.12.007. PMID: 35128482; PMCID: PMC8792068.
8. Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol.* 2022;13:964442. doi: 10.3389/fimmu.2022.964442. PMID: 36177034; PMCID: PMC9513184.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2019;30(5):706-720. [cit. 2023-02-26]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdz056.
10. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;385(8):683-694. [cit. 2023-03-02]. ISSN 0028-4793. Available from: doi:10.1056/NEJMoa2106391.
11. Pal SK, Uzzo S, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* [online]. 2022;400(10358):1103-1116. [cit. 2023-03-16]. ISSN 01406736. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(22)01658-0.
12. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. PROTECT investigators. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-3923. doi: 10.1200/JCO.2017.73.5324. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28902533; PMCID: PMC6018511.
13. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol.* 2018;73(1):62-68. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.008. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28967554; PMCID: PMC6684251.
14. Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist.* 2020;25(3):e484-e491. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0578. Epub 2019 Dec 5. PMID: 32162798; PMCID: PMC7066702.
15. Kiss I, Adámková Krákorová D, Andrašina T, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace, Brno, Masarykův onkologický ústav. 2022. ISBN: 978-80-86793-53-5.
16. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385:683-694.
17. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-1144.
18. George D, Jonasch E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma [Internet]. [cit. 2023-02-26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma?search=ipilimumab%20nivolumab&source=search_result&selectedTitle=5~91&usage_type=default&display_rank=5.
19. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 373. 2015 [cit. 2023-02-26]. ISSN 0028-4793. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510665>.
20. Rini B, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(12). [cit. 2020-07-28]. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714. ISSN 0028-4793. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816714>.
21. Poprach A, Lakomý R. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma [Internet]. 20-24 [cit. 2023-02-26]. ISSN 18024475. Dostupné z: doi:10.36290/xon.2022.004.
22. Choueiri TK, Powles T, Buratto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;384(9):829-841. [cit. 2023-03-16]. ISSN 0028-4793. Available from: doi:10.1056/NEJMoa2026982.
23. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289-1300.
24. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2023;23:228-238.
25. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29562145; PMCID: PMC5972549.
26. Motzer RJ, Penkov K, Hannen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(12):1103-1115 [cit. 2023-03-16]. ISSN 0028-4793. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1816047.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



SUPPLEMENTUM

ZAZNĚLO NA 25. ROČNÍKU

MORAVSKÉHO UROLOGICKÉHO SYMPOZIA

15.–16. 5. 2023 / Hotel Sepetná

Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., MUDr. Lucia Tomková

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Léčba neinvazivního karcinomu močového měchýře (NMIBC) by měla u středně a vysoce rizikových pacientů dodržovat rizikově stratifikovaný přístup s transuretrální resekcí (TUR) a intravezikální chemoterapií (ChT) nebo Bacillus Calmette-Guérin vakcínou (BCG). Použití neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatinu u karcinomu močového měchýře je podporováno. Kombinovaná ChT obsahující cisplatinu je standardní u pokročilých nebo metastatických pacientů, kteří jsou dostatečně zdatní, aby tolerovali cisplatinu. ChT na bázi karboplatiny se doporučuje u pacientů nevhodných pro cisplatinu. Pembrolizumab nebo atezolizumab jsou alternativní volbou pro pacienty, kteří jsou PD-L1-pozitivní a nejsou způsobilí pro ChT na bázi cisplatinu. Prvním konjugátem protilátka-lék, který přinesl povzbudivé údaje, byl enfortumab vedotin. Erdafitinib je pan-FGFR tyrozinkinázový inhibitor a první Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických (FDA) schválená cílená terapie pro metastatický uroteliální karcinom s alterací FGFR2/3 po chemoterapii obsahující platinu.

Klíčová slova: uroteliální karcinom močového měchýře, chemoterapie na bázi platiny, inhibitory imunitního kontrolního bodu, inhibitory receptoru fibroblastového růstového faktoru, konjugáty protilátek.

Treatment of urothelial carcinoma bladder cancer

Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) should follow a risk-stratified approach with transurethral resection (TUR) and intravesical chemotherapy (ChT) or Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG) in intermediate- and high-risk patients. The use of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer is supported. Cisplatin-containing combination ChT is standard in advanced or metastatic patients fit enough to tolerate cisplatin. Carboplatin-based ChT is recommended in patients unfit for cisplatin. Pembrolizumab or atezolizumab are alternative choices for patients who are PD-L1-positive and not eligible for cisplatin-based ChT. The first antibody drug conjugate to report encouraging data was enfortumab vedotin. Erdafitinib is a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor and the first U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved targeted therapy for metastatic urothelial carcinoma with FGFR2/3 alterations following platinum-containing chemotherapy.

Key words: urothelial carcinoma bladder cancer, platinum based chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, fibroblast growth factor receptor inhibitors, antibody drug conjugates.

Přibližně 75 % pacientů s karcinomem močového měchýře má neinvazivní karcinom močového měchýře (pTa-pT1, pTis). U pacientů s T2a-T4b je diagnostikován primární invazivní karcinom močového měchýře (MIBC) a až 15 % pacientů má předchozí anamnézu NMIBC, téměř výhradně vysoce rizikové NMIBC (1).

Neinvazivní karcinom močového měchýře [stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0), karcinoma in situ (CIS)]

Základem léčby je transuretrální resekce. Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případech pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případech absence

svaloviny detruzoru v resekátu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS) (2). Intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů (Tab. 1).

Absolutní kontraindikace intravezikální instilace BCG jsou: podání během prvních dvou týdnů po TUR, u pacientů s viditelnou hematu-

říí, po traumatické katetrizaci a také u pacientů se symptomatickou infekcí močových cest (4).

Invazivní karcinom močového měchýře (T2a-T4b N0 M0)

Neoadjuvantní chemoterapie

Podávání chemoterapie před plánovanou cystektomií u pacientů s operabilním svalovinu infiltrujícím uroteliálním karcinomem močového měchýře (T2-T4N0M0) má teoretické výhody a nevýhody. Očekává se, že snášenlivost chemoterapie a její tolerance bude před cystektomií lepší. Lze očekávat příznivou patologickou odpověď, což je určeno především dosažením ypT0, <ypT1, ypN0 a negativních chirurgických okrajů. Neexistují žádné prospektivní studie, které by naznačovaly, že opožděný chirurgický zákrok v důsledku neoadjuvantní chemoterapie má negativní dopad na přežití. ChT v neoadjuvantní zřejmě neovlivňuje výsledek chirurgické morbidity. Měla být použita pouze u pacientů vhodných pro chemoterapii kombinovanou s cisplatinou; jiné kombinace (nebo monoterapie) nebyly v neoadjuvantní léčbě plně testovány. Nejčastěji jsou používané režimy dose-dense MVAC (ddMVAC) a gemcitabin/cisplatina (GC)(5).

Neoadjuvantní imunoterapie

Checkpoint inhibitory PD-1/PD-L1 jsou stále častěji testovány v neoadjuvantním prostředí; buď jako monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií nebo inhibicí kontrolního bodu CTLA-4. Údaje ze dvou studií fáze II byly předloženy s povzbudivými výsledky. Výsledky studie fáze II s použitím inhibitoru PD-1 pembrolizumab uváděly úplnou patologickou remisi (pT0) u 42% a patologickou odpověď (<pT2) u 54% pacientů (6), zatímco ve studii fáze II s jedním ramenem s atezolizumabem byla hlášena míra patologické kompletní odpovědi 31% (7). Imunoterapie samotná nebo v kombinaci však zatím není v neoadjuvantní léčbě schválena.

Adjuvantní chemoterapie: velká retrospektivní analýza založená na National Cancer Data Base zahrnující 15 397 pacientů s lokálně pokročilým (pT3/4) nebo uzlinově pozitivním onemocněním prokázala přínos adjuvantní chemoterapie v celkovém přežití u pacientů

Tab. 1. *Neinvazivní karcinom močového měchýře – léčba podle rizikových skupin (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
EAU riziková skupina: nízké riziko	
Nabídněte jednu okamžitou instilaci intravezikální chemoterapie (mitomycin C, epirubicin po transuretrální resekci močového měchýře).	silné
EAU riziková skupina: střední riziko	
U všech pacientů buď jednoletá léčba plnou dávkou BCG (indukce, která zahrnuje 6 aplikací po týdně plus 3týdenní instilace po 3, 6 a 12 měsících), nebo instilace chemoterapie (optimální schéma není známo), doporučuje se jeden rok. Konečná volba by měla odrážet individuální riziko recidivy a progresu pacienta, jakož i účinnost a vedlejší účinky každé léčebné modality. Nabídněte jednu okamžitou instilaci chemoterapie pacientům s malými papilárními recidivami (pravděpodobně Ta LG/G1) detekovanými více než jeden rok po předchozí TUR.	silné
EAU riziková skupina: vysoké riziko	
Nabídněte intravezikální instilace plné dávky BCG po dobu jednoho až 3 let nebo diskutujte o okamžité radikální cystektomii (RC).	silné
EAU riziková skupina: velmi vysoké riziko	
Nabídněte RC nebo intravezikální plné dávky BCG instilace po dobu jednoho až 3 let těm, kteří odmítají nebo nejsou způsobilí pro radikální cystektomii.	silné

Tab. 2. *Neoadjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud je vhodná chemoterapie na bázi cisplatin, nabídněte pacientům se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře (T2-T4a, N0 M0) neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii na její bázi.	silné
Nenabízejte neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii pacientům, kteří nejsou způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Neoadjuvantní imunoterapii nabídněte pouze pacientům v rámci klinické studie.	silné

Tab. 3. *Adjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie, nabídněte pacientům s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+ adjuvantní kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Diskutujte o imunoterapii nivolumabem u vybraných pacientů s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+, kteří nejsou způsobilí pro adjuvantní chemoterapii na bázi cisplatin nebo ji odmítli.	slabé

s uroteliálním karcinomem (UC) (8). U pacientů s konkomitantní variantní nebo čistě variantní histologií však nebyl zjištěn žádný přínos.

Adjuvantní imunoterapie: tři studie fáze III hodnotily přínos monoterapie inhibitorů kontrolních bodů PD-1/PD-L1 (atezolizumab, nivolumab nebo pembrolizumab) u pacientů se svalovinu invadujícím uroteliálním karcinomem. Multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná studie CheckMate 274 fáze III adjuvantní nivolumab vs. placebo po dobu až jednoho roku (neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin byla povolena před vstupem do studie) prokázala významné zlepšení mediánu bez příznaku onemocnění (DFS), a to 20,8 měsíce u nivolumabu a 10,8 měsíce u placebo (9). Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických a Evropská léková agentura (EMA) schválili nivolumab pro adjuvantní léčbu pacientů s UC, kteří mají po cystektomii vysoké riziko recidivy. Nivolumab v České republice nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Metastatický uroteliální karcinom (mUC)

První linie systémové terapie

Obecně můžeme pacienty s ještě neléčeným mUC rozdělit do tří kategorií. Jde o pacienty schopné podstoupit terapii na bázi cisplatin, pacienty schopné podstoupit léčbu na bázi karboplatinu a pacienty, pro které je léčba na bázi platinových derivátů zcela nevhodná (Tab. 4). Až 50% pacientů s karcinomem močového měchýře není vhodnými kandidáty pro terapii cisplatinovými deriváty. Většina z nich však pořád může podstoupit terapii karboplatinou.

Cis-platina „fit“ pacienti

Standardem terapie jsou režimy na bázi cisplatin. Jako nejvhodnější režim se jeví gemcitabin + cisplatina, který má naproti režimu MVAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatina) menší toxicitu. Při využití režimu ddMVAC se zkrácenými intervaly mezi

cykly, je nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu ChT. Pokud nedojde na této terapii k progresi, případně je dosaženo parciální nebo kompletní remise, je indikována udržovací léčba imunoterapií avelumabem (10).

Cis-platina „unfit“ pacienti

U této skupiny pacientů je standardem gemcitabin/karboplatina s opět možnou udržovací léčbou avelumabem, pokud nedošlo minimálně k progresi choroby. Je potřeba mít na paměti, že karboplatina není považována za ekvivalentní náhradu cisplatinu a není indikována u pacientů schopných podstoupit terapii cisplatinou (10). Studie IMvigor 130, Keynote 361 a DANUBE zahrnovaly experimentální rameno se samotnou imunoterapií s použitím atezolizumabu, pembrolizumabu a durvalumabu (11, 12, 13). Nebyl nalezen žádný přínos z hlediska doby do progresse onemocnění (PFS) nebo celkového přežití (OS) pro použití monoterapie imunoterapií ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny. Kombinace karboplatina/gemcitabin je proto považována za preferovanou volbu léčby první volby u pacientů, kteří nejsou vhodní pro cisplatinu, ale jsou způsobilí pro karboplatinu. Imunoterapie atezolizumabem, nebo pembrolizumabem je alternativou při PD-L1 pozitivitě v monoterapii (3). V České republice však tyto přípravky v první linii léčby zatím nemají úhradu ze zdravotního pojištění.

Platina „unfit“ pacienti

Existuje jen málo dat o terapii pacientů, u kterých není možné podat platinové deriváty. Dle European Society for Medical Oncology (ESMO) doporučení je možnou alternativou u těchto pacientů při PD-L1 pozitivitě imunoterapie. Na základě výsledků dvou jednoramenných studií fáze II (14, 15) byly inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab a atezolizumab schváleny americkou FDA a evropskou EMA pro léčbu první linie u pacientů bez cisplatinu v případě pozitivního nálezu PD-L1. Pozitivita PD-L1 pro použití pembrolizumabu je imunohistochemicky definována jako CPS > 10 s použitím platfor- my Dako 22C33 a pro atezolizumab jako pozitivita > 5 % imunitních buněk infiltrujících

Tab. 4. Kontraindikace k podání cisplatinu a platinových derivátů (3)

Kontraindikace podání cisplatinu	Kontraindikace podání všech platinových derivátů	Obecné kontraindikace chemoterapie
GFR < 60 ml/min	GFR < 30 ml/min	Závažné komorbidity
ECOG PS ≥ 1	ECOG PS ≥ 2	Závažná infekce
Periferní neuropatie ≥ 2		Nesouhlas a nespolupráce pacienta
Srdeční selhání III. stupně a více		
Audiometrická ztráta sluchu ≥ 2		

GFR: glomerulární filtrace, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status, ml/min: mililitr za minutu

Tab. 5. Přehled léčebných možností metastatického uroteliálního karcinomu (3)

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Léčba první linie u pacientů vhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
Použijte kombinovanou chemoterapii obsahující cisplatinu s GC nebo ddMVAC.	silné
U pacientů nevhodných pro cisplatinu, ale vhodných pro karboplatinu, použijte kombinaci karboplatiny a gemcitabinu.	silné
U pacientů, kteří dosahují stabilního onemocnění nebo lépe po chemoterapii první linie na bázi platiny, použijte udržovací léčbu inhibitory PD-L1 avelumabem.	silné
Léčba první linie u pacientů nevhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
V případě vysoké exprese PD-1 zvažte inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab nebo atezolizumab.	slabé
Druhá linie léčby.	
Nabídněte pembrolizumab pacientům s progresí během nebo po kombinované chemoterapii na bázi platiny pro metastatické onemocnění.	silné
Další léčba po platině a imunoterapii	
Nabídněte konjugát enfortumab vedotin jako monoterapii pacientům s pokročilým nebo metastazujícím UC předem léčeným platinou a imunoterapií.	silné
Nabídněte léčbu v klinických studiích testujících nová léčiva (např. sacituzumab govitecan); nebo v případě pacientů se změnami FGFR3 inhibitory tyrosinkinázy FGFR.	silné
Vyhodnoťte genetické změny FGFR2/3 pro potenciální použití erdafitinibu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří progredovali po chemoterapii obsahující platinu (včetně během 12 měsíců neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie obsahující platinu).	slabé

cích nádor pomocí Ventana SP142. V České republice však není léčba pembrolizumabem, nebo atezolizumabem v této indikaci hrazena z veřejného pojištění.

Kombinace chemoterapie + imunoterapie v 1. linii léčby mUC

Nedávno byly publikovány výsledky tří studií fáze III, které zkoumaly použití imunoterapie v kombinaci s chemoterapií s platinovým derivátem v první linii u pacientů vhodných pro platinu nebo kombinace imunoterapie s imunoterapií. Výsledkem toho zhodnocení je, že tyto tři studie nepodporují použití kombinace inhibitorů kontrolního bodu PD-1/L1 plus chemoterapie nebo kombinace imunoterapie + imunoterapie jako léčby první volby (11, 12, 13).

II. linie systémové terapie

Pokud dojde k progresi po víc než 6–12 měsících od podání první linie ChT, je jednou z možností „rechallenge“ původně platina-senzitivních pacientů. Odpověď do 20% vykazují

z chemoterapie paclitaxel, gemcitabin, vinflunin (3). Z imunoterapie je v České republice v této indikaci doporučován jenom pembrolizumab, který je v monoterapii hrazen v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu. Dle ESMO má nejvíce dat pro terapii po progresi na platinových derivátech (2). V rámci léčby mUC je možné po progresi na terapii platinou a imunoterapií indikovat cílenou léčbu. Erdafitinib, pan-FGFR inhibitor, je schváleným k léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu. Studie fáze 2 (BCL2001) s erdafitinibem u pacientů s pokročilým UC s alterací FGFR3, refrakterním na platinu, ukázala objektivní odpověď (ORR) 42% a kontrolu onemocnění u 80% pacientů (16). Medián doby do progresse (PFS) a celkového přežití (OS) byl 5,5 měsíce a 13,8 měsíce. Na základě těchto výsledků byl erdafitinib v březnu 2018 schválen FDA pro pacienty s pokročilým UC s alterací FGFR2/FGFR3, který progreduje navzdory předchozí léčbě. Toxicita erdafitinibu je pozoruhodná, téměř polovina stupně 3/4, včetně

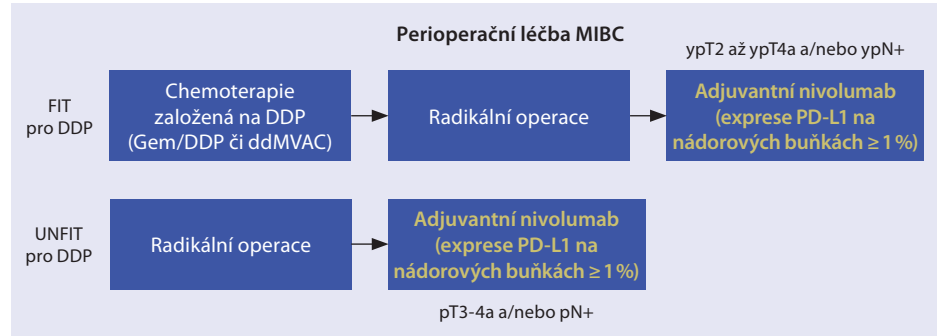
hyperfosfatemie, hyponatremie, stomatitidy, astenie, palmárnoplantárního syndromu, stejně jako oční toxicita (17). Enfortumab vedotin (EV) je konjugát skládající se z monoklonální protilátky zacílené na nektin-4 vázané na monomethyl auristatin E (MMAE), narušující mikrotubuly vedoucí k zástavě mitózy a buněčné smrti. Studie fáze III (EV-301) v rámci terapie druhé linie, kde se enfortumab vedotin srovnával s chemoterapií, včetně vinfluninu nebo taxanu, prokázala zlepšení OS (HR = 0,70; p = 0,001) a PFS (HR = 0,61; p < 0,00001) (18). Sacizumab govitecan (SG) je konjugát sestávající z anti-Trop-2 monoklonální protilátky napojené na SN38 (19). Proběhla studie fáze II TROPHY-U-01, do které byli zařazeni pacienti s mUC s progresí jak po chemoterapii na bázi platiny, tak po inhibitech PD1/L1. Konečný výsledek této kohorty ukázal ORR 27 %, medián PFS a OS byl 5,4 měsíce a 10,5 měsíců (20). V České republice ale prozatím ani jeden z uvedených preparátů nemá stanovenou úhradu.

Trimodální přístup (TMT)

Základní strategií TMT je, že usiluje o zlepšení kvality života související se zdravým zachováním nativního močového měchýře pacienta pomocí maximální transuretrální resekce nádoru močového měchýře s následnou chemoradiační terapií (ChTRT). Z cytostatik se nejvíce užívá cisplatina, obvyklý radiosenzitizující lék u pacientů s adekvátními renálními funkcemi, a je standardem péče. Před chemoradioterapií není indikována neadjuvantní chemoterapie. Potenciální riziko jejího použití před TMT spočívá v tom, že závažná toxicita související s chemoterapií může ohrozit schopnost pacienta provést definitivní TMT. Z tohoto důvodu se upřednostňuje TMT v první linii s následnou adjuvantní chemoterapií. TMT je velmi dobrá volba pro vybrané pacienty nebo pro ty pacienty, kteří opravdu nejsou vhodnými kandidáty na radikální cystektomii (21).

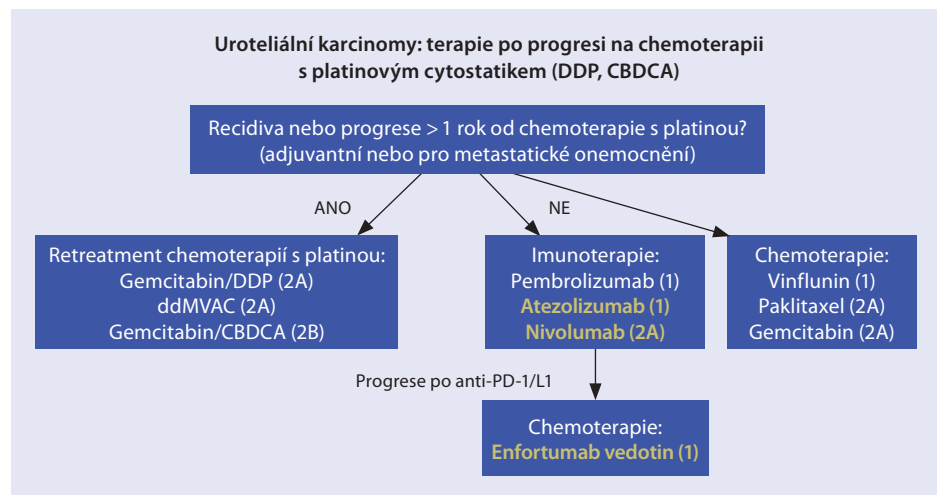
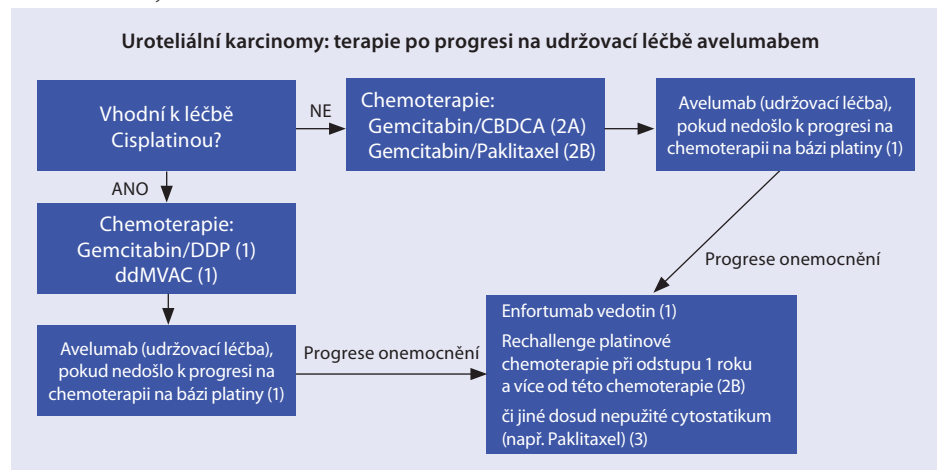
V rámci naší běžné klinické praxe prozatím není možné s ohledem na úhradovou vyhlášku dodržet všechna doporučení EAU. Modrá kniha České onkologické společnosti (2) v léč-

Obr. 1. Doporučení České onkologické společnosti v perioperační léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře



Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SÚKL. Stanovení exprese PD-L1 bylo v každé studii pro daný checkpoint inhibitor prováděno jinou diagnostickou metodou. Z toho vyplývá, že se liší i cut-off vysoké exprese PD-L1, což je nutné zvážit při indikaci konkrétního checkpoint inhibitoru. Léčba imunoterapií probíhá do ověřené progresie onemocnění (možnost pseudoprogrese).

Obr. 2. a 3. Doporučení České onkologické společnosti v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře



Žlutě jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

bě mUC močového měchýře doporučuje – viz obrázky 1–3.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63:234-241.
- www.linkos.cz.
- Non-muscle-invasive Bladder Cancer – DISEASE MANAGE-

MENT – Uroweb.

- Unda-Urzaiz M, Cozar-Olmos JM, Miñana-Lipez B, et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guérin in the treatment of bladder tumours in standard clinical

practice. *Actas Urol Esp.* 2018;42:238.

- Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist.* 2016;21:708.

6. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3353.

7. Powles T, Kocx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019;25:1706.

8. Galsky MD, Stensland K, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:825.

9. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwenda JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:2102.

10. Powles T, Parj HS, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218.

11. Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1547.

12. Powles T, CSözi T, Özgüroglu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemothe-

rapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931.

13. Powles T, Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1574.

14. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483.

15. Balar AV, Galsky MG, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389:67.

16. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl):4503.

17. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(4):338-348.

18. Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, et al. EV-301: Phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7_suppl):TPS497-TPS497.

19. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(5):919-931.

20. Loriot Y, Balar AV, Petrylak DV, et al. Editor TROPHY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI). *Annals of Oncology.* 2020;31(suppl. 4):S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325; September 19, 2020; Presented at ESMO Virtual Congress 2020.

21. Huddart RA, Hall E, Lewis R, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2020;77:260.

Chcete číst aktuální články časopisu **Urologie pro praxi** ON-LINE?

Řešením je **ELEKTRONICKÉ PŘEDPLATNÉ**

- na www.urologiepropraxi.cz **ČTĚTE IHNEDE** v podobě listovačky či ve formátu PDF
- **bez přihlášení/předplatného** jsou články přístupné až **po 1 roce**
- **4 čísla/rok – 480 Kč** (vč. tematických příloh)

Objednávejte v našem e-shopu →



www.solen.cz



Sexuální dysfunkce u lidí s HIV

MUDr. Ivo Procházka, CSc.

Sexuologický ústav VFN a 1. LF UK Praha

HIV infekce je dnes chronické onemocnění, které při včasné diagnóze a léčbě nemusí významně zhoršovat zdravotní stav. Účinná protivirová léčba podstatně snižuje i infekčnost lidí s HIV. Prodloužení a z kvalitnění jejich života ale přináší výskyt častějších komorbidit včetně sexuálních dysfunkcí. Přetrvávajícím problémem života s HIV je také stigma.

Klíčová slova: HIV infekce, sexuální dysfunkce, komorbidity, stigma.

Sexual dysfunctions among people living with HIV

HIV infection is currently a chronic disease that in case of early diagnosis and treatment should not significantly alter health state of people living with HIV. Effective antiretroviral treatment considerably decreases also infectiousness. Prolongation and improvement of their life results in more commorbidities including sexual dysfunctions. Persisting negative problem of life with HIV is also a widespread stigma.

Key words: HIV infection, sexual dysfunctions, commorbidities, stigma.

Úvod

Ke konci minulého století patřila HIV infekce k neléčitelným a fatálním onemocněním. Objev kombinované antiretrovirové léčby z ní učinil onemocnění chronické, které sice není nadále vyléčitelné, ale je léčitelné. Samo o sobě při včasné diagnóze a dodržení správné léčby již nemusí významně ovlivňovat zdravotní stav pacienta a předpokládanou délku jeho života.

Antiretrovirová léčba má příznivý efekt nejen na imunitu infikovaného jedince, ale snižuje i jeho infekčnost. Také proto se dnes obvykle zahajuje léčba krátce po zjištění diagnózy HIV infekce (1).

Přesto není život osob s HIV ani dnes jednoduchý, i když jejich hlavní problém nebývá přímo jejich zdravotní stav, ale spíše doprovodné stigma, sebestigma, sociální izolace a horší kvalita života. Proto je třeba zaměřit pozornost i na kvalitu jejich života včetně diagnostiky a léčby sexuálních dysfunkcí.

HIV infekce přímo i nepřímo může vést ke vzniku dalších zdravotních potíží a komorbidit. Ty jsou častější s tím, jak se zvyšuje narůstající věk nemocných. HIV pozitivní důchodci dnes nejsou výjimkou. U osob, kteří s HIV žijí již desítky let, se ke zdravotním potížím souvisejícím s běžným procesem stárnutí přidávají příznaky a choroby, které souvisejí s minulou, méně kvalitní léčbou, častějšími lékovými interakcemi a tím, že v minulosti léčba byla obvykle nasazována až po určitém zhoršení imunity. Mezi častější komorbidity osob s HIV ve srovnání s celkovou populací patří chronická onemocnění, jako ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes, plicní, nefrologická a jaterní onemocnění a výskyt většiny zhoubných nádorů, z psychických potíží pak častější deprese a úzkosti (2).

HIV infekce se častěji objevuje u lidí primárně sociálně stigmatizovaných, členů sexuálních menšin a uživatelů drog (včetně alkoholu a nikotinu). Lidé s HIV mají také častěji

jiné sexuálně přenosné choroby. S tím může souviset častější dyspareunie.

Pochopitelnou nejčastější psychickou reakcí na zjištění HIV infekce je šok, který následně ustupuje. Nezřídka ho doprovázejí pocity viny, obava, zda nedošlo k nákaze blízkých osob.

Vlastní sdělení

Obecně lze říci, že s výjimkou předčasné ejakulace jsou sexuální dysfunkce – ztráta sexuálního zájmu, dyspareunie, porucha erekce a obtížné dosahování orgasmu – častější u osob s HIV než u osob neinfikovaných. Přitom jim je obvykle věnována menší pozornost než u ostatních osob. Souvisí zejména s obavami lékařů i pacientů toto téma otevřít. Sexualita osob s HIV je více tabuizovaná, stále se objevuje téma rizika přenosu. Neléčené sexuální dysfunkce zvyšují riziko nepoužívání metod bezpečnějšího sexu. Při léčbě těchto poruch je vhodná spolupráce sexuologa s HIV specialistou (3).



MUDr. Ivo Procházka, CSc.
Sexuologický ústav VFN a 1. LF UK Praha
ivo.prochazka@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):151-153

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2023

I když mají sexuální dysfunkce zjevnou fyzickou příčinu, tak se mohou na jejich vzniku podílet nebo je zhoršovat i psychické, emoční a vztahové faktory.

Zřejmě nejčerstvější prevalenční studie sexuálních dysfunkcí byla provedena Scanavinem (4) na souboru 234 brazilských osob s HIV. Většina z nich (96%) měla nedetekovatelnou virovou nálož, jejich průměrný věk byl 50 let.

Výskyt erektilních dysfunkcí byl verifikován dotazníkem IIEF-15. U mužů majících sex s muži se vyskytovala ve 45%, u heterosexuálních mužů v 55%. Snížený sexuální zájem uvedlo 45% respondentů. Nejméně, jen 17% mužů, si stěžovalo na předčasnou ejakulaci.

U heterosexuálních mužů s poruchou erekce byly častěji přítomny snížené hladiny testosteronu a naopak vyšší hladiny prolaktinu. Nicméně četnost sexuálních dysfunkcí obecně byla vyšší u skupiny mužů majících sex s muži. Ženské sexuální dysfunkce pozitivně korelovaly s nižší hladinou estrogenů a vyšší hladinou FSH. Výskyt sexuálních dysfunkcí výrazně koreloval s výskytem deprese a úzkosti.

Snížení sexuálního zájmu

Jen u menší části osob dochází po zjištění HIV diagnózy k rozvoji psychického onemocnění – deprese a úzkostné poruchy (4). Na druhou stranu ty se mohou v důsledku složitější psychické situace rozvinout i po delší době. Mezi příznaky těchto onemocnění může patřit i snížení sexuálního zájmu. Pokud nedojde k obnovení sexuálního zájmu u mužů do roku od zjištění diagnózy a HIV infekce je nadále výrazně stigmatizující, je třeba myslet na přítomnost deprese. Tato porucha může být ještě potencionována vedlejšími účinky některých antidepresiv. Podobně může antidepresivní léčba zvyšovat riziko obtížného dosahování orgasmu.

Častěji lze pozorovat pokles libida u pozdě diagnostikovaných pacientů, kde souvisí především s horším tělesným zdravím a imunitou.

HIV infekce také může snižovat sérovou hladinu androgenů. Příčina není zcela jasná. Lze říci, že až čtvrtina mužů s HIV má nižší sérovou hladinu androgenů, zejména volného testosteronu. Ne vždy ji musí doprovázet sexuální dysfunkce. Častější je u těch mužů, kteří byli diagnostikováni v pokročilém stadiu HIV, u starších mužů a u osob s lipodystrofií (6).

Lidé s HIV, zejména pak muži, bývají častěji zastoupeni mezi uživateli drog. Úzus drog také může přispívat ke snížení sexuálního zájmu. Týká se to i relativně nového fenoménu – chemsexu (sexualizovaného užití drog). Pokud se chroničtí a pravidelní uživatelé chemsexu pokoušejí dosáhnout abstinence, tak to může mít za následek až rok či dva roky trvající poruchu sexuálního zájmu. Také proto bývají při regulaci chemsexu úspěšnější harm reduction programy než abstinence (7).

V minulosti se uvádělo častější snížení sexuálního zájmu u žen než u mužů, zejména s narůstajícím věkem. Je nepochybně častější u žen s HIV než u žen neinfikovaných. Na dysfunkci se mohou podílet častější vulvovaginální atrofie i bakteriální vaginózy. Při léčbě ženské dyspareunie a horší lubrikace se většinou využívají topické estrogeny krémy, může pomoci i běžný intaktní lubrikant. Důležité je ale nejprve vyloučit gynekologickou příčinu potíží. Vzhledem ke komplexnímu charakteru ženské sexuality bývá příčina nižšího zájmu i dyspareunie, často multifaktoriální. U obou pohlaví bylo referováno o častějším snížení sexuálního zájmu, pokud byli léčeni kombinací obsahující dolutegravir (8).

Kromě již zmíněné deprese mohou negativní roli při vzniku snížení libida hrát i faktory psychické, i když ne patologické, například negativní reakce na sdělení HIV pozitivivity a obava sexuálního partnera z přenosu HIV, chybění sexuálního partnera, změněné vnímání body image, subjektivní pocit choroby a ztráta sebevědomí.

Pravidelný a bezproblémový sexuální život koreluje s adherencí k léčbě, ale s ní koreluje i psychická pohoda.

Při léčbě sníženého sexuálního zájmu je vedle úpravy základních příčin klíčová i stabilizace jejich imunity.

Erektilní dysfunkce u mužů s HIV

Nejčastější sexuální poruchou, s níž se muži obracují na sexuologa, je erektilní dysfunkce. Její výskyt se v populaci mužů s HIV odhaduje nejčastěji na 30–50%. S přibývajícím věkem prevalence dysfunkce narůstá. Ve studii Fumazové a spol. (9) však měla více než polovina v 500členném souboru 40letých mužů s HIV bez výrazného zhoršení imunity snížené skóre

erektilního indexu (IIEF-5). Možným vysvětlením vysoké frekvence byla vedle objektivního dotazníkového měření také vyšší koincidence HCV infekce u členů souboru. Přesto se očekává, že vzhledem k šetrnější antiretrovirové léčbě se bude výskyt erektilních poruch ve stejné věkové kategorii do budoucna snižovat.

Vedle běžných příčin poruch erekce, jako jsou cévní endoteliální dysfunkce, se častěji podílejí i příčiny neurogení (HIV neuropatie, vedlejší účinky léků), endokrinologické (snížení hladiny androgenů). Mezi psychické příčiny patří nižší sebevědomí, obava z přenosu nákazy, obava z prozrazení HIV pozitivivity, obava z trestního stíhání, s níž se několik mužů v minulosti setkalo. K sexuálním dysfunkcím také mohlo přispět egodystonní prožívání sexuální orientace v mládí. Na vaskulogenních příčinách erektilní dysfunkce se mimo jiné významně podílí i nikotinismus, který je u HIV pozitivních mužů několikrát častější.

Někteří muži s HIV řeší riziko přenosu HIV na partnera a případně sexuálních dysfunkcí i dalšími způsoby, nejen používáním kondomu a bezpečnějšího sexu. Mezi ně patří tzv. serosorting, tedy sex, třeba i bez kondomu, ale výlučně s jiným rovněž HIV pozitivním partnerem. Další metodou je u mužů majících sex s muži positioning, příklon k receptivnímu sexu, který je méně infekční a zároveň nevyžaduje tak kvalitní erekci. V dnešní době je rozšířená metoda U = U, tedy že neměřitelná virová nálož umožňuje i nechráněné styky bez obav z přenosu HIV na partnera. Ne vždy ale jejich HIV negativní partneři mají v takovou, relativně novou metodu důvěru (10). Pokud nejde o monogamní pár, tak je při těchto metodách relativně vysoké riziko nákazy jinou sexuálně přenosnou nemocí.

Při léčbě HIV pozitivních mužů používáme obdobnou terapii jako u ostatních osob, tedy lékem první volby jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), tedy sildenafil, tadalafil, vardenafil a avanafil. Je třeba pacienta upozornit na možnost rizikové interakce nejen s nitráty, ale i nitrity, tedy amylnitrity a butylnitrity (popers), které jsou v komunitě mužů majících sex s muži a HIV pozitivních více rozšířené. Výjimkou není ani rekreační užití inhibitorů PDE-5, třeba při chemsexu či sex parties.

Může dojít i k interakcím inhibitorů PDE-5 a antiretrovirotik. Zejména při použití inhibi-

torů proteázy (dnes jde zejména o cobicistat, který je boosterem rozšířeného jednotabletového režimu Genvoya) může dojít ke vzestupu sérových hladin léků. Je tedy vhodnější nepřekračovat v tomto případě u sildenafilu dávku 50 mg. Naopak efavirenz a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy mohou hladinu inhibitorů PDE-5 snižovat. Při nejistotě lze doporučit ověření možných interakcí v tzv. Liverpoolské databázi HIV interakcí (Liverpool HIV Interactions (hiv-druginteractions.org)).

Setkáváme se i s HIV pozitivními muži, kteří preferují při léčbě erektilní dysfunkce užívání intrakavernózních injekcí vazodilativních

látek (prostaglandinů), často ale bez dostatečného vyšetření. Je tedy možné, že u nich slabý efekt tabletové léčby souvisí s nižší hladinou androgenů.

Lze konstatovat, že studií, které by se více věnovaly výskytu sexuálních dysfunkcí v této populační skupině, není mnoho. Přestože jejich význam s přibývajícím věkem života s HIV stoupá. Jednou z příčin může být marginalizace sexuality jako „seriózního tématu“ obecně, ale také menší ochota se na nich podílet u lidí s HIV, kteří je mohou vnímat jako stigmatizující, protože sexualita byla obvykle cestou, jak došlo k jejich nákaze (11).

Závěr

Antiretrovirová léčba výrazně zkvalitnila život i délku života osob žijících s HIV včetně života sexuálního.

S prodloužením života osob žijících s HIV ale přibývá komorbidit, včetně těch, které ovlivňují jejich sexualitu.

Stále přetrvává stigma a internalizované stigma (11), které jim brání ve zlepšení jejich psychického a sexuálního zdraví. Přitom sexualita v jejich životě často hraje významnou roli.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Jilich D, Kulířová V, a kol. Infekce HIV. Maxdorf Praha 2021. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. WHO 2016.
- Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et al. Self-reported sexual dysfunction in HIV-positive subjects: a cross-sectional study. *Infect Dis Trop Med.* 2015;1(2):E104.
- Scanavino MDT, Morí E, Vichr Nisida V, et al. Sexual Dysfunctions Among People Living With HIV With Long-Term Treatment With Antiretroviral Therapy. *Sex Med.* 2022;10:100542, <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2022.100542>.
- Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et al. Depression among Patients with HIV/AIDS: Research Development and Effective In-

- terventions (GAP research). *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(10):1772.
- Santi D, Spaggiari G, Vena W, et al. The Prevalence of Hypogonadism and the Effectiveness of Androgen Administration on Body Composition in HIV-Infected Men: A Meta-Analysis. *Cells.* 2021;10:2067. <https://doi.org/10.3390/cells10082067>.
- Tangerli MM, Godnyuk EA, Gatica-Bahamonde G, et al. Healthcare experiences and barriers for Men Who Have Sex with Men – MSM – who engage in chemsex. *Emerging Trends in Drugs, Addictions, and Health.* 2022;2:100043. <https://doi.org/10.1016/j.etdah.2022.100043>.
- Zakumumpa H, Kiguba R, Ndagije HB, et al. Patient experiences of sexual dysfunction after transition to dolutegravir-based HIV treatment in mid-Western Uganda: a qualitative study. *BMC Infectious Diseases.* 2022;22:692. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07673-z>.
- Fumaz CR, Ayestaran A, Perez-Alvarez N, et al. Clinical and Emotional Factors Related to Erectile Dysfunction in HIV-Infected Men. *Am. J. Men's Health.* 2017;11(3):647-653.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al.; and Partner Study Group: Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019;393:2428-2438.
- Anderson J, Fenton K. HIV related stigma: a dangerous roadblock. *BMJ.* 2022;12;379:o2989.

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, člancích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtýpější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →



~~COVID-19~~ ~~Covid-19~~
 covid-19

V době pandemie covidu-19 došlo k...

~~20tiletá pacientka~~
~~20-tiletá pacientka~~
~~20-letá pacientka~~
 20letá pacientka

Hemospermie – příznak, nebo onemocnění?

MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM^{1,2}, MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, MBA^{1,3}

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Urologie a andrologie Gennet, s. r. o., Praha

³Urologie a andrologie Iscare, s. r. o., Praha

Ačkoli je hemospermie ve většině případů benigním příznakem s autolimitujícím charakterem, vyvolává obavy nejen u pacientů samotných, ale i u jejich partnerek/-ů. Autoři předkládají přehled možných příčin s doporučenou diagnostikou a terapeutickými možnostmi.

Klíčová slova: hemospermie, hematospermie, diagnostika, léčba.

Haemospermia – a sign, or a disease?

Although haemospermia is in most cases a benign sign with autolimiting course, it causes concerns in not only patients themselves, but their partners as well. The authors present an overview of possible causes with recommended diagnostic workup and possible therapeutic measures.

Key words: haemospermia, haematospermia, diagnosis, therapy.

Úvod

Hemospermie či také hematospermie, tedy přítomnost krve v ejakulátu, je méně častým příznakem, pro který muži vyhledávají urologické vyšetření. Přesný výskyt s ohledem na charakter činnosti, při které se hemospermie projevuje, není znám – hemospermie tedy ze zřejmých důvodů často unikne pozornosti (1). Dle dostupných dat představuje hemospermie 1 % symptomů v urologických ambulancích (2), jiný zdroj dokonce uvádí výskyt pouze 1 : 5 000 urologických pacientů (3). Přítomnost erytrocytů v ejakulátu při jeho mikroskopickém vyšetření je popisována u 13,8 % neplodných mužů (4).

Ačkoli hemospermie často vyvolává u muže i jeho partnerky/-a obavy, je na rozdíl od hematurie ve většině případů **benigním příznakem s autolimitujícím charakterem**, jehož klinická závažnost se dá přirovnat např. k epistaxi.

Příčiny

Ejakulát z 60–70 % tvoří semenné vajíčky, z 20–30 % prostata a na samotné spermie

s epididymálním sekretem připadají nízké jednotky procent. Po formaci ejakulátu v prostatice uretre smíšením sekretů výše uvedených žláz (emise) dochází za fyziologických okolností za pomoci 10–15 koordinovaných rytmických stahů příčně pruhovaných svalů pánevního dna k jeho antegrádnímu transportu močovou trubicí (expulze) po její lubrikaci sekretem Cowperových bulbouretrálních a Littreových parauretrálních žláz (5). Zdrojem krve v ejakulátu, jejíž odstín od světle červené

po tmavě hnědou napovídá o čerstvosti proběhlého krvácení, může být prakticky kterákoli struktura podílející se na tvorbě či transportu ejakulátu.

Doporučené postupy Evropské urologické společnosti rozdělují možné příčiny hemospermie do osmi kategorií (Tab. 1).

Infekce jsou považovány za příčinu hemospermie u 15 % mužů mladších 40 let a u 10,3 % mužů starších 40 let (6), přičemž původcem mohou být nejen klasické uropatogeny

Tab. 1. Kategorie možných příčin hemospermie dle Evropské urologické společnosti (5)

Kategorie	Příčiny
Infekce	Uretritida, prostatitida, epididymitida , TBC, CMV, HIV, schistosomiáza, condylomata uretry a meatu, IMC
Vrozené příčiny	Cysty semenných váčků a ejakulátorických ductů
Obstrukce	Prostatolitiáza , divertikly/cysty semenných váčků, striktura, utrikulární cysta, BHP
Malignity	Karcinomy prostaty , moč. měchýře, semenných váčků, uretry, tumory varlat, nadvarlat, melanom
Trauma/iatrogenní	Poranění perinea, varlat, instrumentace, biopsie prostaty , AV pístěle
Cévní	Varixy prostaty, teleangiektázie, hemangiom, excesivní sex či masturbace
Systémové příčiny	Arteriální hypertenze , hemofilie, hemoragické diatézy, chronické jaterní selhání, hematoonkologické příčiny, amyloidóza
Idiopatická příčina	?

TBC – tuberkulóza; CMV – cytomegalovirus; HIV – human immunodeficiency virus; IMC – infekce močových cest; BHP – benigní hyperplazie prostaty; AV – arteriovenózní



MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM
Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Urologie a andrologie Gennet, s. r. o., Praha
jan.novak3@vfn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):154-156
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 12. 12. 2022

(*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* sp.) (4) či pohlavně přenosná agens (*Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*) (7), ale i viry (Cytomegalovirus, Zika) (8) a parazité (*Schistosoma haematobium*) (9). Až 40–55 % prostatovezikulitid je provázáno hemospermii (4). Podobně v případě urogenitální tuberkulózy se hemospermie vyskytuje u 26,3 % prostatitid a 7,1 % epididymitid (10).

Cysty prostaty a semenných váčků mohou být příčinou hemospermie buď tím, že působí obstrukci, nebo tím, že dojde k zakrvácení z jejich stěny. Vyskytuje-li se cysta ve střední čáře, nejspíše se jedná o utrikulární cystu, při laterální lokalizaci se může jednat o cystu ejakulatořního ductu, chámovodu či semenného váčku, případně o Mülleriánskou cystu vzniklou v rudimentu ductus paramesonephricus. Dojde-li k obstrukci některého z prostatických vývodů, vzniká retenční cysta či absces (1). Inspisací (zahuštěním) prostatického sekretu vznikají **prostatolity**, které mohou mechanicky způsobovat krvácení (11).

U mužů starších 40 let přicházejí v úvahu různé malignity (12). U 931 mužů vyšetřovaných pro hemospermii byla malignita zjištěna u 33 z nich, tedy ve 3,5 % případů, přičemž nejčastěji, v celkem 25 případech, se jednalo o **karcinom prostaty** (13).

Hemospermie je uváděna jako nejčastější komplikace **transrektální biopsie prostaty** vyskytující se v širokém rozmezí 5,1–89 % případů, přičemž se zdá, že v případě transperineální biopsie je její výskyt srovnatelný (14) – zde je jistě na místě adekvátně informovat pacienta již před samotným výkonem, a tím zabránit zbytečným návštěvám zdravotnického zařízení. Další možnou iatrogení příčinou, byť v našich končinách vzácnou, je brachyterapii prostaty, u níž je výskyt hemospermie udáván až v 26 % (7). Hemospermie může být důsledkem instrumentace dolních močových cest či traumat varlat a perinea včetně (auto)erotických manipulací.

Příčinou hemospermie, podobně jako u epistaxe či jiných krvácivých stavů, může být i **arteriální hypertenze**, která, pokud není včas diagnostikována, může mít pro své nositele všeobecně známé až fatální důsledky v podobě akutního koronárního syndromu či cévní mozkové příhody.

Navzdory dostupným diagnostickým metodám zůstává příčina hemospermie nejasná až v 81 % případů (6) – v takovém případě hovoříme o **idiopatické hemospermii**.

Diferenciální diagnóza

Diferenciálně diagnosticky připadá v úvahu uretroragie či hematurie, kdy dojde k sekundární kontaminaci ejakulátu krví. Dále za hemospermii může být mylně považováno gynekologické krvácení partnerky, krvácení z konečníku při análním styku či poranění vlastního genitálu při styku či masturbaci. Není-li zřejmé, zdali se skutečně jedná o hemospermii, může k přesnějšímu určení zdroje krvácení pomoci styk s kondomem. Extrémně vzácným, anekdoticky popsaným a hemospermii teoreticky imitujícím příznakem je melanospermie, kdy bylo pozorováno černé zbarvení ejakulátu způsobené melanomem hrdla močového měchýře (15).

Diagnostika

Anamnesticky zjišťujeme délku trvání příznaků, přítomnost bolesti a mikčních obtíží (včetně uretroragie a hematurie), ptáme se na sexuální praktiky včetně autoerotických, pátráme po možné iatrogení příčině či traumatu a z obecné anamnézy se dotazujeme na komorbidity a medikaci. Epidemiologicky může být přínosná informace o pobytu v endemických oblastech s výskytem schistozomiázy či o kontaktu s tuberkulózou (4).

Fyzikálně kromě standardního urologického vyšetření se zaměřením na zevní genitál, varlata, prostatu a semenné váčky nesmíme opomenout změřit krevní tlak (16).

Z laboratorních vyšetření s ohledem na předpokládanou možnou příčinu připadá v úvahu spermioigram k ověření přítomnosti erytrocytů v ejakulátu a vyšetření močového sedimentu k vyloučení hematurie. Při podezření na infekční příčinu kromě kultivace středního proudu moči a ejakulátu je možnost provést klasický čtyřzkumavkový test dle Mearesa a Stameyho, případně modifikovaný dvouzkumavkový test se srovnatelnou výtežností (17), oba primárně určené k diagnostice chronické prostatitidy. S ohledem na náročnost jak pro pacienta, tak i pro vyšetřujícího lékaře z důvodu nutnosti minutové masáže prostaty se však v plné podobě používají spíše

zřídka. Při anamnéze rizikového pohlavního styku provádíme výtěr uretry a odběr prvního ranního proudu moči na molekulárně biologické vyšetření se zaměřením na běžné pohlavně přenosné patogeny, případně pacienta odesíláme k podrobnějšímu vyšetření na venerologii k doplnění kompletního screeningu včetně sérologie HIV a syfilis.

Z krevních vyšetření, podobně jako u jiných krvácivých stavů, může být přínosné vyšetření koagulačních parametrů a krevního obrazu s diferenciálem, specificky u hemospermie stanovujeme urikemii (18) a jaterní testy a u mužů starších 40 let také PSA (12).

Vedle klasické ultrasonografie uropoetického traktu konvexní a lineární sondou nás o anatomii prostaty, semenných váčků a distální části chámovodů včetně ampuly a ejakulatořních ductů informuje transrektální vyšetření (TRUS) intrakavitální sondou s výtežností 45,3 % (11). Z pokročilejších zobrazovacích metod vedle cystoskopie, CT a především MRI malé pánve je popisován přínos vezikuloskopie semirigidním ureteroskopem (19), jejíž výtežnost je uváděna 74,5 %, v případě kombinace s TRUS až 87,7 % (11).

Terapie

Podobně jako u jiných onemocnění terapie v případě známé léčitelné příčiny by ideálně měla být kauzální, tedy terapie nově zjištěné arteriální hypertenze, změna antiagregační/antikoagulační terapie, antibiotická léčba při průkazu infekčního agens, léčba zjištěné malignity, transrektální či transuretrální evakuace prostatické cysty atd. (1)

Vzhledem k tomu, že i navzdory podrobnému vyšetření zůstává příčina hemospermie často nezjištěna, jsme odkázáni nejvýše na empirickou terapii. Byl sledován efekt empirického podávání estrogenů v kombinaci s kortikosteroidy, avšak bez jasného benefitu (4). Naopak v případě kombinace fluorochinolonů s nesteroidními antiflogistiky jistý benefit pozorován byl (20). Je-li předpokládaným zdrojem krvácení překrvení prostatické uretry, mají sami autoři dobré zkušenosti s venotoniky (např. Detralex) či s léky na snížení lomivosti a permeability kapilár (např. Ascorutin).

S ohledem na již zmíněný autolimitující charakter příznaku však často pacienta pouze uklidníme s tím, že krvácení s velkou pravdě-

podobností spontánně odezní bez jakékoli intervence (7).

Závěr

Ačkoli hemospermie vyvolává u mužů i jejich partnerek/-ů často obavy, je ve většině případů benigním příznakem s autolimitujícím charakterem. U mužů starších 40 let nebo

u těch s recidivující hemospermií kromě základní diagnostiky (odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, laboratorní testy a transabdominální ultrasonografie) je dle předpokládané možné příčiny vhodné využít i pokročilé či invazivní zobrazovací metody, jako transrektální ultrasonografie, MRI či endoskopie (cystoskopie a vezikuloskopie). V případě

přukazu léčitelné příčiny je doporučena kauzální léčba. Navzdory podrobné diagnostice zůstává příčina hemospermie u velké části pacientů nezjištěna a v takovém případě je možné zahájit empirickou léčbu nebo pouze pacienta uklidnit s tím, že krvácení s velkou pravděpodobností spontánně odezní.

Podpořeno MZ ČR - RVO-VFN 64165.

LITERATURA

1. Akhter W, Khan F, Chinegwundoh F. Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. *cejurol/2013*. 2013;65:79-82.
2. Polito M, Giannubilo W, d'Anzeo G, Muzzonigro G. Hematospermia: diagnosis and treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2006;78(2):82-85.
3. Leary FJ, Aguilo JJ. Clinical significance of hematospermia. *Mayo Clin Proc*. 1974;49(11):815-817.
4. Mathers MJ, Degener S, Sperling H, Roth S. Hematospermia – a Symptom With Many Possible Causes. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2017;114:186-191.
5. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. In Arnhem: EAU Guidelines Office; 2021.
6. Ng YH, Seeley JP, Smith G. Haematospermia as a presenting symptom: Outcomes of investigation in 300 men. *The Surgeon*. 2013;11(1):35-38.
7. Suh Y, Gandhi J, Joshi G, et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. *Transl Androl*

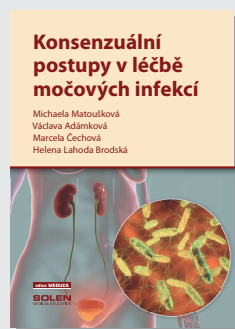
Urol. 2017;6(5):959-972.

8. Huits R, De Smet B, Ariën KK, et al. Zika virus in semen: a prospective cohort study of symptomatic travellers returning to Belgium. *Bull World Health Organ*. 2017;95(12):802-809.
9. Leocádio DE, Stein BS. Hematospermia: etiological and management considerations. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(1):77-83.
10. Kulchavenya E, Zhukova I, Kholtobin D, Kulchavenya E. Spectrum of urogenital tuberculosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19(5):880-883.
11. Hu JC, Chen CS. Transurethral seminal vesiculoscopy acts as a therapeutic investigation for intractable hemospermia: Step-by-step illustrations and single-surgeon experience. *Int J Urol*. 2018;25(6):589-595.
12. Han M, Brannigan RE, Antenor JAV, Roehl KA, Catalona WJ. Association of hemospermia with prostate cancer. *Journal of Urology*. 2004;172(6 Part 1):2189-2192.
13. Ahmad I, Krishna NS. Hemospermia. *Journal of Urology*. 2007;177(5):1613-1618.
14. Udeh E. Transperineal versus transrectal prostate biopsy:

Our findings in a tertiary health institution. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2015;18(1):5.

15. Smith GW, Griffith DP, Pranke DW. Melanospermia: An Unusual Presentation of Malignant Melanoma. *Journal of Urology*. 1973;110(3):314-316.
16. Close CF, Yeo WW, Ramsay LE. The association between haemospermia and severe hypertension. *Postgraduate Medical Journal*. 1991;67(784):157-158.
17. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006;176(1):119-124.
18. Kurkar A, Elderwy AA, Awad SM, et al. Hyperuricemia: A Possible Cause of Hemospermia. *Urology*. 2014;84(3):609-612.
19. Chen R, Wang L, Sheng X, et al. Transurethral seminal vesiculoscopy for recurrent hemospermia: experience from 419 cases. *Asian J Androl*. 2018;20(5):438.
20. Zargooshi J, Nourizad S, Vaziri S, et al. Hemospermia: long-term outcome in 165 patients. *Int J Impot Res*. 2014;26(3):83-86.

Z NAŠEHO E-SHOPU



Matoušková a kol.

KONSENZUÁLNÍ POSTUPY V LÉČBĚ MOČOVÝCH INFEKČÍ

Předložená doporučení nabízí všem, kdo se infekcemi močových cest zabývají, recentní přehled znalostí k roku 2022 o pohledu na diagnostiku a léčbu dospělých, včetně specifických skupin pacientek, které jsou gravidní nebo kojící. Nedílnou součástí publikace je pohled nejen klinický, ale zdůrazňujeme i začlenění nezbytného využití laboratorních a zobrazovacích metod. Respektování pravidel antimikrobiální strategie léčby příznivě ovlivní nejen odpověď nemocného na léčbu, současně sníží stav rezistence vůči antimikrobiálním přípravkům v rámci populace. Racionální antimikrobiální léčba se znalostí lokálního stavu rezistence a alergického terénu pacienta umožňuje kvalitní a bezproblémové zvládnutí onemocnění bez opakovaných relapsů a přechodu do chronických fází onemocnění.

Publikace je určena pro léčbu nemocných dospělého věku, včetně mladistvých či křehkých seniorů, pacientů s chronickými onemocněními, kde je třeba na podkladě znalostí laboratorních metod redukovat dávkování antimikrobiální přípravků.

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, www.solen.cz
120 stran, ISBN 978-80-7471-418-4, vydáno 2022

AKTUÁLNÍ NABÍDKA
E-SHOPU



Mužský hypogonadismus – přehled dle EAU guidelines

MUDr. Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o., Ostrava

Autor v článku podává informaci o diagnostice mužského hypogonadismu a léčbě testosteronem, včetně nejnovějších doporučení k léčbě a sledování pacientů podle Evropské urologické společnosti (EAU).

Klíčová slova: hypogonadismus, testosteron, androgeny.

Male hypogonadism – summary according to EAU guidelines

The author provides information about the diagnostics of male hypogonadism and testosterone replacement therapy – including the latest recommendations for the patients treatment and monitoring according to the European Association of Urology (EAU).

Key words: hypogonadism, testosterone, androgens.

ÚVOD

Androgeny hrají klíčovou roli ve vývoji a udržování mužských reprodukčních a sexuálních funkcí, složení těla, erytropoézy, zdraví svalů a kostí a kognitivních funkcí. Nízké hladiny cirkulujících androgenů in utero mohou způsobit poruchy mužského pohlavního vývoje, což vede k vrozeným abnormalitám mužského reprodukčního traktu, jako je testikulární dysfunkce, testikulární maldescensus a hypospadié. Později v životě to může mít za následek sníženou mužskou plodnost, sexuální dysfunkci, snížený růst svalů a mineralizaci kostí, poruchy metabolismu tuků a kognitivní dysfunkci a může přispět k rozvoji nádorů varlat. Hladiny testosteronu mírně klesají jako proces stárnutí; rizikové faktory pro rozvoj hypogonadismu v dospělosti jsou: obezita, chronická onemocnění a celkově špatný zdravotní stav. Léčba testosteronem může být přínosná u symptomatických hypogonadálních pacientů (1).

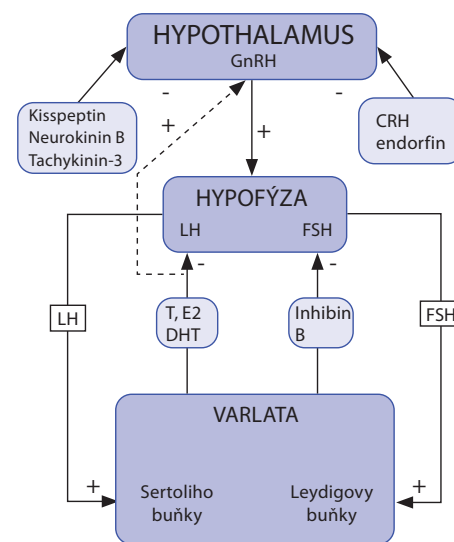
EPIDEMIOLOGIE

Prevalence hypogonadismu se zvyšuje s věkem. K mírnému poklesu hladiny androgenů dochází i u zdravých mužů. U mužů ve věku 40–79 let se výskyt symptomatického hypogonadismu pohybuje mezi 2,1–5,7%. Existuje vysoká prevalence hypogonadismu v rámci specifických populací, včetně pacientů s diabetem typu 2 (DMT2), metabolickým syndromem (MetS), obezitou, kardiovaskulárními chorobami (CVD), chronickou obstrukční plicní nemocí, onemocněním ledvin a rakovinou. Nízké hladiny testosteronu jsou běžné u mužů s DMT2 a u pacientů s DMT2 byla zároveň hlášena vysoká prevalence hypogonadismu (42%) (1).

ETIOLOGIE

Hypogonadismus je důsledkem narušení jedné nebo několika úrovní osy hypotalamus-hypofýza-gonáda (Obr. 1), zvláštní variantou je porucha na úrovni androgenního receptoru v cílových tkáních (1, 3).

Obr. 1. Hypotalamo-hypofyzární-gonadální osa (1)



GnRH = gonadotropiny uvolňující hormon; LH = luteinizační hormon; FSH = folikulostimulační hormon; T = testosteron; E2 = 17-β-estradiol; DHT = dehydroepiandrosteron; CRH = kortikotropiny uvolňující hormon



MUDr. Aleš Horák
ANDROPHARM medical, s. r. o., Ostrava
andropharm@seznam.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):157-164

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2023

KLASIFIKACE HYPOGONADISMU

Klasifikace hypogonadismu podle úrovně poruchy hypotalamo-hypofyzární-gonadální osy:

- Primární hypogonadismus; hypergonadotropní hypogonadismus (gonády) (Tab. 1)
- Sekundární hypogonadismus; hypogonadotropní hypogonadismus (hypotalamus, hypofýza) (Tab. 2)
- Androgenní necitlivost/rezistence (androgenní cílové orgány) (Tab. 3)
- Subklinický nebo kompenzovaný hypogonadismus – normální hladiny testosteronu při zvýšené hladině gonadotropinů (gonády) (1, 7)

Tab. 1. Primární hypogonadismus (1)

PRIMÁRNÍ HYPOGONADISMUS (HYPERGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS)	
Vrozené nebo vývojové poruchy	
Běžné příčiny	Méně časté příčiny
<ul style="list-style-type: none"> ■ Klinefelterův syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vzácné chromozomální abnormality ■ XX mužský syndrom ■ 47 XYY syndrom ■ 48 XXYY syndrom ■ Trizomie 21 (Downův syndrom) ■ Noonanův syndrom ■ Autozomální translokace ■ Defekt biosyntézy testosteronu ■ Kongenitální adrenální hyperplazie (tumory ze zbytků nadledvin ve varleti) ■ Poruchy sexuálního vývoje (gonadální dysgeneze) ■ Mutace LHR genu ■ Myotonická dystrofie (včetně typu I a II) ■ Neřešený kryptorchismus (včetně mutací INSL3 a LGR8) ■ Bilaterální kongenitální anorchie ■ Srpkovitá anémie ■ Adreno-leukodystrofie
Získané poruchy	
Léky navozené	Lokalizované problémy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chemoterapeutika ■ Alkylační látky ■ Metotrexát ■ Inhibitory syntézy testosteronu ■ Ketokonazol ■ Aminoglutetimid ■ Mitotan ■ Metyrapon 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bilaterální chirurgická kastrace nebo trauma ■ Ozáření varlat ■ Orchitida (včetně parotitické orchitidy) ■ Autoimunitní selhání varlat ■ Torze varlat ■ Alkohol/cirhóza jater ■ Toxiny z životního prostředí ■ Covid-19
Systémová onemocnění/stavy s ovlivněním hypotalamu/hypofýzy	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chronické systémové choroby ■ Chronická orgánová selhání ■ Zvýšená hladina glukokortikoidů (Cushingův syndrom) ■ Věk ■ HIV 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Malignity: <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymfomy ■ Testikulární nádory ■ Míšní traumata ■ Vaskulitida ■ Infiltrativní onemocnění (amyloidóza; leukemie)

Tab. 2. Sekundární hypogonadismus (1)

SEKUNDÁRNÍ HYPOGONADISMUS (HYPOGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS)	
Kongenitální nebo vývojové poruchy	
Běžné příčiny	Méně časté příčiny
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemochromatóza 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kombinovaný deficit hormonů hypofýzy ■ Idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus ■ Izolovaný hypogonadotropní hypogonadismus (IHH): <ul style="list-style-type: none"> ■ Normosmický IHH ■ Kallmannův syndrom ■ Izolovaná mutace LH β genu ■ Prader-Williho syndrom
Získané poruchy	
Léky indukované	Lokalizované problémy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Estrogeny ■ Testosteron nebo anabolické steroidy ■ Progesteron (včetně cyproteron acetátu) ■ Léky indukující hyperprolaktinémii ■ Opiáty ■ GnRH agonisté a antagonisté ■ Glukokortikoidy 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poranění mozku ■ Nádory hypofýzy (mikro/makro-adenomy) ■ Nádory hypotalamu ■ Onemocnění stopky hypofýzy ■ Iatrogenní poškození hypofýzy <ul style="list-style-type: none"> ■ Chirurgická hypofyzektomie ■ Ozáření hypofýzy nebo lebky



Optimální start substituční terapie pro muže s nedostatkem testosteronu¹



¹Na základě nejnovějšího doporučení
EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2023

- Transdermální podání - 60 dávek pomocí pumpičky
- Jednoduché použití pro pacienty, denní aplikace
- Individuální dávkování
- Částečně hrazeno ze zdravotního pojištění

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název a složení: Androgel 16,2 mg/g gel, jeden gram gelu obsahuje testosteron 16,2 mg. Jedno stlačení pumpy poskytuje 1,25 g gelu obsahujícího testosteron 20,25 mg. Vícedávkový obal s dávkovací pumpou, který obsahuje 88 g gelu a dodává minimálně 60 dávek. **Indikace:** Přípravek ANDROGEL je indikován u dospělých jako substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu, pokud byl deficit testosteronu potvrzen klinickými příznaky a biochemickými vyšetřeními. **Dávkování a způsob užívání:** Transdermální podání. Doporučená dávka je množství gelu vydané dvěma stlačeními pumpy (tj. 40,5 mg testosteronu) aplikované jednou denně přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno. Denní dávku musí lékař upravovat v závislosti na klinických nebo laboratorních výsledcích jednotlivého pacienta. Nesmí přesáhnout čtyři stlačení pumpy neboli 81 mg testosteronu denně. Úprava dávkování se má provádět zvýšením dávky o množství gelu vydané jedním stlačeními pumpy. Dávka musí být titrována podle hladin testosteronu v krvi ráno před podáním dávky. Ustálené hladiny testosteronu v plazmě jsou dosaženy obvykle druhý den léčby tímto léčivým přípravkem. Aby mohla být vyhodnocena potřeba úpravy dávkování testosteronu, musí být od okamžiku dosažení ustáleného stavu měřeny hladiny testosteronu v séru ráno před aplikací přípravku. Hladiny testosteronu v krvi mají být pravidelně hodnoceny. Pokud hladiny testosteronu přesáhnou požadovanou úroveň, může být dávkování sníženo. Pokud jsou hladiny nízké, může být dávkování postupně zvýšeno na 81 mg testosteronu (gel vydaný čtyřmi stlačeními pumpy) denně. **Kontraindikace:** Tento léčivý přípravek je kontraindikován při: známé nebo suspektní rakovině prostaty nebo prsu, známé hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Perorální antikoagulační, ACTH, kortikoidy, antidiabetika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u tohoto přípravku při doporučeném dávkování byly psychiatrické poruchy a kožní reakce v místě aplikace. **Zvláštní upozornění:** Podávat pouze při projevech hypogonadismu. Nutno sledovat prostatu, hladin kalcia v séru, hladin glukózy a hodnot HbA1c, prsní žlázy, hemoglobin, hematokrit, jaterní funkce a lipidový profil. Opatrnosti je potřeba u pacientů s ICHS, hypertenzí, epilepsií, migrénou, trombofilií nebo s rizikovými faktory pro venózní tromboembolismus; přípravek může vyvolat pozitivní antidopingový test. Nutno dodržovat opatření pro prevenci možného přenosu přípravku na jinou osobu. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. www.sukl.cz/nahlasis-nezadouci-ucinek. **Zvláštní požadavky pro uchování:** Nevyžadují se. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Besins Healthcare S.A., Rue Washington 80, 1050 Ixelles, Belgie. **Registrační číslo:** 56/146/16-C. **Datum revize textu:** 31. 03. 2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přečtěte si, prosím, úplný Souhrn údajů o přípravku.

Reference: www.Sexual and Reproductive Health - INTRODUCTION - Uroweb
A. Salonia, C. Bettocchi, P. Capogrosso, J. Carvalho, G. Corona, G. Hatzichristodoulou, T.H. Jones,
A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (Vice-chair), E.C. Serefolgu, P. Verze.



Tab. 2. Sekundární hypogonadismus (1) – pokračování

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zánětlivá nebo infekční onemocnění <ul style="list-style-type: none"> ■ Lymfocytární hypofyzitida ■ Infekce hypofýzy ■ Granulomatózní léze ■ Sarkoidóza ■ Wegenerova granulomatóza ■ Jiné granulomatózy ■ Encefalitidy ■ Langerhansova histiocytóza ■ Hyperprolaktinemie jako důsledek lokalizovaných problémů (hypotalamu-hypofýzy)
Systémová onemocnění/stavy ovlivňující hypotalamus/hypofýzu	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chronická systémová onemocnění <ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes mellitus 2. typu/metabolický syndrom/metabolická onemocnění ■ HIV infekce ■ Chronická organová selhání ■ Chronická zánětlivá artritida ■ Zvýšení hladiny glukokortikoidů (Cushingův syndrom) ■ Poruchy příjmu potravy ■ Vytrvalostní cvičení ■ Akutní závažné onemocnění ■ Věk 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Míšní traumata ■ Nadměrný přísun železa související s transfuzí (β-talasemie)

Tab. 3. Androgenní rezistence (1)

ANDROGENNÍ REZISTENCE/SNÍŽENÁ BIOLOGICKÁ AKTIVITA TESTOSTERONU	
Vrozené nebo vývojové poruchy	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Deficit aromatázy ■ Kennedyho choroba (spinální a bulbární svalová atrofie) a další varianty dle počtu opakování polyglutaminových řetězců genu androgenního receptoru ■ Částečná nebo úplná androgenní necitlivost ■ Deficit 5α-reduktázy typu II (5αR) 	
Získané poruchy	
Léky indukované	Lokalizované problémy
<ul style="list-style-type: none"> ■ Léky indukovaná blokáda androgenního receptoru: <ul style="list-style-type: none"> <i>Steroidní antiandrogeny</i> ■ Cyproteron acetát ■ Spironolakton <i>Nesteroidní antiandrogeny</i> ■ Flutamid ■ Bicalutamid ■ Nilutamid ■ Léky indukovaná blokáda 5α-reduktázy: <ul style="list-style-type: none"> ■ Finasterid ■ Dutasterid ■ Léky indukovaná blokáda estrogenního receptoru: <ul style="list-style-type: none"> ■ Klomifen ■ Tamoxifen ■ Raloxifen ■ Léky indukovaná blokáda aromatázy: <ul style="list-style-type: none"> ■ Letrozol ■ Anastrozol ■ Exemestan ■ Zvýšení SHBG 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Celiakie

Klasifikace hypogonadismu podle etiologie

- **Organický** – genetické vady, nádory, záněty, trauma atd. na různé úrovni hypotalamo-hypofyzární-gonadální osy.
- **Funkční** – diagnóza je založena na vyloučení klasické (organické) etiologie. Hlavními příčinami funkčního hypogonadismu jsou obezita, komorbidity a stárnutí, přičemž první dva případy představují většinu případů (1).

Hypogonadismus s pozdním nástupem (Late-onset Hypogonadism, LOH) je klinický stav u stárnoucích mužů, který podle definice musí zahrnovat jak přetrvávající specifické symptomy, tak biochemické důkazy nedostatku testosteronu. Hypogonadismus s pozdním nástupem je často diagnostikován v nepřítomnosti identifikovatelné klasické příčiny hypogonadismu, výskyt narůstá s věkem, obvykle se vyskytuje, ale ne vylučně, u mužů ve věku > 40 let (1, 7, 8).

KLINICKÉ PROJEVY HYPOGONADISMU

(Tab. 4, 5)

Tab. 4. *Klinické projevy prepubertálního hypogonadismu (2)*

Klinické projevy prepubertálního hypogonadismu
Opožděná puberta
Malá varlata
Kryptorchismus
Gynekomastie
Vysoko posazený hlas
Neuzavřené epifýzy
Lineární růst v dospělosti
Eunuchoidní habitus
Řídké ochlupení těla, tváře
Infertilita
Nízká kostní denzita
Sarkopenie
Snížená sexuální chuť/aktivita

Tab. 5. *Klinické projevy hypogonadismu (2)*

Klinické projevy hypogonadismu
Snížený objem varlat
Mužský faktor infertility
Snížené tělesné ochlupení
Gynekomastie
Pokles svalové hmoty a svalové síly
Viscerální obezita
Metabolický syndrom
Inzulínová rezistence a diabetes mellitus II. typu
Pokles kostní minerální denzity (osteoporóza) s nízkooenergetickými frakturami
Lehká anémie
Sexuální příznaky
Snížená sexuální chuť/aktivita
Erektivní dysfunkce
Pokles nebo vymizení nočních erekcí
Kognitivní a psychovegetativní symptomy
Návaly
Změny nálady, únava a vznětlivost
Poruchy spánku
Deprese
Pokles kognitivních funkcí

DIAGNOSTIKA HYPOGONADISMU (Tab. 6)

Diagnóza hypogonadismu (včetně LOH) by měla být založena na specifických známkách a příznacích nedostatku androgenu spolu s konzistentně nízkými hladinami testosteronu v séru. Sexuální příznaky jsou nejspecifičtější příznaky spojené s LOH. Funkční hypogonadismus je důsledkem komorbidit/souběžných léků, které mohou v dospělosti zhoršit produkci testosteronu. Diagnóza funkčního hypogonadismu je diagnózou po vyloučení organických příčin hypogonadismu.

Screening LOH má význam pouze u symptomatických mužů. Strukturované rozhovory a dotazníky, pro svou nízkou specificitu, nejsou vhodné pro systematický screening LOH (1).

Tab. 6. *Doporučení pro diagnostiku hypogonadismu (1)*

DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU HYPOGONADISMU
Stanovení indexu tělesné hmotnosti (BMI) a měření obvodu pasu. Měření velikosti varlat a penisu, poměr horního segmentu a dolního segmentu (n.v. > 0,92) a poměr rozpětí paží k výšce (n.v. < 1,0), digitální rektální vyšetření (DRE).
Zkontrolujte souběžné nemoci, léky a látky, které mohou interferovat s produkcí/účinkem testosteronu.
Celkový testosteron musí být měřen ráno (07:00 a 11:00 hodin) a nalačno se spolehlivým laboratorním testem.
Opakujte vyšetření hladiny celkového testosteronu nejméně při dvou různých příležitostech při hodnotě < 12 nmol/l a před zahájením léčby testosteronem.
Celkový testosteron 12 nmol/l (3,5 ng/ml) představuje spolehlivou prahovou hodnotu pro diagnostiku hypogonadismu s pozdním nástupem (LOH).
Provést výpočet globulinu vázajícího pohlavní hormony a volného testosteronu, pokud je indikován.
Vypočtený volný testosteron < 225 pmol/l (hodnota získaná metodou rovnovážné dialýzy) je navržen jako možná mezní hodnota pro diagnostiku LOH.
Analyzujte sérové hladiny luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) k rozlišení mezi primárním a sekundárním hypogonadismem.
Zvážit vyšetření hladiny prolaktinu (PRL), pokud je přítomna nízká sexuální touha (nebo jiné sugestivní příznaky) a pokud je testosteron pod nebo při dolní hranici normy.
Proveďte vyšetření hypofýzy magnetickou rezonancí (NMR) u sekundárního hypogonadismu, se zvýšeným PRL nebo specifickými příznaky tkáně hypofýzy a/nebo přítomností jiných deficitů hormonů předního laloku hypofýzy.
Proveďte NMR hypofýzy u sekundárního těžkého hypogonadismu (celkový testosteron < 6 nmol/l).

LÉČBA HYPOGONADISMU

Před zahájením léčby testosteronem je nezbytná identifikace a léčba příčin hypogonadismu, pokud je to možné, úprava životosprávy a eventuální dietní opatření. Indikace pro léčbu testosteronem jsou uvedené v tabulce 7 a očekávané benefity léčby v tabulce 8. Zároveň musí být vyloučeny kontraindikace léčby testosteronem (Tab. 9) (1, 5, 6, 11).

Tab. 7. *Indikace pro léčbu testosteronem (2)*

Hlavní indikace substituční terapie testosteronem
Opožděná puberta (konstituční nebo kongenitální formy (HH, Kallmannův syndrom).
Klinefelterův syndrom s hypogonadismem.
Sexuální dysfunkce s nízkou hladinou testosteronu, bez odpovědi na inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5I).
Pokles kostní hmoty u hypogonadismu.
Dospělí muži s nízkým testosteronem a s trvalými a mnohočetnými znaky a symptomy hypogonadismu vedoucí k neúspěšné léčbě obezity a přidružených onemocnění.
Hypopituitarismus.

Tab. 8. Benefity léčby testosteronem (1)

OČEKÁVANÉ BENEFITY LÉČBY TESTOSTERONEM
Léčba testosteronem může zlepšit mírnější formy ED a libido u hypogonadálních mužů.
Léčba testosteronem může zlepšit další sexuální příznaky, včetně frekvence pohlavního styku, orgasmu a celkové spokojenosti.
Léčba testosteronem může podobně zvýšit svalovou hmotu, snížit tukovou hmotu a zlepšit inzulínovou rezistenci.
Léčba testosteronem může zlepšit váhu, obvod pasu a lipidový profil, ale nálezy nejsou jednoznačné.
Léčba testosteronem může zlepšit mírné depresivní příznaky u hypogonadálních mužů.
Léčba testosteronem může zlepšit minerální denzitu kostí, ale chybí informace týkající se rizika zlomenin.

Tab. 9. Kontraindikace léčby testosteronem (1)

Absolutní kontraindikace	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom prostaty (PCa) ■ Karcinom prsu u muže ■ Muži s aktivní touhou mít děti ■ Hematokrit > 54% ■ Nekontrolované nebo špatně kontrolované městnavé srdeční selhání
Relativní kontraindikace	<ul style="list-style-type: none"> ■ IPSS skóre > 19 ■ Výchozí hematokrit 48–50% ■ Rodinná anamnéza žilního tromboembolismu

PŘÍPRAVKY PRO LÉČBU HYPOGONADISMU

Základem léčby hypogonadismu jsou přípravky obsahující testosteron nebo jeho deriváty dostupné v různých lékových formách (Tab. 10). Přípravky s nejlepším bezpečnostním profilem jsou testosteronové gely a dlouhodobě působící injekční testosteron undekanoát. Léčba gonadotropiny může být použita k obnovení plodnosti u mužů se sekundárním hypogonadismem (Tab. 11) (1).

Tab. 10. Přípravky obsahující testosteron

TESTOSTERONOVÉ PŘÍPRAVKY						
Typ přípravku	Chemické složení	T _{1/2}	Dávkování	Výhody	Nevýhody	
PERORÁLNÍ						
Testosteron undekanoát	17- α -hydroxyester	4 h	120–240 mg 2–3x denně	<ul style="list-style-type: none"> ■ nízké riziko poškození jater ■ perorální užití ■ modifikovatelné dávkování 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nepředvídatelná absorpce v závislosti na obsahu tuku v potravě ■ musí se užívat s jídlem 	
Mesterolol	v ČR nedostupné					
PARENTERÁLNÍ						
Testosteron enantát	v ČR nedostupné					
Testosteron cypionát	v ČR nedostupné					
Testosteron propionát	v ČR nedostupné					
Směs esterů testosteron propionát (30 mg), fenypropionát (60 mg), isokaproát (60 mg), dekanoát (100 mg)	4-androsten-3-on-17 beta-hydroxyandrost-4-en-3-on	4–5 dní	250 mg každé 3 týdny	<ul style="list-style-type: none"> ■ nízké náklady ■ krátkodobě působící přípravek umožňující vysazení léku v případě nežádoucích účinků 	<ul style="list-style-type: none"> ■ kolísání cirkulující hladiny testosteronu ■ nutnost časté aplikace ■ relativní riziko polycytemie 	
Testosteron undekanoát v ricinovém oleji	17- α -hydroxyl-ester	34 dní	1 000 mg každých 10–14 týdnů *750 mg každých 10 týdnů	<ul style="list-style-type: none"> ■ ustálený stav hladiny testosteronu bez kolísání ■ dlouhotrvající ■ méně časté podávání 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bolest v místě vpichu ■ dlouhodobě působící přípravek neumožňuje rychlé vysazení léku v případě nežádoucích účinků 	
Chirurgické implantáty	v ČR nedostupné					
TRANSDERMÁLNÍ						
Testosteronové náplasti	v ČR nedostupné					
Testosteronový gel 1–2%	nativní testosteron	6 h	50–100 mg/den	<ul style="list-style-type: none"> ■ hladina testosteronu v ustáleném stavu bez kolísání 	<ul style="list-style-type: none"> ■ možnost přenosu během intimního kontaktu ■ denní podání 	
Testosteron do podpaží (roztok testosteronu 2%)	v ČR nedostupné					
Dihydrates-testosteronový gel 2,5%	v ČR nedostupné					
TRANSMUKÓZNÍ						
Testosteronový bukální systém	v ČR nedostupné					
Testosteron nazální	v ČR nedostupné					

Tab. 11. Gonadotropiny (1)

Původ účinné látky	Chemická struktura	T _{1/2}	Standardní dávkování	Výhody	Nevýhody
GONADOTROPINY					
Lidský choriový gonadotropin (HCG)					
Extraktivní	HCG čištěné z moči těhotných žen	neznámo	1 000–2 000 IU 3x týdně	nízké náklady	více týdenních podání
Rekombinantní	lidský rekombinantní HCG	neznámo	žádná data u mužů	neznámo	
Luteotropní hormon (LH)					
Rekombinantní	FSH čištěný z moči těhotných žen	neznámo	žádná data u mužů	neznámo	
Follicle-stimulating hormone (FSH)					
Extraktivní	FSH čištěný z moči těhotných žen	neznámo	75–150 IU 3x týdně	nízké náklady	více týdenních podání
Rekombinantní	kidský rekombinantní FSH	neznámo	75–150 IU 3x týdně		více týdenních podání

FOLLOW-UP PŘI LÉČBĚ TESTOSTERONEM (Tab. 12)

Tab. 12. Doporučení pro follow-up (1, 4)

DOPORUČENÍ PRO FOLLOW-UP
Zhodnocení symptomů, změření obvodu v pase, krevního tlaku na začátku léčby, 3, 6 a 12 měsíců po zahájení léčby testosteronem, následně jednou ročně.
Vyšetření plazmatických hladin testosteronu a hematokritu na začátku léčby, 3, 6 a 12 měsíců po zahájení léčby, následně jednou ročně. V případě hodnoty hematokritu nad 0,54% je nutné snížit dávku testosteronu, změna intramuskulárního podání preparátů na topickou formu, nebo provést venepunkci. V případě přetrvávání zvýšené hodnoty hematokritu přerušit podávání testosteronu a pokračovat s nižšími dávkami až po jeho normalizaci. Hladinu testosteronu optimálně udržovat ve střední fyziologické rozmezí pro daný věk.
Vyšetření lipidového a glykemického profilu na začátku léčby, 6 a 12 měsíců po zahájení léčby testosteronem, následně jednou ročně.
Zhodnocení stavu prostaty prostřednictvím digitálního rektálního vyšetření a odběr PSA 3, 6 a 12 měsíců po zahájení léčby testosteronem, následně jednou ročně.
U pacientů se závažným hypogonadismem a rizikem nízkenergetických zlomenin provést vyšetření kostí duální energetickou rentgenovou absorpční metrou (DEXA) na začátku a 18–24 měsíců po zahájení léčby testosteronem.

RIZIKA LÉČBY TESTOSTERONEM**Karcinom prostaty**

Léčba testosteronem je kontraindikována u mužů s aktivním karcinomem prostaty. Tato léčba nezvyšuje riziko rakoviny prostaty, ale k ověření tohoto tvrzení je zapotřebí dlouhodobých prospektivních studií. Léčba testosteronem je možná u pacientů s nízkým rizikem recidivy PCa (tj. předoperační 10 ng/ml; Gleasonovo skóre < 7, stadium cT1-2a) a léčba by měla být zahájena po nejméně 1 roce sledování s hladinou PSA < 0,01 ng/ml. Je nezbytné plně informovat symptomatické hypogonadální muže, kteří byli chirurgicky léčeni pro lokalizovaný karcinom prostaty (PCa) a kteří jsou v současné době bez průkazu aktivního onemocnění a vyžadujících léčbu testosteronem, o přínosech této léčby, ale také i o nedostatku dostatečných údajů o bezpečnosti dlouhodobého sledování (1, 10, 11).

Karcinom prsu

Léčba testosteronem je kontraindikována u mužů s aktivním karcinomem prsu. Údaje o bezpečnosti použití terapie testosteronem u mužů léčených pro rakovinu prsu nejsou známy (1).

Kardiovaskulární onemocnění a tromboembolismus

Neexistují žádné podstatné důkazy o tom, že léčba testosteronem, pokud je dosaženo normálních hladin, vede k rozvoji závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Před zahájením léčby testosteronem je nutné zhodnotit kardiovaskulární rizikové faktory. Léčba mužů s hypogonadismem a již existujícím kardiovaskulárním onemocněním, žilní tromboembolií nebo chronickým srdečním selháním, kteří vyžadují léčbu testosteronem, musí být vedena s opatrností, pečlivým klinickým sledováním a pravidelným měřením hematokritu (nepřesahujícího 54%) a hladin testosteronu (Tab. 12). Před zahájením léčby testosteronem je nutné vyloučit rodinnou anamnézu žilní tromboembolie (1, 12, 13, 14, 15).

Spánková apnoe

Neexistuje žádný důkaz o vztahu mezi léčbou testosteronem a mírnou, středně těžkou nebo těžkou spánkovou apnoe léčenou přístrojem pro kontinuální přetlak v dýchacích cestách (CPAP) (1, 16).

ZÁVĚR

Léčba testosteronem může výrazně zlepšit kvalitu života i metabolické parametry u mužů s konzistentně nízkými hladinami testosteronu a příznaky hypogonadismu. Před zahájením léčby je nezbytné identifikovat možné příčiny hypogonadismu a dle možnosti je upravit. Správně vedená léčba testosteronem je bezpečná, spojená s mimimem nežádoucích účinků. Před zahájením podávání testosteronu musí být provedeno důkladné vyšetření hypogonadického muže a výběr vhodné lékové formy testosteronu pro konkrétního pacienta.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Salonia A, Bettocchi C, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2022. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>.
2. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2019. Available from: <https://uroweb.org/eau-guidelines/discontinued-topics/male-hypogonadism>.
3. Nieschlag E, et al. Andrology: male reproductive health and dysfunction, 3rd edn. 2010, Heidelberg.
4. Zámečník L. Androgenní deficit u mužů a jeho léčba testosteronem v praxi. Urol. praxi. 2020;21(2):72-79.
5. Khera M, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016;13:1787.
6. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Kalinchenko S, Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. Aging Male. 2013;16(4):143-150.
7. Tajar A, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1810.
8. Wu FC, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med. 2010;363:123.
9. Corona G, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013;168:829.
10. Debruyne FM, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int. 2017;119: 216.
11. Kardoust Parizi M, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: a systematic literature review and meta-analysis. Urol Oncol. 2019;37:637.
12. Corona G, et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is new? J Investig Med. 2017;65:964.
13. Ayele HT, et al. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2021;199:123.
14. Glueck CJ, et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism. 2014;63:989.
15. Malkin CJ, et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart. 2010;96:1821.
16. Hoyos CM, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2012;167:531.



VYSÍLÁME **PODCASTY**

www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.



Osmidílná **série podcastů** o závratích z pohledu různých odborností pro vaše pacienty



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Léčba chronické bolesti

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum léčby bolesti, MedicineCare, s. r. o., Brno

Chronická bolest představuje závažný socio-ekonomický problém. Její léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Základ léčby chronické bolesti však tvoří farmakoterapie. Strategie farmakologické léčby vychází ze třístupňového žebříčku léčby bolesti. První stupeň tvoří neopioidní analgetika, v případě jejich neúčinnosti je ve druhém stupni kombinujeme se slabými a případně i silnými opioidy ve stupni třetím. V případě potřeby lze silnou opioidní medikaci postupně vysadit.

Klíčová slova: chronická bolest, neopioidní analgetika, slabé opioidy, silné opioidy.

Treatment of chronic pain

Chronic pain is a serious socioeconomic issue. Its treatment requires a multidisciplinary approach. However, pharmacotherapy is the mainstay of treatment of chronic pain. The strategy of pharmacological treatment is based on the three-step analgesic ladder. Step 1 consists of non-opioid analgesics; if ineffective, these can be combined with weak opioids in Step 2 and/or strong opioids in Step 3. If necessary, strong opioid medication can be gradually discontinued.

Key words: chronic pain, non-opioid analgesics, weak opioids, strong opioids.

Bolest je jedním z prvních vjemů, s nímž se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) i Mezinárodní organizace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definují bolest jako „nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či možným poškozením tkání nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován; bolest je vždy subjektivní“.

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Prevalence chronické bolesti v ekonomicky vyspělých státech se udává kolem 20%. Frekvence výskytu chronické bolesti v jednotlivých evropských zemích se liší jen mírně. Jedna z mála celoevropských studií, provedená v roce 2006 v 15 evropských zemích a v Izraeli, prokázala, že 19% dospělého obyvatelstva má zkušenosti s dlouhodobou bolestí. Studie ze severovýchodních zemí hovoří o 24,2% výskytu chronické bolesti v Norsku a 20,2% výskytu ve Švédsku. Nejnižší výskyt je ve Španělsku, Irsku a ve Velké Británii (12–30%), nejvyšší naopak v Itálii, Polsku a v Norsku (26–30%). Toto procento se v důsledku stárnutí populace postupně zvyšuje (1, 2).

Obdobné výsledky vykazují i studie prováděné u populace v České republice; jedno z mála českých sledování uvádí, že bolest je příčinou asi 20% návštěv u praktického lékaře (3).

LÉČBA CHRONICKÉ BOLESTI

- Léčba chronické bolesti zahrnuje kombinaci farmakologických a nefarmakologických léčebných postupů.
- Základem dobré léčby bolesti je důkladná anamnéza bolesti, zahrnující intenzitu, lokalizaci, projekci, vyvolávající nebo zhoršující příčiny, charakter bolesti. Obzvláštní důraz je kladen na farmakologickou anamnézu, fyzikální vyšetření a znalosti všech vyskytujících se onemocnění.
- U dlouhodobější intenzivní bolesti s pouhou farmakoterapií zpravidla nevystačíme; je třeba zvolit multidisciplinární a multioborový přístup, zahrnující spolupráci odborníků různých specializací. V léčbě uplatňujeme kombinaci farmakoterapie a nefarmakologických léčebných metod, jako jsou invazivní léčebné postupy, psychoterapie, rehabilitace a další.



MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
Centrum léčby bolesti, MedicineCare, s. r. o., Brno
marek.hakl@volny.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):165-167
Článek přijat redakcí: 17. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2023

MULTIDISCIPLINÁRNÍ PŘÍSTUP V LÉČBĚ BOLESTI ZAHRNUJE NÁSLEDUJÍCÍ POSTUPY

- farmakoterapii
- rehabilitační postupy
- psychoterapeutické postupy
- sociální podporu
- invazivní postupy
- postupy alternativní medicíny

FARMAKOTERAPIE BOLESTI

- Farmakoterapie chronické bolesti vychází ze třístupňového žebříčku bolesti. Začínáme neopioidní medikací, následně přidáváme slabý opioid a poslední stupeň tvoří silná opioidní medikace.
- Tato terapie je v případech potřeby doplňována adjuvantními analgetiky, což jsou především antikonvulziva pro léčbu neuropatické bolesti, případně antidepresiva.

Tab. 1. Třístupňový žebříček WHO

I. stupeň – mírná bolest	II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
	Neopioidní analgetikum	Slabé opioidy + neopioidní analgetikum +/- koanalgetika

Základní kámen ve strategii léčby bolesti tvoří neopioidní analgetika.

Tab. 2. Neopioidní analgetika a jejich dávkování

Analgetika – antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	30 min.	4 × 500–1 000	4 × 1 000	
Metamizol	p.o., i.v.	30 min.	4 × 500	6 × 1 000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX-2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15–20 min.	4 × 400	4 × 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min.	3 × 50	3 × 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2 × 250	2 × 500	Vysoká KV šetrnost.
Indometacin	p.o., p.r.	60 min.	2 × 50	2 × 100	Vysoké GIT riziko.
COX-2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30–60 min.	2 × 100	2 × 100	
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min.	1 × 15	1 × 15	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
COX-2 selektivní NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min.	2 × 100	2 × 200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Etoricoxib	p.o.	30 min.	1 × 60	1 × 120	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. Vysoké riziko KV.
Parecoxib	i.v., i.m.	10 min.	40 mg	80 mg	

p.o. – ústy, p.r. – rektálně, i.v. – nitrožilně, i.m. – nitrosvalově, NSA – nesteroidní antiflogistika, GIT – gastrointestinální, KV – kardiovaskulární

V případě nedostatečného efektu přecházíme na žebříčku WHO směrem nahoru k slabým a silným opioidům. Vždy začínáme nejnižší dávkou, kterou dle efektu navyšujeme. Maximální racionální dávka silných opioidů ekvivalenčně odpovídá 160–200 mg morfinu p.o. denně (4).

Tab. 3. Ekvivalenční dávky silných opioidů

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o. mg	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod.	12	25		50		75	100	125	250
Fentanyl TTS mg/24 hod.	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon mg p.o.	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
Tapentadol mg p.o.	100	200	300	400	500				
Buprenorfin s.l. mg/24 hod.	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
Buprenorfin TDS mg/24 hod.	0,42	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80

s.l. – pod jazyk, TDS – transdermální systém, aplikace na kůži, TTS – transdermální terapeutický systém, aplikace na kůži

V případě nutnosti vysazení silné opioidní léčby analgetika postupně snižujeme až do vysazení. Do medikace můžeme přidat některé léky usnadňující vysazení léčby (4).

Tab. 4. Adjuvantní léky přidávané při vysazování opioidní medikace

β-lytika	metipranol 2 × 5 mg
klonidin	dávka 2 × 0,150 mg
neuroleptika	dosulepin
trankvilizéry	alprazolam
antidepresiva	SSRI

LITERATURA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.
2. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res*

Opin. 2011;27(2):481-488.

3. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest.* 2008;3:151-155.

4. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. *Bolest suppl.* 2016;1:22-29.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

KNIŽNÍ NOVINKA



Posudek na knižní publikaci doc. MUDr. Taťány Šrámkové, Ph.D.

Dr. h. c. Prof. MUDr. Ján Breza, DrSc., MPH, MHA

Urologická klinika LFUK, SZU UNB s Centrom pre transplantácie obličiek, Bratislava

Autorka v 17 kapitolách zrozumiteľným a pútavým spôsobom opisuje fyziologické aspekty erektilnej funkcie penisu a ďalších zložiek sexuality muža.

Charakterizuje proces starnutia muža, ktorý vedie ku štrukturálnym zmenám všetkých telesných systémov, orgánov, tkanív aj buniek.

Následne sa venuje otázkam etiológie a patofyziológie rôznych foriem sexuálnych porúch počas „prirodzeného“ starnutia a takých porúch, ktoré sa vyskytujú ev. sú sprievodnými príznakmi rôznych somatických a psychologických

ochorení, úrazov, dôsledkov chirurgickej liečby maligných ochorení. Poukazuje na význam posudzovať sexuálnu dysfunkciu mužov ako jedinečnú možnosť, ktorá umožňuje včas diagnostikovať vysoko rizikových pacientov ohrozených kardio-vaskulárnymi ochoreniami, diabetom a hypogonadizmom. Hypogonadizmus sám predstavuje totiž klinický problém, ktorý má za následok početné vážne somatické a psychické komplikácie.

Každá kapitola je vhodne ilustrovaná vlastnými klinickými poznatkami a skutočnými problémami mužov trpiacimi sexuálnymi poruchami rôznej etiológie. Autorka v manažmente erektilnej dysfunkcie prikladá veľký význam rehabilitácii penisu, opisuje spôsob farmakologickej rehabilitácie.

V knihe vhodným spôsobom kombinuje aj ďalšie filozofické a somatické aspekty sprevádzajúce involúciu muža.

Publikáciu bude možné využiť aj v procese pregraduálneho a postgraduálneho vzdelávania lekárov rôznych odborov a pri príprave na špecializačnú skúšku v nadvstavovom odbore sexuológia. Rovnako zmysluplné sú aj odporúčania pre praktických lekárov.

Záver: Ide o vynikajúce vedecko-populárne dielo, ktoré nemá obdobu v slovenskej a českej časopiseckej literatúre.

Alergie na antibiotika

MUDr. Lenka Sedláčková

Alergologie a klinická imunologie, Gennet, s. r. o., Praha

Alergie na antibiotika představují narůstající problém současné medicíny. Omezují léčebné možnosti, a ne vždy opodstatněně. Nejčastěji je udávána alergie na antibiotika penicilinové řady. Je však až desetinásobně nadhodnocená. Konfirmace skutečné alergie se opírá o detailní rozbor průběhu nežádoucí reakce, kožní testy a výběrově laboratorní a provokační testy. Článek nabízí přehled klinických forem a základní orientaci v diagnostice a managementu alergií na antibiotika.

Klíčová slova: alergie, antibiotika, penicilin.

Antibiotic allergies

Antibiotic allergies represent a growing issue in the current medicine. They limit treatment options, and not always justifiably. The majority of cases is labelled as having penicillin allergy. However, penicillin allergy is up to ten times overdiagnosed. The true allergy confirmation is based on detailed analysis of the course of the adverse event, skin tests, and, selectively, laboratory and provocation tests. This paper offers a review of clinical manifestations and a basic orientation in diagnosis and management of antibiotic allergies.

Key words: allergy, antibiotics, penicillin.

Úvod

Alergie na antibiotika je v anamnézách a dokumentacích pacientů velmi častá a výrazně omezuje léčebné možnosti. Empiricky používaná náhradní léčba je často suboptimální z hlediska účinku, nežádoucí dražší, má horší bezpečnostní profil (např. ototoxicita, nefrotoxicita) a významně přispívá k šíření bakteriální rezistence (1). Jen u přibližně desítky pacientů je však alergie skutečně potvrzena, pokud je provedeno komplexní alergologické vyšetření včetně kožních a provokačních testů.

Nežádoucí účinky léků jsou v 80 % spojené s jejich farmakologickým účinkem, který je závislý na dávce, očekávatelný a reverzibilní, dle WHO klasifikace nežádoucích účinků patří k typu A. Typ B nežádoucích účinků nejeví přímou závislost na dávce, je nepředvídatelný, respektive vyskytuje se u disponovaných jedinců a zahrnuje alergie, hypersenzitivitu, in-

tolerance a idiosynkrastické reakce (2). Léková alergie je nežádoucí reakce mediovaná imunologickým mechanismem. Léková hypersenzitivní reakce je reakce klinicky napodobující alergii, přičemž mechanismus může a nemusí být imunologický (3).

Epidemiologie alergií na antibiotika

Nejčastěji se setkáváme s projevy hypersenzitivity na beta-laktamová antibiotika, a to zejména na penicilinovou řadu a cefalosporiny. Data o skutečném výskytu k dispozici nemáme, protože alergologicky se vyšetřuje jen malý zlomek případů klinicky suspektních. Podezření na alergii s následným údajem v dokumentaci se týká 5–10 % pacientů (1, 4). S frekvencí používání antibiotik stoupá výskyt i u dalších skupin antibiotik. Ze Španělska jsou stále více referovány anafylaxe vyvolané fluorchinolony, v naší praxi se běžně potkáváme

s reakcemi na sulfonamidy, makrolidy, clindamycin, tetracykliny a další (5).

Klinické formy

Lékové alergie mají velmi heterogenní podobu. Zejména beta-laktamová antibiotika jsou schopna vyvolat prakticky všechny známé formy. Klinická klasifikace rozlišuje reakce časné a pozdní. Časné alergické reakce vznikají do 1–6 hodin od podání antibiotika, nejčastěji po první dávce nové léčebné kúry u pacienta, který již v minulosti toto antibiotikum užíval. Hlavním mechanismem časných reakcí je přecitlivělost I. typu dle Coombse a Gella mediovaná IgE protilátkami. Klinické projevy zahrnují škálu typicky alergických symptomů od pruritu, urtikárie, angioedémů, zvracení, průjmu, přes plně vyvinutou anafylaxi s bronchospazmem a hypotenzí až po fatální průběh anafylaktického šoku. Pozdní formy jsou všechny, které začínají později, než do 1 hodi-



MUDr. Lenka Sedláčková
Alergologie a klinická imunologie, Gennet, s. r. o., Praha
lenka.sedlackova@gennet.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):168-173

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2023

ny od dávky antibiotika, obvykle s odstupem mnoha hodin nebo dní, u určitých závažných forem až 8 týdnů. Nejčastějším projevem je makulopapulózní exantém, k nejzávažnějším, naštěstí velmi vzácným, patří DRESS syndrom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, léky indukovaná reakce s eozinofilií a systémovými symptomy), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (3). Úplný přehled časných a pozdních forem obsahuje tabulka 1. Charakteristiku vybraných závažných pozdních forem prezentuje tabulka 2.

Diagnostika

Základem diagnostiky je detailní anamnéza. Podle typu (časná versus pozdní reakce) pak volíme další testy.

V akutní fázi časných reakcí s respiračními nebo oběhovými projevy je užitečné stanovení hladiny tryptázy, reprezentující uvolnění mediátorů mastocytů, hlavní buněčné linie zodpovědné za projevy anafylaxe. První odběr musí být proveden včas, optimálně 15 min. až 3 hod. od prvních příznaků, tedy ihned po stabilizaci stavu pacienta. Druhý odběr se provádí s odstupem nejméně 24 hod., hodno-

tíme dynamiku. Iničiální vzestup s následným poklesem potvrzuje anafylaxi. Význam stanovení tryptázy je především diferenciatně diagnostický. Chybějící dynamika při výrazných kardiovaskulárních projevech může signalizovat jiné onemocnění. Trvajících vysoká hladina i s odstupem může upozornit na systémovou mastocytózu. Tryptáza v periferní krvi obvykle nestoupá při reakcích izolovaně kožních a slizničních (urtikárie, angioedém), absence dynamiky tedy nevyklučuje systémovou alergickou reakci I. typu, zejména její mírnější formy (6).

U probíhajících těžších pozdních forem monitorujeme celkový stav pacienta, zasažení sliznic, z laboratorních testů krevní obraz s diferenciatním rozpočtem, jaterní a renální funkce. Masivní exantém s celkovou alterací stavu nebo exfoliativní kožní a slizniční projevy mohou signalizovat rozvoj DRESS syndromu, Stevens-Johnsonova syndromu či toxické epidermální nekrolýzy, stav pak obvykle vyžaduje intenzivní péči a může skončit fatálně (3).

Potvrzení diagnózy lékové alergie, respektive určení příčinného léku, se provádí s odstupem od odeznění reakce a patří do kompetence alergologa, v případě pozdních reakcí též dermatologa. Optimální čas pro

lékové specifické testy je měsíc po odeznění reakce, v té době je citlivost všech testů nejvyšší, s dalšími měsíci a roky pak individuálně rychle klesá. Ne všichni alergologové provádí diagnostiku lékových alergií, pacienta je vhodné konzultovat v některém z center uvedeném na webu alergologické společnosti (www.csa-ki.cz/seznam-pracovist). Pokud není dostupné vyšetření do 1 měsíce, je vhodné u časných reakcí na penicilinovou řadu antibiotik provést 4 týdny po reakci odběr specifických IgE protilátek na všechny 4 penicilinové zástupce (penicilin V, penicilin G, ampicilin, amoxicilin).

Alergolog pak volí diagnostiku podle formy a závažnosti proběhlé reakce. U časné formy se laboratorně testuje specifické IgE (dostupné prakticky jen pro penicilinovou řadu) a test aktivace bazofilů (BAT) s originální parenterální formou antibiotika. Negativní výsledky alergie nevyklučují, jelikož senzitivita dosahuje stěží 50 %, pozitivní výsledky při korespondujícím klinickém průběhu diagnózu potvrzují (6). Hlavním diagnostickým nástrojem jsou kožní testy. V případech anafylaxe již kožní test může vyvolat novou systémovou reakci, provedení tedy vyžaduje zkušenost a příslušné záze-

Tab. 1. Klinické formy alergických reakcí na antibiotika tříděné dle mechanismu podle Coombse a Gella, chronologie vzniku, diagnostické metody

Typ	Efaktorové mechanismy	Interval mezi podáním a začátkem reakce	Manifestace	Laboratorní diagnostika	Kožní testy
I	IgE protilátky, mastocyty, bazofily	do 1 (-6) hod.	urtikárie, angioedém, anafylaxe	IgE, BAT	SPT a IDT s odečtem za 20 min.
II	ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita)	5-15 dní	léky indukovaná hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie		
III	imunokomplexy (protilátky IgG/IgM, složky komplementu)	7-21 dní	sérová nemoc, vaskulitis		
IV a	Th1 lymfocyty, TNF α , IFN γ	4-14 dní	makulopapulózní exantém, kontaktní dermatitis		IDT, PT, odečet za 24-72 hod.
IV b	Th2 lymfocyty, eozinofily, IL-4, IL-5, IL-13	4-14 dní	makulopapulózní exantém		IDT, PT, odečet za 24-72 hod.
IV b	Th2 lymfocyty, eozinofily, IL-4, IL-5, IL-13	2-8 týdnů	DRESS		
IV c	Tc lymfocyty, perforiny, granzym B	4-28 dní	Stevens-Johnsonův syndrom, TEN		
IV d	T lymfocyty, neutrofil, CXCL8, IL-8	1-14 dní	AGEP		

BAT = test aktivace bazofilů, SPT = skin prick test, IDT = intradermální test, PT = patch (epikutánní) test, DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, TEN = toxická epidermální nekrolýza, AGEP = akutní generalizovaná exantémová pustulóza

Tab. 2. Charakteristika SJS/TEN a DRESS

Klinická jednotka	Popis	Časté lékové spouštěče
Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN, Llyelův syndrom)	Iničiální symptomy – makuly, erytém na obličej i a trupu, bolestivá kůže, Nikolského fenomén (puchýř v místě mechanického tlaku), terčovité léze, progresse do vezikul a bul, rozvoj nekrotizace a odloučení dermis, bolestivé eroze sliznic, horečka, alterace celkového stavu. Rozsah postižené kůže < 10% u SJS, > 30% u TEN. Mortalita 10-50%.	antiepileptika, alopurinol, sulfonamidy, ostatní ATB, NSAID
DRESS syndrom (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; Drug induced hypersensitivity syndrome)	Exantém s maximem na obličej i a trupu, celkový rozsah > 50% povrchu těla, centropaciální edém, horečka, uzlinový syndrom, celková alterace stavu, leukocytóza s atypickými lymfocyty, eozinofilií, elevace jaterních testů. Protrahovaný průběh s relapsy, často provázen sekvenční reaktivací herpetických virů (HHV6, CMV, EBV). Mortalita 5-10% (selhání jater, syndrom multiorgánové dysfunkce).	antiepileptika, alopurinol, sulfonamidy, ostatní ATB, NSAID

SJS = Stevens-Johnsonův syndrom, TEN = toxická epidermální nekrolýza, DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, HHV6 = human herpes virus 6, CMV = cytomegalovirus, EBV = virus Epstein a Barrové, ATB = antibiotika, NSAID = nesteroidní protizánětlivá léčiva

mí (7). U beta-laktamových antibiotik jsou publikovány neiritační koncentrace, riziko falešné positivity je nízké (8). U ostatních antibiotik jsou kožní testy méně spolehlivé. Nejprve se provádí kožní prick test, v případě negativního výsledku pak intradermální test. U časných reakcí se kožní testy hodnotí za 20 min., u pozdních reakcí se hodnotí za 20 min. a znovu za 24–72 hod. a lze použít též epikutánní (patch) testy. Senzitivita kožních testů na beta-laktamová antibiotika se pohybuje kolem 70%, takže negativní výsledek opět alergii nevylučuje. Zlatým standardem diagnostiky je provokační test. Principem je řízené podání antibiotika pod lékařským dohledem, které reprodukováním původních symptomů alergii prokáže, nebo absencí projevů alergii vyloučí. Obvyklý postup je stupňovité podání, začíná se dílčí dávkou a ve 2–5 krocích s intervaly 30–60 min. je kumulativně dosaženo jednotlivé léčebné dávky. Zahajovací dávka se volí podle typu a závažnosti původní reakce v širokém rozmezí mezi 1/100 a 1/4 obvyklé léčebné dávky. U pozdních reakcí se často pokračuje 3–10 dní obvyklou léčebnou dávkou.

Tab. 3. Přehled beta-laktamových antibiotik

Peniciliny	penicilin G (benzylpenicilin), penicilin V (fenoxymethylpenicilin), ampicilin, amoxicilin, oxacilin, flukloxacilin, piperacilin, pivmecilinam
Cefalosporiny	1. generace: cefazolin, cefadroxil
	2. generace: cefuroxim, cefprozil
	3. generace: cefotaxim, ceftriaxon, cefixim, cefpodoxim, ceftazidim, cefoperazon
	4. generace: cefepim
	jiné: ceftarolin, cefideroxol, ceftolozan
Karbapenemy	imipenem, meropenem, ertapenem
Monobaktamy	aztreonam
Inhibitory beta-laktamáz	kyselina klavulanová, sulbaktam, tazobaktam

Provokační test s antibiotikem, které vyvolá život ohrožující formu, jako je DRESS, SJS, TEN nebo anafylaktický šok, je absolutně kontraindikován. U méně závažných forem se provádí po zvážení přínosu a rizika, v příslušném zázemí s připraveností ke zvládnutí anafylaxe. Provokační test se používá též k vyloučení zkřížené reaktivity a ověření tolerance náhradního antibiotika ze stejné skupiny (9).

Beta-laktamová antibiotika

Tvoří nejvýznamnější a nejpoužívanější skupinu antibiotik. Dělí se na peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy.

Řadíme k nim též inhibitory beta-laktamáz, které se k některým z těchto antibiotik přidávají pro zvýšení účinku nebo rozšíření antimikrobiálního spektra. Přehled používaných zástupců uvádí tabulka 3 (10). Beta-laktamy se z imunologického hlediska chovají jako hapteny, antigenem se stávají až po otevření beta-laktamového kruhu a vazbě na protein. Původně byl za hlavní antigenní terč považován beta-laktamový kruh, zkřížená reaktivita může být v takovém případě hodně široká. Ukazuje se ale, že nejčastěji je terčovým epitopem postranní řetězec, a zkřížená reaktivita pak sleduje strukturální shodu nebo podobnost

Tab. 4. Algoritmus přístupu k pacientům s anamnézou hypersenzitivní reakce na penicilin nebo cefalosporin v situaci akutní potřeby antibiotické léčby, tj. bez alergologického vyšetření – podle Romano a kol. (11)

Pozdní reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vyšším rizikem (v anamnéze SJS, TEN, DRESS, AGEP, generalizované fixní lékové erupce, lineární IgA bulózní dermatóza, těžký makulopapulózní exantém – tj. rozsáhlý, splývavý, přecházející do erythrodermie, trvající déle než 1 týden, provázený některým z příznaků, jako horečka, eozinofilie, puchýře, buly, systémová vaskulitida, sérová nemoc, cytopenie, hepatopatie, nefritida, pneumonitida, beta-laktamem indukované autoimunitní onemocnění)	Časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s vyšším rizikem (v anamnéze anafylaxe, hypotenze, laryngeální edém, bronchospasmus, urtikárie a/nebo angioedém, generalizovaný erytém)	Pozdní nebo časná reakce na penicilin nebo cefalosporin, pacient s nízkým rizikem (izolovaný pruritus nevyžadující léčbu, izolované gastrointestinální symptomy jako nauzea, průjem, zvracení, lokální urtikárie po parenterálním podání; kontaktní dermatitida, infiltrativní reakce na intramuskulární podání, palmární exfoliativní exantém, fixní léková erupce, opožděně vzniklá urtikárie, lehký až středně závažný makulopapulózní exantém bez systémových projevů, symetrický intertriginózní flexulární exantém)
↓	↓	↓
Vyhňte se penicilinům a cefalosporinům; použijte jiné než beta-laktamové antibiotikum dle mikrobiologického nálezu	Vyhňte se celé skupině příslušného beta-laktamu	použijte cefalosporin 3. a vyšší generaci u pacientů, kteří reagovali na penicilin, nebo penicilinové antibiotikum s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin
NEBO	NEBO	NEBO
použijte karbapenem či aztreonam ^a pomocí stupňovitého expozičního testu ^b , po opatrném posouzení rizika a přínosu v případě SJS/TEN	použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin ^c , nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin ^c	použijte karbapenem nebo aztreonam ^a
NEBO	NEBO	NEBO
použijte provokační test cefalosporinem 3. a vyšší generace u pacientů, kteří reagovali na penicilin ^b , nebo penicilinem s odlišným postranním řetězcem od příčinného cefalosporinu u pacientů, kteří reagovali na cefalosporin ^b . V případě SJS/TEN velmi opatrně.	použijte provokační test karbapenemem nebo aztreonamem ^a	použijte antibiotikum jiné než beta-laktamové dle mikrobiologického nálezu
	NEBO	
	použijte antibiotikum jiné než beta-laktamové dle mikrobiologického nálezu	

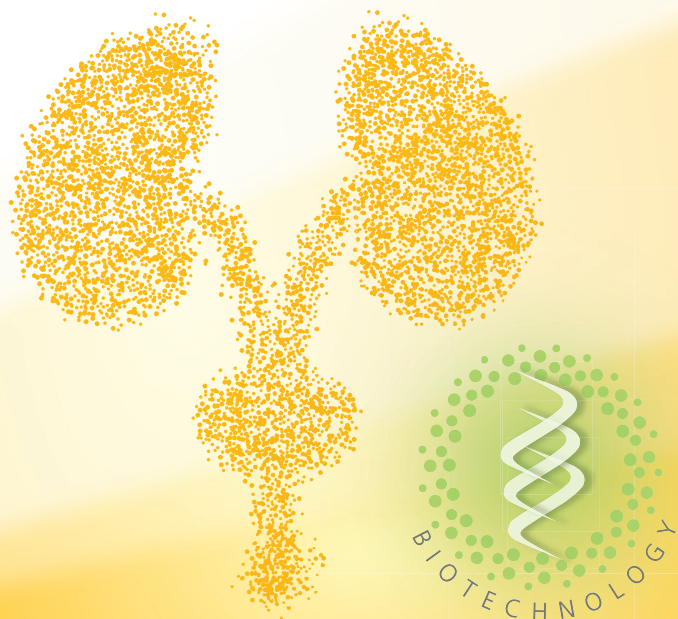
^as výjimkou pacientů, kteří měli reakci na ceftazidim, ^bv případě selhání léčby jiným než beta-laktamovým antibiotikem, ^cs výjimkou pacientů, kteří prodělali těžkou anafylaxi

NefroVaxin

doplňěk stravy

Kombinace bakteriálních lyzátů, které jsou vyrobeny z nejčastějších původců zánětů močových cest.

- účinná pomoc při zánětech močových cest způsobených bakteriemi
- zlepšuje stav močových cest
- vhodný při snížené imunitě
- doporučován pro pacientky a pacienty s opakovanými infekcemi močových cest způsobených bakteriemi



Péče o imunitu močových cest

Infekční agens obvykle vstupuje u žen do močových cest tzv. ascendentní cestou. Frekvence onemocnění stoupá s věkem, s metabolickými defekty (diabetes), u pacientů pod imunosupresí nebo po katetrizaci. Naprostou většinu močových infekcí vyvolávají gramnegativní bakterie *E.coli* - 70–80 %, *Staphylococcus saprophyticus* asi 11 %, zbytek připadá na ostatní – *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Enterococcus sp.* Někdy může být infekce polymikrobiální. Velkým rizikem je možné pomnožení infekčních agens na takovou míru, že mohou pronikat do okolních tkání, do krve a mohou dokonce ohrožovat život člověka. Uvedené kmeny bakterií bývají velmi často resistantní na antibiotika a klasická terapie se prodlužuje a někdy doslova sužuje pacienta (častěji pacientku).



Používání antibiotik (pokud jsou vůbec nutná) musí být lékařem důkladně zvažováno. Většina z nich totiž zvyšuje zásaditou reakci moče, a tím zlepšuje podmínky pro množení infekčních mikrobů. Mnoho z nich je také nefrotoxických (uvádí se, že 25 % akutních selhání ledvin je zapříčiněno podáváním antibiotik,

především aminoglykosidů). Také časté podávání analgetik, nesteroidních antiflogistik, antiepileptik není vhodné. Bývají do jisté míry nefrotoxická a činí ledviny více zranitelnými vůči infekcím.

Možnost využití bakteriálních lyzátů může tedy být vhodnou alternativou.

■ **Aktivní látky v 1 tobolce:** kvasničné beta-glukany 80% – 100 mg, 6 mg aktivních substancí připravených z purifikovaných mikrobiálních lyzátů z inaktivovaných mikroorganismů – *Propionibacterium acnes* lysatum – 2 mg, *Klebsiella pneumoniae* lysatum – 1,2 mg, *Escherichia coli* lysatum – 1,2 mg, *Enterococcus faecalis* lysatum – 0,8 mg, *Pseudomonas aeruginosa* lysatum – 0,4 mg, *Proteus mirabilis* lysatum – 0,4 mg.

Doplňky stravy z naší nabídky dostanete v lékárnách nebo na www.faveaplus.cz
V případě zájmu o vzorek některého z produktů, volejte na telefon: +420 778 733 358,
případně pište na asistentka@faveaplus.cz

favea
plus pro vaše zdraví

těchto řetězců. Máme-li prokázanou alergii na základní penicilin, eliminujeme všechny ostatní peniciliny. Pokud měl pacient reakci na některý amino-penicilin (ampicilin nebo amoxicilin), je užitečné alergologickým vyšetřením prověřit přítomnost alergie nebo toleranci na základní penicilin, protože alergie na amino-peniciliny je u části pacientů selektivní, vázaná na postranní řetězec s aminoskupinou (11). U 15–40% selektivních alergiků na amino-peniciliny pak může být přítomna zkřížená reaktivita na amino-cefalosporiny (cefadroxil a cefprozil). Alergie vyvolaná cefalosporiny může být selektivní (časté např. u cefazolinu, který nesdílí shodu postranních řetězců zatím s žádným dalším používaným cefalosporinem), nebo s různě širokou zkříženou reaktivitou napříč generacemi cefalosporinů. Při alergii na peniciliny je obvykle bezpečné použití cefalosporinů 3. a vyšší generace, karbapenemů a monobaktamů. Při volbě eliminačních opatření zohledňujeme vždy typ a závažnost původní reakce, mnohem vyšší opatrnost je třeba u časných reakcí a závažných pozdních forem (DRESS, SJS, TEN), oproti lehkým pozdním formám (makulopapulózní exantém nevyžadující léčbu ani hospitalizaci a neprovázený systémovými projevy). Pravidla bezpečného použití ostatních beta-laktamů po reakci na některý z nich shrnuje tabulka 4 (11).

Sulfonamidy

Jediným používaným zástupcem je kombinovaný přípravek sulfametoxazolu s trimetoprimem, kotrimoxazol. Hypersenzitivní reakce nejsou vzácné, postihují 2–3% léčených pacientů. Vyšší výskyt hypersenzitivity je u hematoonkologických pacientů a pacientů s HIV infekcí (12). Nejčastější formou jsou pozdní reakce typu makulopapulózních exantémů. Sulfonamidy jsou ale také jedním ze tří nejčastějších vyvolatelů závažných pozdních forem: DRESS, SJS, TEN, spolu s antiepileptiky a alopurinolem. Alergologická diagnostika je stejná jako u beta-laktamů – anamnéza, kožní testy, u raritních časných reakcí BAT, v případě nízké pravděpodobnosti reálné alergie provokační test. Riziko zkřížené reaktivity mezi sulfonamidovými antibiotiky a jinými léky sulfonamidové

struktury je nízké, hypersenzitivita na některý z nich obvykle není důvodem k eliminaci strukturálně podobných, ale farmakologicky odlišných lékových skupin. Opatrnost se doporučuje jen ve vztahu mezi sulfametoxazolem a sulfasalazinem a/nebo dapsonem v případě život ohrožujících forem typu DRESS, SJS, TEN.

Fluorochinolony

Incidence hypersenzitivních reakcí na fluorochinolony stoupá, ve Španělsku zaujímají již druhé místo za beta-laktamy. Výskyt jistě kopíruje regionální preskripční zvyklosti, nicméně ostražitost je na místě. Španělské práce referují většinu reakcí časných, tedy urtikárie, angioedém, anafylaxi, a jejich nejčastějším spouštěčem je moxifloxacin. Časné reakce mohou být mediované IgE protilátkami, ale zkoumán je též mechanismus aktivace mastocytů jinou cestou, bez účasti IgE, např. přes MGRPRX2 receptor (Mas-related G-protein coupled receptor member X2). Pozdní reakce mohou mít charakter pozdní urtikárie, makulopapulózního exantému, fixních lékových erupcí, syndromů DRESS, AGEP, SJS, TEN, vyvolávají též fototoxické a fotoalergické reakce. Diagnostika je obtížná, díky histaminoliberačnímu účinku nejsou dostatečně validovány vhodné koncentrace pro kožní testy, výsledek kožního testu může být pozitivní nejen při pravé alergii, ale může být i falešně pozitivní vlivem iritačního efektu. Zkřížená reaktivita mezi fluorochinolony navzájem se udává kolem 50%. Relativně nejbezpečnějším zástupcem s nejnižší mírou zkřížené reaktivity se jeví levofloxacin (5).

Ostatní antibiotika

Spolu s frekvencí používání přibývá hypersenzitivních reakcí na makrolidová antibiotika. Diagnostika je obdobná jako u beta-laktamů, jen senzitivita kožních testů je bohužel nízká. Glykopeptidová antibiotika reprezentují 2 zástupci, vankomycin a teikoplanin. Vankomycin má silný histaminoliberační efekt, a při rychlém intravenózním podání vyvolává u citlivých jedinců red man syndrom. Nejde o pravou alergii, příznaky jako horkost, svědění, zrudnutí v obličeji a na trupu, urtikárie, vzácně mírná hypo-

tenze obvykle odeznívají spontánně při zpomalení nebo přerušení infuze. Prevencí je dostatečně pomalé podávání. Skutečně alergické reakce časná a pozdní na vankomycin a teikoplanin se vyskytují vzácně.

Linkosamid klindamycin nevyvolává hypersenzitivní reakce příliš často, ale zejména s makulopapulózními exantémy se setkáváme. Diagnostika je podobná jako u beta-laktamů.

Aminoglykosidová antibiotika vyvolávají nejčastěji kontaktní přecitlivělost, zejména neomycin, diagnosticky se uplatňují epikutánní testy. Časná alergie na parenterální aminoglykosidy je velmi vzácná, diagnosticky lze použít kožní prick testy a intradermální testy.

Nitrofurantoin nevyvolává pravé alergie často, ale můžeme se setkat s časnými i pozdními reakcemi. Diagnostika je limitovaná neexistencí parenterální formy použitelné pro kožní testy, k vyloučení alergie u lehkých projevů lze použít provokační test. Významnější je pneumotoxický potenciál nitrofurantoinu. Může vyvolat akutní pneumonitidu, nejčastěji pátý až desátý den léčby, projev se dušností, kašlem a horečkou, obvykle je reverzibilní po vysazení. Při dlouhodobém profylaktickém použití může způsobit chronickou intersticiální pneumonitidu, která se rozvíjí pomalu až do stadia ireverzibilní plicní fibrózy.

Zatím není mnoho informací o hypersenzitivních reakcích na fosfomycin, přinejmenším kazuisticky však již byla popsána anafylaxe (13).

Závěr

Alergické reakce na antibiotika mají heterogenní mechanismus i klinické formy. Alergologické vyšetření může pomoci upřesnit diagnózu a rozsah eliminačních opatření. Základem je přesná podrobná informace o průběhu nežádoucí reakce. Diagnostický postup a management budoucího používání se řídí stratifikací rizika dle mechanismu a závažnosti původní reakce. U lehkých kožních projevů vzniklých při léčbě zejména penicilinovými antibiotiky může alergologické vyšetření vyloučit alergii a uvolnit tuto skupinu k dalšímu používání.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin „allergy“ in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-796.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl.* 2000;356(9237):1255-1259.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437.
4. Gilissen L, Spriet I, Gilis K, et al. Prevalence of Antibiotic Allergy Labels in a Tertiary Referral Center in Belgium. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2415-2425.e8.
5. Doña I, Blanca-López N, Boteanu C, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):292-307.
6. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-1134.
7. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45-51.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-712.
9. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58(9):854-863.
10. Beneš J. Antibiotika systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada; 2018: 598 s.
11. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-1315.
12. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):534-543.
13. Sánchez-Morillas L, Pérez-Ezquerro PR, Reaño-Martos M, et al. Anaphylaxis induced by fosfomicin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(3):241.

26. ročník Moravského urologického sympozia



Aktuální informace sledujte na
www.kongresurologie.cz

20.–21. 5. 2024
Hotel Sepetná

MÍSTO KONÁNÍ
Hotel Sepetná
Ostravice, www.sepetna.cz



Renomedulární tumor z intersticiálních buněk – nález neobvyklé velikosti

MUDr. Marek Jurok¹, MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA^{1,3}, MUDr. František Chmelík, FEBU¹,
MUDr. Petr Hrabal²

¹Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

²Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

³Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Renomedulární tumor z intersticiálních buněk je poměrně častý benigní renální nádor, který obvykle dosahuje malých rozměrů. Kazuistika popisuje náhodně zachycený renomedulární tumor velikosti 2,5 cm, na CT vyšetření vzhledu komplikované cysty. Kazuistika dále shrnuje charakteristické rysy a diferenciální diagnostiku renomedulárního tumoru na základních zobrazovacích vyšetřeních a při histologickém vyšetření.

Klíčová slova: renomedulární tumor z intersticiálních buněk, medulární fibrom, benigní nádory ledvin.

Renomedullary interstitial cell tumor: a finding of an unusual size

Renomedullary interstitial cell tumor represents a relatively common benign renal tumor mostly with small size. This case report describes an incidental finding of renomedullary tumor of 2.5 cm with appearance of complicated cyst on CT examination. The article also summarises characteristic features and differential diagnostics of renomedullary tumor in common imaging methods and histopathological examination.

Key words: renomedullary interstitial cell tumor, medullary fibroma, benign renal tumors.

Úvod

Renomedulární tumor z intersticiálních buněk, dříve označovaný také jako medulární fibrom, je benigní renální mezenchymální nádor vyskytující se rovnoměrně u obou pohlaví, nejčastěji u starších 50 let. Tento typicky dobře ohraničený nádor kulovitého tvaru bývá lokalizovaný převážně ve dřeni ledviny. V naprosté většině případů dosahuje pouze malých rozměrů (<0,5 cm), pro které nebývá zachycen při zobrazovacích vyšetřeních ani obvykle nedochází k jeho klinické manifestaci. Důsledkem toho bývá neprávem považovaný za vzácný. Ve skutečnosti je poměrně často nalezen jako incidentalom při autopsiích (četnost se uvádí v rozmezí

16–46% všech případů), při histologickém vyšetření ledviny po nefrektomii nebo při vyšetření bioptického preparátu z ledviny (1, 2). Raritní jsou případy, kdy tyto nádory dosáhnou větších rozměrů nebo když jsou objeveny u pacientů v dětském věku (3). Úskalím renomedulárního tumoru je skutečnost, že není současnými zobrazovacími metodami jednoznačně odlišitelný od jiných, zejména maligních, nádorů ledvin (4). Kazuistika popisuje náhodně zachycený 2,5 cm solidně-cystický tumor na CT nejasného vzhledu hodnocený radiologem na podkladě doplněné magnetické rezonance (MR) jako komplikovaná cysta kategorie Bosniak IV. Po následné roboticky asistované resekci tumoru ledviny

a jeho histologickém zpracování bylo prokázáno, že se jednalo o renomedulární tumor z intersticiálních buněk.

Kazuistika

Padesátiletá pacientka byla odeslána do urologické ambulance praktickým lékařem pro náhodný nález komplikované cysty pravé ledviny velikosti 2,2 cm zachycené na CT vyšetření břicha indikovaném pro dyspepsie (Obr. 1). Kromě dyspepsií byla pacientka zcela asymptomatická, s normálním fyzikálním nálezem. Laboratorní vyšetření moči, krevního obrazu a základního biochemického vyšetření krve (urea, kreatinin, Na, K, Cl, ALT, AST, GGT, bilirubin) se pohybovala v mezích normy.



MUDr. Marek Jurok
Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha
jurok.marek@uvn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):174-176
Článek přijat redakcí: 19. 12. 2022
Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2023

Z rodinné anamnézy jsme zjistili, že otec pacientky se léčil s blíže nedefinovanou nefropatií. Pacientka byla interně zdravá, nekuřačka, bez trvalé medikace a nepodstoupila žádné předchozí operace.

Při vstupním vyšetření na urologické ambulanci proběhlo sonografické vyšetření s nálezem asi 2,5 cm velkého kulovitého hyperechogenního ložiska dolního pólu pravé ledviny s několika drobnými anechogenitami. Pro nejednoznačný nález na CT a sonografii byla doplněna MR ledvin s intravenózním podáním gadoliniové kontrastní látky (Obr. 2). Zde radiolog popsal komplikovanou solidně-cystickou expanzi se sytící se složkou o celkové velikosti 2,4 cm klasifikovanou jako komplikovanou cystu kategorie Bosniak IV.

Na základě nálezů na zobrazovacích vyšetřeních multidisciplinární tým indikoval roboticky asistovanou resekci pravé ledviny. Operační výkon byl proveden z transperitoneálního přístupu, délka operace byla vzhledem k intrarenální lokalizaci ložiska 140 minut, ischemie trvala 18 minut a celková krevní ztráta dosáhla 200 ml. Výkon i následná pooperační rekonvalescence proběhly bez komplikací. Hospitalizace trvala celkem šest dnů.

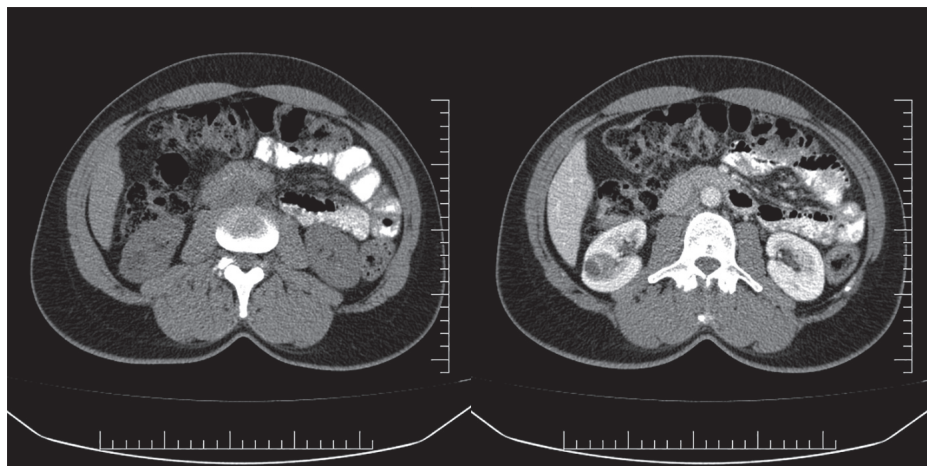
Makroskopicky se jednalo o dobře ohraničený tumor šedobílé barvy. Histologické vyšetření (Obr. 3) prokázalo nádor lokalizovaný ve dřeni, tvořený řídkým, zčásti myxoidně změněným vazivem s protáhlými nebo hvězdicovitými buňkami s nehojnou cytoplazmou. Do této vazivové tkáně byly zavzaty renální tubuly, některé výrazně komprimované, jiné naopak dilatované – což mělo za následek cystický vzhled tumoru.

Na následné kontrole dva týdny po operačním výkonu byla pacientka bez obtíží, s normálním sonografickým nálezem na obou ledvinách, laboratorně beze změny renálních parametrů oproti předoperačním hodnotám. Vzhledem k benigní histologii byla pacientka předána do péče praktického lékaře, bez nutnosti další urologické dispenzarizace.

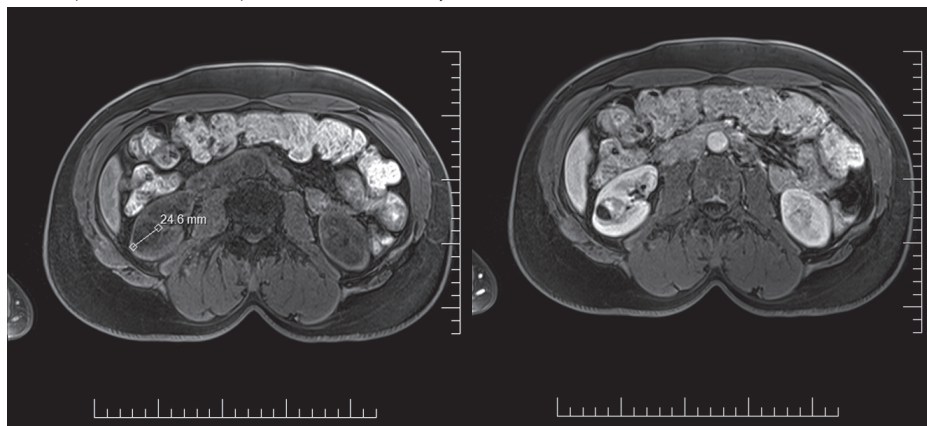
Diskuze

Renomedulární tumor z intersticiálních buněk získal svůj dnešní název až v roce 1972, kdy Lerman a kol. prokázali, že je tvořen stromálními buňkami protaženého tvaru, které vykazují charakteristiku intersticiálních

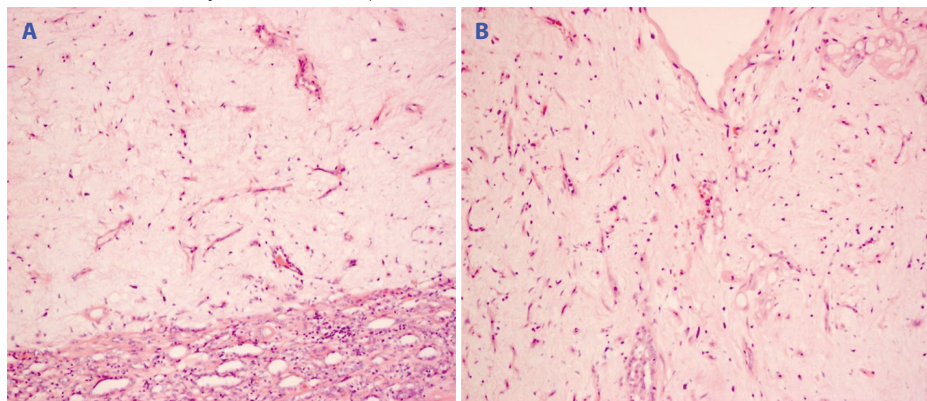
Obr. 1. Snímky z CT – hypodenzní komplikovaná cysta velikosti 2,2 cm lokalizovaná v dolní třetině pravé ledviny; vlevo: nativní snímek v axiálním řezu; vpravo: snímek po intravenózním podání kontrastní látky v axiálním řezu ve venózní fázi



Obr. 2. Snímky z magnetické rezonance; v dolní třetině pravé ledviny zobrazena solidně-cystická expanze o celkové velikosti 2,4 × 2,2 × 2,4 cm; ložisko obsahuje mnohočetná septa, některá výrazně zesílená s patrným syčením; vlevo: nativní snímek v T1 váženém obrazu v axiálním řezu; vpravo: snímek v T1 váženém obrazu po intravenózním podání kontrastní látky ve venózní fázi v axiálním řezu



Obr. 3. Mikroskopický obraz nádoru – vlevo: nádor tvořený řídkým vazivem s protáhlými nebo hvězdicovitými buňkami; barvení hematoxylin eosin (HE), zvětšení 100x; vpravo: některé renální tubuly zavzaté do řídké fibrózní tkáně jsou dilatované (vpravo nahoře); HE, zvětšení 100x



medulárních buněk (5). Do té doby se předpokládalo, že vzniká z fibroblastů, a proto nesl označení medulární fibrom. Již zmíněné intersticiální medulární buňky produkují za normálních okolností ve dřeni ledviny řadu vazoaktivních látek, včetně prostaglandinů, které vykazují antihypertenzní účinky. Na zá-

kladě této skutečnosti vznikla hypotéza, která považuje arteriální hypertenzi za faktor, který by mohl indukovat proliferaci intersticiálních buněk a vést tak ke vzniku renomedulárního tumoru. Doposud však nebyla publikována žádná studie, která by tuto předpokládanou kauzalitu jednoznačně potvrdila (6). Jelikož

nebyly prokázány ani jiné rizikové faktory, etiologie tohoto tumoru zůstává neznámá.

Pro patologa je renomedulární tumor poměrně jednoznačně rozlišitelný na základě jeho charakteristického vzhledu, lokalizace a typicky malých rozměrů. Pokud však dosáhne větších rozměrů, jeho diferenciální diagnostika může být obtížnější. Zejména je nutné jej odlišit od smíšeného epitelálního a stromálního tumoru, dále od solitárního fibrózního tumoru a v neposlední řadě také od angiomyolipomu. V tomto případě může patolog odlišit renomedulární tumor pomocí negativního imunohistochemického vyšetření pro desmin, protein S100 a cytokeratin AE1/AE3, a naopak pozitivního (ale pouze slabě) pro aktin a calponin. Rovněž bylo prokázáno, že renomedulární tumor obsahuje v určitém množství i progesteronové a estrogenové receptory (7).

Protože většina renomedulárních tumorů nedosahuje rozměrů přesahujících pět milimetrů, nedochází k jejich klinické manifestaci, a bývají ve většině případů náhodně zjištěny při patologickém vyšetření ledvin. Nicméně v rámci ojedinělých kazuistik byly zaznamenány i tumory větších rozměrů, a to až do pěti centimetrů (8). Větší tumory mohou být buď zachyceny jako náhodné nálezy v rámci zobrazovacích vyšetření, případně se mohou klinicky projevit hematurií nebo hydronefrózou s možným rozvojem urosepsy (1, 2).

Renomedulární tumory větších rozměrů, které mívají na CT vyšetření vzhled tumoru měkkotkáňových denzit bez centrálních nekróz a prokrvácených či kalcifikovaných denzních okrků, mohou na zobrazovacích vyšetřeních imitovat jiné nádory ledvin – včetně zhoub-

ných. Bezpečně se nelze spolehnout ani na charakteristické umístění renomedulárního tumoru ve dřeni, neboť lze dohledat vzácné případy, kdy byl tento typ nádoru lokalizován exofyticky v kůře ledviny (1). V bližším určení typu expanze by mohla pomoci MR, kde renomedulární tumor v T1 i T2 váženém obraze typicky vykazuje nízkou intenzitu signálu z důvodu vysokého obsahu kolagenu a nízké buněčnosti. Po aplikaci gadoliniové kontrastní látky dochází k nevýraznému a opožděnému syčení tumoru. V diferenciální diagnostice je nutno zvažovat zejména renální leiomyom, hematom a zánětlivý pseudotumor, které mohou mít na MR podobný obraz (4). Ke zpřesnění diagnostiky renálních tumorů by mohly v budoucnu přispět moderní zobrazovací metody jako například ¹⁸FDG PET/CT nebo různé modifikace SPECT/CT, které mohou mít potenciál rozlišit mezi benigním a maligním renálním tumorem. Stále však platí, že současná zobrazovací vyšetření nejsou schopna jednoznačně určit typ tumoru, a proto jedinou spolehlivou diagnostickou metodou zůstává histologické vyšetření.

V případě nádorů cystického vzhledu se využívá k hodnocení jejich maligního potenciálu Bosniakova klasifikace, kterou stanovujeme historicky na základě CT. Nově však lze dle aktualizovaných radiologických doporučení z roku 2019 vycházet i z MR, což by mělo vést ke zvýšení přesnosti hodnocení cyst dle Bosniaka (9).

Vzhledem k tomu, že až 90 % renálních nádorů tvoří karcinomy, jsou nemocní s renální expanzí indikováni k operačnímu výkonu (10). Chirurgická léčba v závislosti na velikosti a lokalizaci tumoru spočívá v resekci ledviny, př-

padně v radikální nefrektomii. Alternativou u malých renálních ložisek (v případě potenciálního klinického benefitu) je možnost aktivního sledování, případně radiofrekvenční ablace, kterým by měla předcházet histologická verifikace tumoru biopsií (11). Zdá se, že provedení biopsie u malých renálních tumorů může snížit četnost operačních výkonů u benigních nádorů a s tím související morbiditu (12). Ovšem v případě cystických ložisek, jako například v této kazuistice, má biopsie nízkou diagnostickou výtežnost, a její provedení není obecně doporučováno (11). Dalším důvodem, proč biopsii neprovádět, by mohlo být obecně zařazené riziko prasknutí cysty s následným vznikem implantačních metastáz. Aktuální doporučení Evropské urologické společnosti (European Association of Urology, EAU) uvádějí, že i cystické léze biopsovat lze, zejména pokud obsahují solidní složku (12).

Závěr

Renomedulární tumor z intersticiálních buněk představuje benigní mezenchymální tumor, který pouze velice vzácně dosahuje větších rozměrů. Nádory větších rozměrů mohou být náhodně zachyceny při zobrazovacích vyšetřeních. Vzácně se mohou i klinicky manifestovat, nejčastěji hematurií. Na zobrazovacích vyšetřeních lze renomedulární tumor pouze velmi obtížně odlišit od ostatních (i maligních) nádorů ledvin. Dle doporučení EAU by měla být v indikovaných případech zvažována histologická verifikace biopsií.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Bazzi WM, Huang H, Al-Ahmadie H, et al. Clinicopathologic features of renomedullary interstitial cell tumor presenting as the main solid renal mass. *Urology*. 2014;83(5):1104-1106.
2. Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Incidental detection of renomedullary interstitial cell tumor in a renal biopsy specimen. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;19(4):1007-1008.
3. Agras K, Tuncel A, Aslan Y, et al. Adolescent renomedullary interstitial cell tumor: a case report. *Tumori*. 2005;91(6):555-557.
4. Kumar S, Choudhary GR, Nanjappa B, et al. Benign medullary fibroma of the kidney: a rare diagnostic dilemma. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3:43-47.

5. Lerman RJ, Pitcock JA, Stephenson P, et al. Renomedullary interstitial cell tumor (formerly fibroma of renal medulla). *Hum Pathol*. 1972;3(4):559-568.
6. Caliò A, Warfel KA, Eble JN. Renomedullary Interstitial Cell Tumors: Pathologic Features and Clinical Correlations. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1693-1701.
7. Lu Z, Al-Obaidy K, Cheng L, et al. Immunohistochemical characteristics of renomedullary interstitial cell tumor: a study of 41 tumors with emphasis on differential diagnosis of mesenchymal neoplasms. *Hum Pathol*. 2018;82:46-50.
8. Mai KT. Giant renomedullary interstitial cell tumor. *J Urol* 1994;151(4):986-988.

9. Stuart GS, Ivan P, James HE, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-488.
10. Hora M. Nádory ledvin. *Urolog. praxi*. 2005;1:28-30.
11. Kolář J, Pitra T, Pivovarovčiková K, et al. Biopsie nádorů ledvin – indikace, provedení, výsledky. *Ces Urol*. 2020;24(2):113-125.
12. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399-410.

Metastazující/multicentrický renální epiteloïdní angiomyolipom – klinická kazuistika

MUDr. Ondřej Cempírek¹, MUDr. Tomáš Málek¹, MUDr. Roman Boháč²

¹Urologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, p. o.

²Patologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, p. o.

Renální epiteloïdní angiomyolipom (ReAML) je vzácným podtypem angiomyolipomu. Jedná se o benigní onemocnění ledvin, u kterého byly hlášeny případy agresivního chování a malignity. Tyto tumory představují 8% operovaných angiomyolipomů ledviny. Diagnostika se opírá o histologický nále. Cílem práce je podat přehled informací o této problematice, histologickém obrazu a kazuistice 42leté ženy operované na našem pracovišti, u které bylo prokázáno multicentrické či metastatické postižení lymfatické uzliny retroperitonea.

Klíčová slova: renální epiteloïdní angiomyolipom, PECom, katepsin K, mTOR.

Metastatic/multicentric renal epithelioid angiomyolipoma – clinical case report

Renal epithelioid angiomyolipoma (ReAML) is a rare subtype of angiomyolipoma. It is a benign kidney disease, in which cases of aggressive behavior and malignancy have been reported. These tumors represent 8% of operated kidney angiomyolipomas. Diagnosis is based on histological findings. The aim of this text is to review the information on this issue, the histological picture and the case report of a 42-year-old woman operated at our department who was found to have multicentric or metastatic involvement of the retroperitoneal lymph node.

Key words: renal epithelioid angiomyolipoma, PECom, cathepsin K, mTOR.

Úvod

Renální epiteloïdní angiomyolipom (ReAML) patří mezi PEComy (perivascular epithelioid cell tumours – nádory z perivaskulárních epiteloïdních buněk). ReAML jsou benigní nádory, byly však hlášeny případy agresivního chování a malignity. ReAML jsou raritní nádory, které představují asi 8% operovaných angiomyolipomů (AML) (3). Maligní ReAML jsou charakteristické lokoregionální propagací s možným rozvojem uzlinových či vzdálených metastáz. Pro nádory jsou charakteristické inaktivační mutace nádorových supresorů TSC1 a TSC2, jejichž mutované genové produkty působí hyperaktivaci mTOR (5). Diagnostika je založena na histopatologickém vyšetření,

kde jsou přítomny epiteloïdní buněčné složky mezi typickými angiomyolipomatózními buňkami (3). Pro diagnózu je nutná přítomnost více než 80% zastoupení epiteloïdních buněk. Radiodiagnostické vyšetření může preoperačně vznést podezření na ReAML, neboť jsou tyto nádory na CT vyšetření chudé na tuk (3). Mohou být mylně diagnostikovány jako světlobuněčný renální karcinom. Léčba ReAML je multimodální. Zahrnuje jak chirurgickou, tak imunologickou léčbu mTOR inhibitory (7).

Kazuistika

Žena, 42 let, s recidivujícími infekcemi močových cest, jinak zcela zdravá, přišla na urologickou ambulanci s bolestí břicha a zad

s lateralizací vpravo. Klinické vyšetření břicha odhalilo hmatnou rezistenci pravého horního kvadrantu. Do této chvíle byla pacientka bez jakýchkoli potíží, teploty neudávala, krev v moči nepozorovala.

Počáteční vyšetření zahrnovalo ultrazvukové vyšetření břicha, které odhalilo objemnou masu deformující pravou ledvinu. Následovalo vícefázové CT vyšetření, které prokázalo centrálně nekrotickou exofyticky rostoucí masu o velikosti 12 cm vycházející z pravé ledviny (Obr. 1, 2). Dále byla popisována regionální retroperitoneální lymfadenopatie bez vzdálených metastáz.

Pro velikost tumoru a s tím spojený nedostatek prostoru v dutině břišní jsme se rozhodli

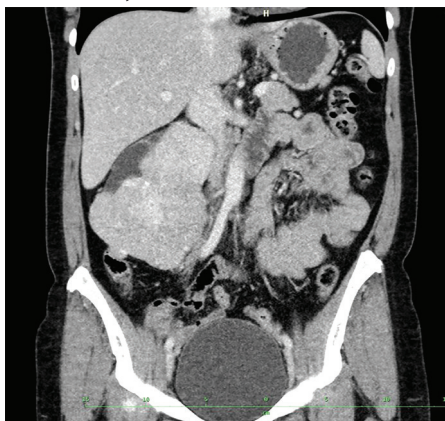
pro laparotomický přístup ze subkostálního řezu. Po pravostranné nefrektomii byla provedena také pravostranná adrenalectomie s ohledem na perioperační suspektní invazi tumoru do nadledviny. Dále následovala lymfadenektomie parakaválně a interaortokaválně hmatných a viditelných uzlin. Materiál byl odeslán na histologické vyšetření místního patologického oddělení. Vyšetření prokázalo rysy odpovídající nádoru ze skupiny PComu – angiomyolipom ledviny. Stejný histologický náleze se prokázal také v jedné z uzlin. Naše patologické oddělení odeslalo materiál ke druhému čtení na vyšší pracoviště. Definitivně byl potvrzen PCom v oblasti ledviny a jedné mízní uzliny. Některé histologické rysy tumoru byly suspektní (např. atypie, mnohojaderné buňky). Patolog uzavřel náleze jako metastázu či multicentrický výskyt ReAML. Nádor byl pozitivní na HMB-45 a melan-A, ale negativní na pan-cytokeratin. Resekční okraj byl negativní na nádorové buňky a perioperační období bylo bez obtíží.

V době psaní tohoto článku je pacientka zařazena do dispenzární péče urologa. Kontrolní CT vyšetření břicha plánujeme za 6 měsíců od operace pro riziko recidivy a vzdálených metastáz.

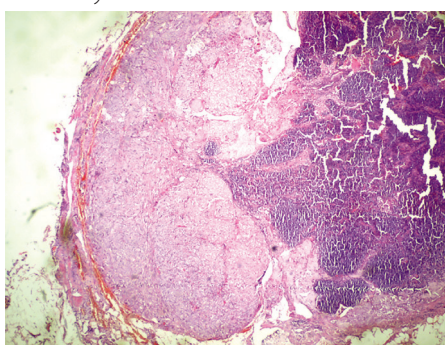
Diskuze

PComy jsou mezenchymální nádory složené z histologicky a imunohistochemicky odlišných perivaskulárních epiteloïdních buněk od buněk nenádorových, které jsou charakterizovány koexpresí svalových a melanogenetických markerů. Byla prokázána přítomnost katepsinu K u velkého počtu PComů (2). Katepsin K byl navržen jako relativně specifický marker pro odlišení těchto proliferací od většiny lidských tumorů (2). Tato skupina lézí zahrnuje angiomyolipom, plicní i mimoplicní sugar tumory, lymfangioleiomyomatózu, myomelanocytární tumor z jasných buněk ligamentum falciforme/ligamentum teres hepatis a vzácné tumory z jasných buněk jiných anatomických lokalizací. V urogenitálním traktu byly PComy popsány v ledvinách, močovém měchýři, prostatě, varlatech a močové trubici (1). ReAML jsou vzácné nádory (identifikovány u méně než 100 jedinců z milionu) a představují 8 % operovaných angiomyolipomů (AML) (3). Mohou

Obr. 1. CT vyšetření – frontální rovina



Obr. 3. Mikroskopický preparát nádorem postižené uzliny



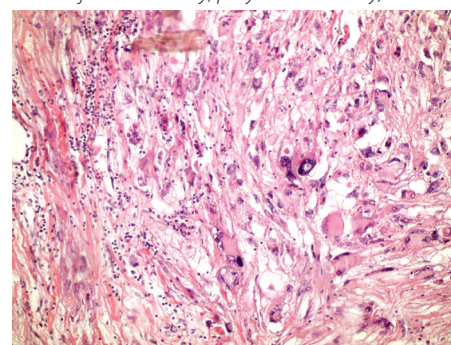
se také vyskytovat jako součást komplexu tuberózní sklerózy, v tomto případě jsou léze častěji multicentrické (2). Ačkoli jsou AML téměř univerzálně benigní povahy, byly zdokumentovány maligní projevy AML s lokálně agresivním i metastatickým chováním. Přibližně u 8 % ReAML se prokázal zvýšený stupeň diferenciacie epiteloïdů (3).

ReAML jsou považovány za maligní, pokud jsou splněny tři a více z následujících čtyř podmínek: (a) jaderná atypie epitelu $\geq 70\%$, (b) počet mitóz ≥ 2 na 10 polí, (c) přítomnost atypických mitotických figur a (d) přítomnost nekrózy (4). ReAML se vyskytují v průměrném věku pacienta přibližně 40 let a mají rovnoměrnou distribuci mezi pohlavími. Naproti tomu sporadické konvenční renální AML se vyskytují častěji u žen a průměrný věk pacientů při výskytu je přibližně o dekádu vyšší než u ReAML (2). Charakteristické jsou mutace v genech TSC1/TSC2 a translokace genu TFE3, které vedou k hyperaktivaci komplexu mTOR. Terapeutickou inhibicí této aktivity mTOR dochází prokazatelně ke zmenšení a kontrole nádoru. Mezi tyto inhibitory řadíme rapamycin či everolimus (5).

Obr. 2. CT vyšetření – transverzální rovina



Obr. 4. Mikroskopický preparát ReAML (atypie, mnohojaderné buňky, polymorfní buňky)



Typické AML obsahují tukové složky, které se na ultrasonografii obvykle jeví jako homogenní hyperechogenní léze, zatímco ReAML postrádají specifické znaky (6). Klasickým charakteristickým znakem AML na CT je přítomnost denzity tuku, která se projevuje jako hypodenzní léze s hodnotou < 10 HU. Oproti tomu náleze na CT může vznést podezření na ReAML, neboť jsou tyto nádory na CT vyšetření chudé na tuk. Mohou být tak mylně diagnostikovány jako světlobuněčný renální karcinom (3). Objem tumoru u ReAML je obvykle větší (obvykle > 7 cm) ve srovnání s AML (4).

Současné možnosti léčby zahrnují chirurgické řešení a systémovou léčbu. Chirurgická resekce je základem léčby ReAML. U nádorů o velikosti ≥ 4 cm je za ideální léčbu považována radikální nefrektomie. Naproti tomu u nádorů < 4 cm se obvykle provádí parciální nefrektomie. U pacientů, kteří nemohou být léčeni chirurgicky, lze použít jako léčbu první volby mTOR inhibitory (7).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že ReAML je neobvyklý nádor, který může být zaměněn s jinými

entitami během patologické analýzy a nelze jej pomocí radiodiagnostických zobrazení spolehlivě odlišit od jiných novotvarů s nízkým obsahem lipidů. Některé klíčové radiografické rysy mohou naznačovat spíše přítomnost ReAML než konvenčního AML. Mezi tyto charakteristiky patří na lipidy chudý, typicky nekalcifikovaný, heterogenně se zvětšující objemný tumor. Prevalence

je vyšší zvláště u pacientů s komplexem tuberozní sklerózy nebo multicentrickými AML (2). Na rozdíl od AML obsahuje ReAML určitý počet epitelioidních buněk, které mohou souviset s jeho maligním chováním. Chirurgická resekce je primární léčbou a vzhledem k malignímu potenciálu ReAML je po operaci nutné dlouhodobé sledování. Cílenou terapií mTOR inhibitory lze

použít jako léčbu první volby u pacientů, kteří nemohou být léčeni chirurgicky. V současné době je většina výzkumu ReAML založena na kazuistikách nebo analýzách a stále chybí komplexní porozumění jeho klinickým a patologickým rysům (4).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Martignoni G, Pea M, Zampini C, et al. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2015;32(2):140-159.
2. Vicens RA, Jensen CT, Korivi BR, Bhosale PR. Malignant renal epithelioid angiomyolipoma with liver metastasis after resection: a case report with multimodality imaging and review of the literature. *Journal of Computer Assisted Tomography* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 13];38(4):574-577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24887578/>.
3. Lasri A, Touzani MA, Lahyani M, et al. Angiomyolipome rénal

- épithélioïde malin (AREM): à propos d'un cas rare. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 13];33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689830/>.
4. Yang J, Liang C, Yang L. Advancements in the diagnosis and treatment of renal epithelioid angiomyolipoma: a narrative review. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2022;38(10):925-932.
 5. Lattanzi M, Deng FM, Chiriboga LA, et al. Durable response to anti-PD-1 immunotherapy in epithelioid angiomyolipoma: a report on the successful treatment of a rare malignancy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1).
 6. Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdominal Radiology*. 2017;43(4):880-898.
 7. Liu F, Yuan H, Li X, Tang J, Tian X, Ji K. A new management strategy for renal angiomyolipomas: superselective arterial embolization in combination with radiofrequency ablation. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Mar 23];7(23):766-766. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990007/>.

Připravujeme do Urologie pro praxi

2023

4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Zvýšení presnosti diagnostiky karcinomu prostaty glykoprofiláciou sérových onkomarkerov
- Adrenalektomie
- Parapelvické cysty ledviny

SEXUÁLNÍ A REPRODUKČNÍ MEDICÍNA

- Možné komplikace vaskektomie
- Riziko substituce testosteronem

VE ZKRATCE

- Metabolické vyšetření
- Aktuální možnosti farmakoterapie erektilní dysfunkce

DOBRÁ RADA

- Inkontinenční pomůcky a jejich preskripce

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Priapismus
- Odstranění velké retroperitoneální metastázy spoluprací multidisciplinárního týmu

...a spoustu dalších zajímavých témat, informací o námi pořádaných vzdělávacích akcích, knižních novinkách...



VYJDE
V
PROSINCI

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Kardiovaskulární bezpečnost substituční terapie testosteronem: komentář ke studii TRAVERSE

MUDr. David Čapka

Andrologická klinika, Praha

Urologická klinika 3. LF UK v Praze a FNKV, Praha

Ve sdělení komentujeme studii hodnotící riziko dlouhodobých kardiovaskulárních příhod u mužů s hypogonadismem při substituční terapii testosteronem. Autoři v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s noninferioritou zařadili muže ve věku 45 až 80 let, kteří měli vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění nebo ho již prodělali. Pacienti udávali symptomy snížené hladiny testosteronu, které byly laboratorně potvrzeny (výsledky hladiny testosteronu v séru na lačno byly < 300 ng/dl (10,4 nmol/L) na základě dvou spolehlivých měření). Randomizace byla provedena 1 : 1 k dennímu užívání gelu s transdermálním podáním obsahujícím 1,62% testosteronu (n = 2 596) nebo odpovídajícího placeba (n = 2 602).

Primárním cílovým parametrem kardiovaskulární bezpečnosti byla doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli složky závažných nežádoucích srdečních příhod (MACE), která byla hodnocena jako kombinace následujících: 1. úmrtí z kardiovaskulárních příčin, 2. infarkt myokardu bez fatálního následku, 3. mozková příhoda bez fatálního následku.

Primární kardiovaskulární cílový parametr se vyskytl u 182 pacientů (7,0%) ve skupině léčené testosteronem a u 190 pacientů (7,3%) ve skupině léčené placebem. Bylo prokázáno, že u mužů s hypogonadismem a již existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem nebyla podle analýzy z hlediska MACE substituční terapie testosteronem více riziková než terapie placebem.

Klíčová slova: testosteron, hypogonadismus, substituční terapie, kardiovaskulární onemocnění.

Cardiovascular safety of testosterone replacement therapy

This paper comments on a study that evaluates the risk of long-term cardiovascular events in men with hypogonadism undergoing testosterone replacement therapy. In a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority study, the authors included men aged 45 to 80 years who had a high risk of cardiovascular disease or had previously experienced it. Patients reported symptoms of hypogonadism, which were laboratory confirmed (fasting serum testosterone levels were < 300 ng/dl (10.4 nmol/L) based on two reliable measurements). Randomization was conducted in a 1 : 1 ratio for daily use of transdermal 1.62% testosterone gel (n = 2 596) or matching placebo (n = 2 602).

The primary cardiovascular endpoint was the time from randomization to the first occurrence of any component of a major adverse cardiovascular event (MACE), which was defined as a combination of the following: (1) cardiovascular death, (2) non-fatal myocardial infarction, (3) non-fatal stroke. Noninferiority required an upper limit of less than 1.5 for the 95% confidence interval of the hazard ratio among patients receiving at least one dose of testosterone or placebo.

The primary cardiovascular endpoint occurred in 182 patients (7.0%) in the testosterone-treated group and in 190 patients (7.3%) in the placebo-treated group [HR 0.96; 95% confidence interval, 0.78–1.17; p < 0.001 for noninferiority]. In men with hypogonadism and pre-existing or a high risk of cardiovascular disease, testosterone-replacement therapy was noninferior to placebo with respect to the incidence of MACE, according to the analysis.

Key words: testosterone, hypogonadism, replacement therapy, cardiovascular disease.

Úvod

Účinky substituční terapie testosteronem u starších mužů s hypogonadismem na kardiovaskulární systém nebyly zatím stále

jasně ověřeny a stanoveny. Retrospektivní kohortové studie zahrnující muže užívající testosteron substituční terapii ukázaly rozporuplné výsledky, přičemž některé vykázaly

zvýšené a jiné snížené kardiovaskulární riziko (1–5). Malé randomizované studie podobně neprokázaly konzistentní souvislost léčby testosteronem s kardiovaskulárním rizikem,



MUDr. David Čapka
Andrologická klinika, Praha
capka@andrologickaklinika.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):180-183

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2023

ačkoliv žádná nebyla navržena tak, aby systematicky hodnotila kardiovaskulární výsledky a všechny byly nedostatečně obsáhlé a měly krátkou dobu trvání (6–10).

Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (U. S. Food and Drug Administration; FDA) vydal pokyny 3. března 2015 v reakci na obavy a protichůdné údaje ohledně kardiovaskulární bezpečnosti substituční terapie testosteronem. Bylo doporučeno pomocí klinických studií určit, zda je substituční léčba testosteronem spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod (11). Aktuální zmiňovaná studie pro hodnocení dlouhodobých kardiovaskulárních příhod a účinnosti odezvy u hypogonadálních mužů při substituční terapii testosteronem (The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men; TRAVERSE) byla autory navržena tak, aby určila vlivy substituční terapie testosteronem na výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod (major adverse cardiac events; MACE) mezi muži středního a vyššího věku s hypogonadismem a buď již s existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo jeho vysokým rizikem.

Metoda

Návrh a dohled studie

Tým autorů provedl randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii na 316 pracovištích klinických studií ve Spojených státech amerických (USA). Studie byla financována konsorciem výrobců testosteronu a byla pod dohledem Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research (C5Research) s podporou smluvní výzkumné organizace. Protokol studie byl navržen výkonným výborem a sponzorem. Národní a institucionální regulační a etické orgány schválily protokol a všichni pacienti poskytli písemný informovaný souhlas. Nezávislý výbor pro sledování údajů a bezpečnosti přezkoumal nezáslepené údaje o bezpečnosti. Klinická databáze byla udržována společností a následně převedena do C5Research pro nezávislé statistické analýzy.

Zkušební populace

K zařazení do studie byli způsobilí muži s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo zvýšeným kardiovaskulárním rizikem

ve věku 45 až 80 let, kteří uváděli jeden nebo více příznaků hypogonadismu včetně snížené sexuální touhy nebo libida, poklesu výskytu spontánní erekce, únavy nebo snížené energie, depresivní nálady, ztráty axilárního nebo stýdkého ochlupení nebo snížené frekvence holení, návalů horka a měli měřené na lačno dvě sérové hladiny testosteronu nižší než 300 ng/dcl (10,4 nmol/l) ve vzorcích krve získaných mezi 5.00–11.00 hod. ráno a s odstupem 48 hodin. Sérové hladiny testosteronu byly měřeny v centrální laboratoři za použití kapalinové chromatografie – tandemové hmotnostní spektrometrie. Kardiovaskulární onemocnění bylo autory definováno jako klinické nebo angiografické prokázání ischemické choroby srdeční (IChS), cerebrovaskulární onemocnění nebo periferní arteriální ischemické choroby. Zvýšené kardiovaskulární riziko bylo definováno jako přítomnost tří nebo více z následujících rizikových faktorů: arteriální hypertenze, dyslipidemie, současné kouření, 3. stadium chronického onemocnění ledvin, diabetes mellitus, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu vysoké senzitivity, věk 65 let nebo starší nebo Agatstonovo koronární kalciové skóre nad 75. percentilem pro věk a rasu. Kritéria vyloučení zahrnovala: vrozený nebo získaný těžký hypogonadismus definovaný jako hladina testosteronu < 100 ng/dcl (3,5 nmol/l), anamnézu karcinomu prostaty nebo benigní hyperplazie prostaty, zvýšenou hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) nad 3 ng/ml, trombofilii a selhání srdeční činnosti. Pacienti nemohli být zařazeni do 4 měsíců po akutním koronárním syndromu, cévní mozkové příhodě (CMP), nebo koronární i periferní revaskularizaci nebo do 6 měsíců po léčbě testosteronem či androgenními steroidy.

Design studie

Pacienti byli týmem náhodně přiřazeni v poměru 1 : 1 k denní transdermální aplikaci 1,62% testosteronového gelu nebo odpovídajícímu placebo gelu dodávanému v dávkovacích pumpách. Randomizace byla provedena podle přítomnosti nebo nepřítomnosti preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Aby se zabránilo odslepení, pacienti ani tým provádějící studii neznali hladiny testosteronu po vstupním stavu měřené v centrální laboratoři. Úpravy dávky k udržení hladin testosteronu mezi 350 a 750 ng/dcl (12,1 až 26,0 nmol/l) nebo reakce na

hematokrit vyšší nad 54% byly řízeny centrálně pomocí automatizovaného algoritmu. Pacienti, kteří byli náhodně přiřazeni k placebo, podstoupili předstírané úpravy dávky k udržení zaslazení. Testosteron nebo placebo byly vysazeny u pacientů s hladinami testosteronu, které přesahovaly 750 ng/dcl (26,0 nmol/l) nebo s hematokritem, který přesahoval 54% i po úpravě na nejnižší dávku, stejně jako u pacientů, kteří měli nově stanovenou diagnózu karcinomu prostaty, nebo u nichž bylo shledáno riziko sebevraždy. V opačném případě měla přidělená intervence pokračovat po dobu trvání studie. Hodnotitelé obdrželi specifické pokyny týkající se péče a doporučení k dalšímu specializovanému vyšetření u pacientů se zvýšenou hladinou PSA.

Cílové parametry

Primárním cílovým parametrem kardiovaskulární bezpečnosti byla doba od randomizace do prvního výskytu jakékoli složky MACE, která byla hodnocena jako kombinace následujících: 1. úmrtí z kardiovaskulárních příčin, 2. infarkt myokardu bez fatálního následku, 3. mozková příhoda bez fatálního následku. Sekundární cílový parametr kardiovaskulární bezpečnosti byl první výskyt jakékoli složky skupiny úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu bez fatálního následku, cévní mozkové příhody bez fatálního následku nebo koronární revaskularizace během analýzy do příhody. Terciární cílový parametr zahrnoval úmrtí z jakéhokoli příčiny, hospitalizaci nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání, periferní arteriální revaskularizaci a žilní tromboembolické příhody. Nezávislá komise pro klinické příhody, jejíž členové nebyli obeznámeni o přidělení do zkušebních skupin, posuzovala všechny kardiovaskulární cílové parametry.

Statistická analýza

V této studii autoři a jejich tým použili COXův proporcionální regresní model k odhadu poměru rizik a jeho oboustranného 95% intervalu spolehlivosti pro primární cílový parametr s testosteronem ve srovnání s placebem. Dále s úpravou na preexistující kardiovaskulární onemocnění.

Studie byla navržena tak, aby byla ukončena poté, co bylo docíleno 256 případů z hodnocených primárních cílových parametrů. Populace s plnou analýzou se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci. Kontrolní popula-

ce se skládala ze všech pacientů, kteří podstoupili randomizaci a dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo. Primární analýza zahrnovala kontrolní populaci a byla opakována v podpůrné analýze zahrnující populaci s úplnou analýzou. Hlavní analýza citlivosti zahrnovala MACE, které se vyskytly během období od randomizace do 365 dnů po poslední dávce léčiva.

Výsledky

Pacienti

Podle studie byl první pacient zařazen 23. května 2018. Celkem 5 246 pacientů podstoupilo randomizaci, a 20 pacientů bylo vyloučeno z úplné analýzy populace z důvodu duplicitního zařazení zahrnujícího celkem 42 identifikačních čísel pacientů. Z 5 204 pacientů v populaci s plnou analýzou jich bylo 2 601 přiděleno k léčbě testosteronem a 2 603 k léčbě placebem. Kontrolní populace zahrnovala 5 198 pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku testosteronu nebo placebo (2 596 pacientů ve skupině léčené testosteronem a 2 602 ve skupině léčené placebem). V dubnu 2019 ukázala autorům zaslepená data z první skupiny léčených 2 669 pacientů souhrnný výskyt primárních příhod pod předpokládanou četností 1,5 % za rok. Proto výkonný výbor a zadavatel studie dne 31. května 2019 ukončili zařazení pacientů, kteří byli kvalifikováni na základě kardiovaskulárních rizikových faktorů a následně do studie byli zařazení pouze pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Následně na základě zaslepeného hodnocení souhrnné aktuální míry závažných nežádoucích srdečních příhod byl nábor ukončen 1. února 2022 a návštěvy na konci zkušebního období začaly po 31. květnu 2022. Při ukončení následného sledování se vyskytlo 372 příhod primárního cílového parametru a 306 příhod primárního cílového parametru příhod se kvalifikovalo pro analýzu hlavní citlivosti.

Do studie bylo zařazeno 2 847 pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a 2 357 pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vstupní střední hladina testosteronu v séru byla 227 ng/dcl (7,8 nmol/l) v celé studijní skupině skupiny. Demografické charakteristiky byly reprezentativní pro populaci mužů středního a staršího věku s hypogonadismem a vysokým rizikem kardiovaskulárních

příhod. Ve skupině léčené testosteronem bylo průměrné trvání léčby 21,8 a sledování 33 měsíců. Ve skupině léčené placebem to bylo 21,8 měsíců trvání léčby a 33 měsíců sledování. Celkem 61,4% pacientů ve skupině užívající testosteron přerušila podávání testosteronu. Ve skupině s placebem 61,7% pacientů vysadila placebo.

Koncové parametry hodnocení

Průměrná denní dávka testosteronu byla 65 ± 22 mg. Po 12 měsících byl střední nárůst sérových hladin testosteronu od výchozí hodnoty 148 ng/dcl (5,1 nmol/l) ve skupině s testosteronem, ve srovnání se zvýšením o 14 ng/dcl (0,5 nmol/l) ve skupině s placebem. První posuzovaná závažná srdeční příhoda se vyskytla u 182 pacientů (7,0%) ve skupině léčené testosteronem a u 190 pacientů (7,3%) ve skupině léčené placebem. V hlavní analýze citlivosti (s přezkoumáním údajů o příhodách, které se vyskytly > 365 dní po poslední dávce) se primární posuzovaná nežádoucí příhoda vyskytla u 154 pacientů (5,9%) ve skupině léčené testosteronem a u 152 pacientů (5,8%) ve skupině léčené placebem. Mezi studijními skupinami nebyly pozorovány žádné zjevné klinicky významné rozdíly ve výskytu sekundárních kardiovaskulárních příhod. Vyšší incidence plicní embolie, která je součástí posuzovaného terciálního kontrolního parametru žilních tromboembolických příhod, se vyskytla ve skupině s testosteronem více než ve skupině s placebem (0,9% vs. 0,5%).

Nežádoucí účinky

Karcinom prostaty byl během analýzy zjištěn u 12 pacientů (0,5%) ve skupině léčené testosteronem a u 11 pacientů (0,4%) ve skupině léčené placebem. Zvýšení hladin PSA oproti vstupnímu stavu bylo větší u pacientů ve skupině léčené testosteronem (0,20–0,61 ng/ml) než u pacientů ve skupině léčené placebem (0,08–0,90 ng/ml). Změna středního systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu za 6 měsíců byla 0,3 mmHg ve skupině léčené testosteronem a 1,5 mmHg ve skupině léčené placebem. Arytmie bez fatálního následku vyžadující intervenci se vyskytla u 134 pacientů (5,2%) ve skupině léčené testosteronem a u 87 pacientů (3,3%) ve skupině léčené placebem, fibrilace síní se vyskytla u 91 pacientů ve skupině léčené testosteronem (3,5%) a u 63 pacientů

(2,4%) ve skupině užívajících placebo a akutní poškození ledvin (ARI) se vyskytlo u 60 pacientů (2,3%) ve skupině léčené testosteronem a 40 pacientů (1,5%) ve skupině léčené placebem.

Diskuze

Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná studie byla provedena s cílem řešit nejistotu, zda substituční terapie testosteronem u mužů středního a staršího věku s hypogonadismem zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod. Do studie autoři zahrnuli muže s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním nebo s vícečetnými kardiálními rizikovými faktory, u kterých bylo zvýšené riziko nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Mezi pacienty, kteří dostávali testosteron nebo placebo v průměrné době 22 měsíců, byla testosteronová substituční terapie noninferiorní ve srovnání s placebem stran výskytu MACE. Poměr rizik pro primární cílový parametr byl 0,96, což podporuje nález noninferiority, který byl týmem potvrzen v analýzách citlivosti s úpravou vlivu přerušeni nebo vysazení testosteronu nebo placebo.

Úřad FDA zahájil přezkoumání kardiovaskulární bezpečnosti testosteronových přípravků v roce 2010 poté, co byla malá placebem kontrolovaná studie předčasně ukončena z důvodu zvýšeného výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří dostávali testosteronovou terapii (12). Následné metaanalýzy však přinesly rozdílné výsledky a většina, včetně nedávné metaanalýzy na úrovni pacienta, tyto nálezy nepotvrdila (13). Kardiovaskulární příhody v těchto studiích nebyly posuzovány jednotně. Definice byly široké, nekonzistentní a studie nebyly adekvátně uzpůsobeny hodnocení kardiovaskulárních rizik.

Téměř polovina pacientů zařazených do aktuální studie byla ve věku 65 let nebo starších a více než polovina měla preexistující kardiovaskulární onemocnění. 372 hodnocených primárních cílových příhod, které se vyskytly v této studii, bylo co do počtu podle autorů větší než ve všech předchozích randomizovaných studiích s testosteronem. Výskyt plicní embolie byl vyšší u pacientů léčených testosteronem než u placebo. Ačkoli většina hlášených případů trombózy spojené s léčbou testosteronem byla u mužů se základní trombofilii, metaanalýza randomizovaných studií neprokázala souvislost mezi žilními

tromboembolickými příhodami a užíváním testosteronu u širší populace (13–14).

Zjištění týmu autorů podporují současná doporučení, že testosteron by měl být používán s opatrností u mužů s anamnézou předchozí tromboembolické příhody (15).

U pacientů, kteří dostávali testosteron, bylo zjištěno více případů arytmií bez fatálních následků vyžadujících intervenci, fibrilací síní a ARI, než mezi pacienty, kteří dostávali placebo. Tyto nežádoucí příhody se neočekávaly. Kohortová studie naznačila, že normalizace nízkých hladin testosteronu při substituční terapii testosteronem byla spojena se snížením incidence fibrilace síní (16). V nyní zmiňované studii bylo malé zvýšení krevního tlaku pozoro-

vané u skupiny léčené testosteronem podobné tomu, které bylo hlášeno dříve u jiných lékových forem testosteronu (17). Kontrolované studie ukázaly, že užívání testosteronu u starších mužů zlepšuje mimo jiné sexuální funkce (18–20), zvyšuje minerálovou hustotu kostí (21), koriguje nevysvětlitelnou anémii (22, 23) a může snižovat depresivní symptomy (24).

Závěr

Jelikož nedostatek testosteronu není život ohrožujícím stavem, nejistota ohledně možného zvýšení kardiovaskulárního rizika testosteronové substituční terapií ovlivňovala rozhodnutí klinických lékařů a jejich pacientů o jejich zahájení (15). Podle autorů nynější studie zjištění týkající

se kardiovaskulární bezpečnosti testosteronu mohou usnadnit informování pacientů a mohou být nápomocná k lepšímu zvážení možných přínosů a rizik léčby testosteronem u mužů středního a staršího věku s hypogonadismem. U mužů s hypogonadismem a prokázanými kardiovaskulárními onemocněními nebo vícenásobným rizikem pro vznik srdečních příhod nebyla substituční terapie testosteronem rizikovější než u podávání placebo s ohledem na výskyt závažných nežádoucích srdečních příhod během průměrného sledování 33 měsíců. Celkový výskyt nežádoucích příhod byl podle týmu ve studii obecně nízký.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother.* 2014;48:1138-44.
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014;9(1):e85805.
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:725-733.
- Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2050-2058.
- Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310:1829-1836.
- Alexander GC, Iyer G, Lucas E, et al. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2017;130:293-305.
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1327-1351.
- Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(11):e015284.
- Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:943-956.
- Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11:108.
- Food and Drug Administration. FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging: requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. FDA drug safety communication. 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>).
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363:109-122.
- Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(6):e381-e393.
- Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism.* 2014;63:989-994.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-1744.
- Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e004880.
- White WB, Bernstein JS, Rittmaster R, Dhingra O. Effects of the oral testosterone undecanoate Kyzatrex™ on ambulatory blood pressure in hypogonadal men. *J Clin Hypertens.* 2021;23:1420-1430.
- Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of testosterone solution 2% on testosterone concentration, sex drive and energy in hypogonadal men: results of a placebo controlled study. *J Urol.* 2016;195:699-705.
- Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3096-104.
- Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2673-2681.
- Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:471-479.
- Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:725-735.
- Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:480-490.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med.* 2016;374:611-624.



NEDOSTATEK TESTOSTERONU U MUŽŮ? Optimální start ve formě transdermálního gelu.¹



Vstupte zdarma do on-line kurzu (27minut)

„Mužské stárnutí a nedostatek testosteronu“ na www.EUNI.cz a získejte 3 body



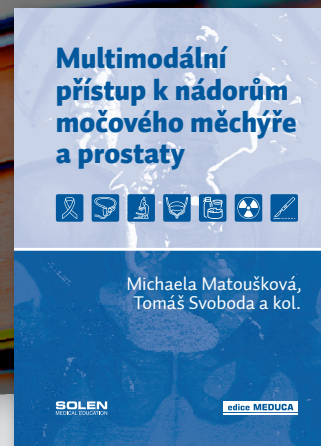
Zkrácené SPC - viz inzerce v rámci časopisu.

1. Na základě nejnovějšího doporučení EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2023

BESINS HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám



Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Číhalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti**.

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu získala **Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“ (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).



ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ **REDAKČNÍ PRÁCE**, PRECIZNĚ ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY (jazykové, typografické a autorské korektury)



PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ **GRAFICKÉ NÁVRHY** A SAZBU včetně zpracování obrazové dokumentace a tabulek



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH



UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY V NAŠEM E-SHOPU



Informovaný pacient se lépe uzdravuje

Mgr. Bc. Hana Novotná

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Při edukaci a informování pacientů je třeba myslet na srozumitelnost předávaných informací se zřetelem na to, že velká část populace má nízkou zdravotní gramotnost a může pro ně být obtížné odbornějším informacím porozumět. Evropská urologická společnost (EAU) vytváří internetové stránky s věcně správnými a zároveň srozumitelnými informacemi, které se v současné době stávají dostupnými i pro české pacienty. Možnosti jejich využití jsou velmi široké a nabízí českým zdravotníkům a pacientům velmi účinný nástroj pro zlepšení informovanosti, a tím i průběhu léčby.

Klíčová slova: komunikace, zdravotní gramotnost, informovanost pacientů.

An informed patient recovers better

When educating and informing patients, it is necessary to think about the clarity of the given information, taking into account that a large part of population has low health literacy and it may be difficult to understand more specialized information. European Association of Urology (EAU) is creating a website with factually correct and well understandable information, which is currently becoming available also to Czech patients. The possibilities for their use are very wide and offer Czech health professionals and patients a very effective tool for improving information and thus the course of treatment.

Key words: communication, health literacy, patient information.

Dnes už málokdo pochybuje o pravdivosti tvrzení v nadpisu, které je ostatně podpořeno i řadou výzkumů, ale zajímá nás spíše cesta, jak docílit toho, aby byl pacient skutečně informován (1, 2). Slovo skutečně zdůrazňuji, protože v našem „informačním věku“ je velice snadné informace získávat i předávat všemi kanály, které jsou pro takovou věc vůbec představitelné – od ústně sdělovaných, přes tištěné, multimediální, kreslené, hrané, aplikované, virtuální...

Pacient, který vstupuje do ordinace již vybaven těžko měřitelným množstvím informací (všichni známe vtipy o Dr. Googlovi), je posléze zasypán dalším přidělem informovaných souhlasů, formulářů o poskytování či neposkytování informací, na které jeho ošetřující personál v dobré víře (pacient si přeci informace žádá, má na ně právo a je třeba, aby se rozhodl na základě jejich uvážení)

navrší ještě informace o diagnóze, prognóze, medikaci a terapii. Není tedy problémem informace získávat a předávat, ale zajistit, aby informace skutečně splnily svůj účel – totiž pomoci nemocnému pochopit, co se s ním děje a jak je možné společným úsilím ovlivnit, co se s ním bude dít dál.

Při snaze o co nejlepší informovanost pacienta (ve smyslu pochopení onemocnění a léčby) je třeba brát v úvahu tzv. zdravotní gramotnost, kterou můžeme chápat jako schopnost kvalifikovaně rozhodovat o svém zdraví (3). Avšak tato gramotnost je až povážlivě nízká. Ukazuje se, že třetina až téměř polovina populace v Evropě nedokáže dostatečně porozumět informacím týkajícím se jejich zdravotního stavu a možnostem léčby (4). Nemusíme si nalhávat, že Česká republika je výjimkou. Dle průzkumu Státního zdravotního ústavu 59,4 % respondentů vykazuje omeze-

nou zdravotní gramotnost, v oblasti zdravotní péče je to 49,5 % obyvatel, v prevenci nemocí 54,1 % a v oblasti podpory zdraví dokonce 64,3 % respondentů. Zdravotní gramotnost přitom může výrazně ovlivňovat zdravotní stav a chování v souvislosti s léčbou (5). Málokterý pacient ovšem dobrovolně přizná, že nerozumí tomu, co se mu zdravotníci snaží sdělit, dokonce to v praxi často vypadá tak, že se více ptá ten, kdo informacím lépe rozumí. Cílem tohoto článku není zvýšit zdravotní gramotnost populace (jakkoli žádoucí by to bylo), ale zaměřit se na to, jaké možnosti máme při předávání informací našim pacientům s vědomím toho, že pro ně může být obtížné nám porozumět.

Kromě toho, že pacienti mohou být již předem indisponováni nízkou zdravotní gramotností, jejich schopnost porozumět sdělovaným informacím navíc snižuje stres,



Mgr. Bc. Hana Novotná
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
hana.novotna@fnmotol.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(3):185-186

Článek přijat redakcí: 22. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2023

se kterým se návštěva lékaře pojí. U vážných onemocnění je takový stres závažnější a je doprovázen náročným procesem přijetí diagnózy, nicméně i u pacientů s lehkým onemocněním se pod vlivem strachu a bolesti zhoršuje schopnost vnímání a porozumění. Je třeba mít neustále na paměti, že situace, které jsou pro nás mnohdy banální (protože známe snadnou léčbu), mohou pro pacienty znamenat obtížně zvladatelnou stresovou situaci a podle toho s pacienty komunikovat.

Z výše uvedeného je zřejmé, že pro pacienta může být velmi obtížné, především (ale nejen) při první návštěvě, porozumět tomu, co se s ním děje a jaké vyšetřovací či léčebné kroky budou následovat. Je proto dobré mít k dispozici pomůcky, které pacientovi usnadní pochopení jeho stavu a usnadní tak situaci všem zúčastněným. Dobře informovaný pacient, který rozumí tomu, co se s ním děje a co bude následovat, se může aktivně podílet na léčbě a spolupracovat se zdravotnickým týmem, takže nakonec jsou spokojenější všichni, a především má pacient lepší šanci na uzdravení se nebo alespoň snesitelnější stonání (6).

Jak by taková pomůcka, která usnadní předání informací pro zdravotníka a jejich pochopení ze strany pacienta, měla vypadat? Důležité je, aby byla pacientovi srozumitelná, dostupná a aby se k ní mohl podle potřeby vracet. Takové vlastnosti mají v podstatě dvě média – tištěný letáček a internetová stránka, ideálně kombinace obojího. Dobrým příkladem takového zdroje informací pro pacienty jsou stránky, které vytváří Evropská urologická společnost (**patients.uroweb.org**). Spojují v sobě několik důležitých aspektů – odbornou správnost, srozumitelnost a dostupnost. Dostatečná odborná úroveň a správnost informací je zajištěna tak, že obsah vytvářejí urologové a urologické sestry na základě právě

platných guidelines. Jejich obsah je pravidelně revidován a upravován tak, jak se mění doporučené postupy.

O srozumitelnost se stará tým odborníků na „běžný jazyk“, který texty napsané zdravotníky přepíše do jazyka srozumitelného i laikům a počítá s nižší úrovní zdravotní gramotnosti. V textech se proto neobjevuje zdravotnický žargon a všechny odborné termíny, které by pacienti měli znát, jsou zvláště vysvětleny. Vysvětleny jsou také anatomické a funkční informace o orgánech, kterých se daný text týká. V praxi není nic neobvyklého, že pacient například neví, co je prostata či biopsie, a během krátkého pobytu v ordinaci lékaře se nestihne nebo stydí zeptat. Převedení textů do jednoduchého, srozumitelného jazyka je základním předpokladem toho, že pacient může předávaným informacím správně porozumět a vytvořit si tak představu o svém onemocnění a jeho léčbě. Kromě textů o jednotlivých onemocněních nebo zdravotních stavech jsou na stránkách krátká animovaná videa, která zobrazují především průběh různých vyšetření a operačních zákroků. Video jsou provázena komentářem, který je opět v běžném, laikům srozumitelném jazyce. Taková videa se zdají být neefektivnějším způsobem, jak vysvětlit mnohdy poměrně složité postupy a pacient tak může získat odpovídající představu například o tom, jak vypadá stent a kam je vlastně zaveden nebo jak se vytvoří a funguje urostomie po cystektomii.

Nejproblematictější bodem je dostupnost – obsah stránek je vytvářen v angličtině, takže je nutné všechny texty překládat do jazyků jednotlivých států. V České republice se díky České urologické společnosti daří postupně překládat texty a komentáře k videím do češtiny, ačkoli jsme teprve na začátku cesty. Při překladech je, kromě věcné správnosti, kladen důraz na zachování srozumitelné úrovně

jazyka. V současné době je na stránkách **patients.uroweb.org/cz** k dispozici text o karcinomu prostaty, který je napsán a přeložen v souladu s novými odbornými doporučeními ve srozumitelném jazyce, a tři videa. Další materiály, které se na stránkách nacházejí, budou postupně revidovány a také budou dodávány další. V současné době se pracuje na překladu informací o infekcích močového ústrojí.

Kromě toho, že tyto stránky slouží jako zdroj informací pro pacienty, mohou pomoci i zdravotníkům při hledání dobrých srozumitelných formulací pro komunikaci s pacienty nebo například při vytváření edukačních či informačních materiálů pro potřeby vlastního pracoviště. Aktuálně pracujeme na vytvoření uceleného informačního materiálu, který bude dostupný off-line a bude tak možné ho pacientům ukázat například na tabletu nebo poslat e-mailem. Kromě toho by měly brzy být dostupné letáčky s odkazem a QR kódem, který povede přímo na stránky **patients.uroweb.org/cz**.

Je třeba si uvědomit, že komunikace probíhá pouze tehdy, pokud všichni účastníci mluví stejným jazykem. Není příliš realistické očekávat, že se pacient, poté co onemocní, urychleně naučí odbornou medicínskou terminologii nebo že porozumí našemu zdravotnickému žargonu. Je tedy na nás, abychom si osvojili vyjadřování, kterému naši pacienti porozumí. Neměli bychom také zapomínat ověřovat, že pacienti informacím skutečně rozumí. V neposlední řadě musíme být schopni pacientům nabídnout informace v takovém množství a takové podobě, které povedou ke vzájemnému porozumění, a společným úsilím tak dospět k tomu nejdůležitějšímu – totiž ke zlepšení zdravotního stavu pacientů.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Paterick TE, Patel N, Tajik AJ, et al. Improving Health Outcomes Through Patient Education and Partnerships with Patients. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;30(1):112-113.
2. Street RL, Makoul G, Arora NK, et al. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Education and Counse-*

- ling. 2009;74(3):295-301.

3. Holčík J. Zdravotní gramotnost a její role v péči o zdraví: k teoretickým základům cesty ke zdraví. 1. vyd. Brno: MSD; 2009.
4. Baccolini V, Rosso A, Di Paolo C, et al. What is the Prevalence of Low Health Literacy in European Union Member States? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(3):753-761.

5. Kučera Z, Pelikan J, Šteflová A. Zdravotní gramotnost obyvatel ČR – výsledky komparativního reprezentativního šetření. *Čas. Léč. Čes*. 2016;155:233-241.

6. Deber RB, Kraetschmer N, Urowitz S, et al. Do people want to be autonomous patients? Preferred roles in treatment decision-making in several patient populations. *Health Expect*. 2007;10(3):248-258.

SpeediCath® Compact



Stvořen pro diskrétnost

Kompaktní katétr
pro *snadnou*
katetrizaci
kdykoliv
a kdekoliv

Máte pacientky, které by
katétr rády vyzkoušely?
Nabízíme vzorky zdarma.
Volejte bezplatnou linku:
800 100 416



Coloplast Czech s.r.o.
Radlická 740/113c, 158 00 Praha 5
tel: 244470212, info@coloplast.cz, www.coloplast.cz

Novinka
pro
ženy



CH10 SÚKL 5015961

CH12 SÚKL 5015962

CH14 SÚKL 5015960

Pozor!
spoluúčast pacientky
229,- Kč
na balení o 30 ks

Výrobce: Coloplast A/S, Høltedam 1, DK-3050 Humlabaek, Dánsko

PM-28055

Zeliftan

SOLIFENACIN/TAMSULOSIN

NECHTE JE LÉTAT

- Úleva od symptomů LUTS*
- Zlepšení kvality života

NOVINKA

Terapeutické indikace:¹

Léčba středně těžkých až těžkých jímacích symptomů (urgence, zvýšená frekvence močení) a mikčních symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH) u mužů, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií.

Zkrácená informace o přípravku ZELIFTAN. Léčivá látka: 6 mg solifenacin-sukcinátu (odpovídá 4,5 mg solifenacinu) a 0,4 mg tamsulosin-hydrochloridu (odpovídá 0,37 mg tamsulosinu) v 1 tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** léčba středně těžkých až těžkých jímacích symptomů (urgence, zvýšená frekvence močení) a mikčních symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty (BPH) u mužů, kteří adekvátně nereagují na léčbu monoterapií. **Dávkování:** 1 tbl (6 mg/0,4 mg) 1x denně, max. denní dávka je 1 tbl (6 mg/0,4 mg). **Porucha funkce ledvin:** opatnost při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu \leq 30 ml/min), max. dávka je 1 tbl (6 mg/0,4 mg). **Porucha funkce jater:** opatnost při středně těžké poruše funkce jater (Child-Pugh skóre 7-9), max. dávka je 1 tbl (6 mg/0,4 mg); kontraindikován při těžké poruše funkce jater (Child-Pugh skóre $>$ 9). **Středně a vysoce účinné inhibitory cytochromu P450 3A4:** max. dávka je 1 tbl (6 mg/0,4 mg), s opatností při současně léčbě středně nebo vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. verapamil, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol. **Pediatriká populace:** neexistuje žádná relevantní indikace. **Způsob podání:** perorálně, s jídlem nebo nezávisle na jídle, tbl se musí polykat celá a zapíjet vodou, nemá se žvýkat, lámat nebo drit. **Kontraindikace:** pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti podstupující hemodialýzu. Pacienti s těžkou poruchou jater. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkým poškozením jater, kteří jsou současně léčeni vysoce účinným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, např. ketokonazolem. Pacienti se závažnými gastrointestinálními poruchami (včetně toxického megakolonu) myasthenia gravis nebo glaukodem s úzkým úhlem a pacienti s rizikem těchto onemocnění. Pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze. **Zvláštní upozornění:** s opatností u pacientů s: těžkou poruchou funkce ledvin, rizikem retence moči, gastrointestinálními obstrukčními poruchami, rizikem snížení gastrointestinální motility, hřátovou hernií/gastroezofageálním refluxem nebo u těch, kteří současně užívají léčivé přípravky (jako jsou bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo zhoršit ezofagitidu, autonomní neuropatii. Pacient má být pečlivě vyšetřen s cílem vyloučit ostatní onemocnění. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou předcházející výskyt syndromu dlouhého QT intervalu a hypokalemie, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu a výskyt Torsade de pointes. Byl hlášen výskyt angioedému s obstrukcí dýchacích cest. Byla hlášena anafylaktická reakce. Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Zeliftan, mají být upozorněni, aby si při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrát, slabost) sedli nebo ležli, dokud tyto příznaky neodezní. Peroperační syndrom plovoucí duhovky (IFS – Intraoperative Floppy Iris Syndrome, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován během operací katarakty a glaukomu u některých pacientů současně či v minulosti léčených tamsulosin hydrochloridem. S opatností v kombinaci se středně a vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 a nemá být používán v kombinaci s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, např. ketokonazolem, u pacientů se slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo těch, kteří užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6, např. paroxetin. **Interakce:** současné podávání s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi může mít za následek výraznější léčebný účinek i nežádoucí účinky. Souběžné podávání s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou ketokonazol, ritonavir, nelfinavir a itraconazol, může vést ke zvýšené expozici solifenacinu i tamsulosinu, podávat s opatností. Nemá být podáván společně s vysoce účinnými inhibitory CYP3A4 u pacientů, kteří jsou také slabým metabolickým fenotypem CYP2D6 nebo kteří již užívají vysoce účinné inhibitory CYP2D6. V kombinaci se středně účinnými inhibitory CYP3A4 má být používán s opatností. Solifenacin a tamsulosin jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, jsou možné farmakokinetické interakce s induktory CYP3A4 (např. rifampicin). Solifenacin: může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid. Tamsulosin: současné podávání s jiným antagonistou α 1-adrenoreceptorů může snižovat krevní tlak; diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu; podávání s furosemidem způsobuje pokles plazmatických hladin tamsulosinu, ale pokud hladiny zůstanou v normálním rozmezí, je souběžné použití přípustné. **Těhotenství a kojení:** přípravek není určen k použití u žen. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** nebyly provedeny studie, pacienti mají být však informováni o možném výskytu závratě, rozmazaného vidění, únavy a méně často ospalosti, což může mít negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** časté: závrat, rozmazané vidění, sucho v ústech, dyspepsie, zácpa, poruchy ejakulace včetně retrográdní ejakulace a selhání ejakulace, únava. Solifenacin: časté: rozmazané vidění, dyspepsie, zácpa, nauzea, bolest břicha. Tamsulosin: časté: závrat, poruchy ejakulace včetně retrográdní ejakulace a selhání ejakulace. **Velikost balení:** 100 tbl. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. **Registrační číslo:** 73/208/21-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 2. 3. 2023. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

* LUTS – Low Urinary Tract Symptoms – symptomy dolních cest močových

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Zeliftan, datum revize textu 2. 3. 2023.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA