

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XXII | červen 2024

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

ČLENOVÉ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 4** KDIGO 2024: Nová doporučení pro ANCA
asociované vaskulitidy a lupusovou nefritidu

*Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír
Tesař, DrSc., FASN, FERA*

NÁZOR HOSTA

- 9** Účinnost antivirotik a očkování u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin a po transplantaci ledviny

MUDr. Ivan Zahradka

- 13** Malnutrice u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Kateřina Oulehle, MBA; MUDr. Jan Vachek, MHA

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 17** Opravdu D-manóza pomáhá v prevenci
recidiv infekcí močových cest?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 20** Zvyšuje pantoprazol (a jiné inhibitory protonové pumpy)
riziko progresu chronického onemocnění ledvin?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA

- 25** Rizikové faktory selhání transplantované ledviny u dětí v Evropě

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

- 27** Vliv příjmu soli a bílkovin na polyurii u pacientů léčených
inhibitory vazopresinových V_2 receptorů

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

- 29** Empagliflozin po infarktu myokardu

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

KAZUISTIKY

- 31** Ekulizumab v léčbě DITMA u pacientky
s adenokarcinomem pankreatu

MUDr. Natálie Sofie Fenclová, MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

YDÁVÁ ČESKÁ NADACE PRO NEMOCI
LEDVIN VE SPOLUPRÁCI S ČESKOU
NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ
A SPOLEČNOSTÍ PRO ORGÁNOVÉ
TRANSPLANTACE ČLS JEP

ČK Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2024 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Forxiga prokázala snížení celkové mortality u pacientů s CKD¹


forxiga.
(dapagliflozin)

31 % RRR
(2,1 % ARR)

sekundární cíl^{1*}
snížení celkové mortality
vs placebo + SoC
HR 0,69 (95% CI; 0,53–0,88)
p = 0,004

ZVOLTE
forxiga.

* DAPA-CKD: multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila efekt léčby dapagliflozinem v dávce 1x10mg/den oproti placebu na snížení rizika renálních a KV příhod u 4304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (s nebo bez DM2), s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73m² a poměrem albumin/kreatinin v moči (UACR) ≥ 200 až ≤ 5000 mg/g, kteří byli na standardní léčbě (včetně maximálně tolerovaných dávek ACEi nebo ARB). Primárním koncovým ukazatelem studie byl souhrn $\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, onemocnění ledvin v konečném stádiu (ESKD) a renální nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly složený, renální ukazatel ($\geq 50\%$ setrvalé snížení eGFR, ESKD nebo renální úmrtí), složený ukazatel pro KV onemocnění (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí) a úmrtí z jakékoliv příčiny. Dapagliflozin snížil riziko primárního, složeného cíle oproti placebu o 39 % [HR 0,61 (95% CI; 0,51 – 0,72, p < 0,000000028)]. Četnost výskytu nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků se mezi léčebnými skupinami nelišila.

SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru, CKD – chronické onemocnění ledvin, RRR – relativní redukce rizika, ARR – absolutní redukce rizika, SoC – standardní terapie, HR – hazard ratio, CI – konfidenční interval, eGFR – odhadovaná míra glomerulární filtrace.

Reference: 1. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–1446.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) – u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** – k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** – k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) – jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulinem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nurytie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointersticiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 19. 5. 2023.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 19052023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pouze na lékařský předpis. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4842 | Datum přípravy: 8/2023

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

KDIGO 2024: Nová doporučení pro ANCA asociované vaskulitidy a lupusovou nefritidu

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Revidovaná doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) pro léčbu glomerulárních onemocnění jsou nyní pro možnost rychlejší reakce na aktuální poznatky publikována po jednotlivých kapitolách. V tomto článku jsou v přehledu shrnuta a komentována doporučení KDIGO z roku 2024 pro ANCA asociované vaskulitidy a lupusovou nefritidu. U ANCA asociované vaskulitidy je v indukční terapii doporučen cyklofosfamid nebo rituximab (popř. jejich kombinace) spolu s kortikosteroidy (v redukované dávce) nebo avacopanem. U závažnějšího postižení ledvin nebo u krvácení do plic s hypoxemií je možno zvážit přidání plazmaferézy. V udržovací terapii je využíván rituximab nebo azathioprin s kortikosteroidy. U proliferativní lupusové nefritidy třídy III a IV je doporučena terapie kortikosteroidy v kombinaci s jednou z následujících možností: s analogy kyseliny mykofenolové (mykofenolát mofetilem nebo mykofenolátem sodným, dále jen MPAA), s nízkodávkovaným cyklofosfamidem, s belimumabem spolu s MPAA nebo cyklofosfamidem, s inhibitory kalcineurinu spolu s MPAA. V udržovací terapii jsou na prvním místě MPAA, alternativy zahrnují azathioprin či pokračování v podávání belimumabu nebo inhibitorů kalcineurinu v kombinaci se standardní terapií. Všichni pacienti s lupusovou nefritidou by měli být léčeni hydroxychlorochinem a pozornost je třeba věnovat také běžným opatřením pro snížení rizika rozvoje komplikací samotného onemocnění i podané terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: avacopan – belimumab – biopsie ledviny – cyklofosfamid – imunosupresivní léčba – kortikosteroidy – kyselina mykofenolová/mykofenolát – rituximab – voklosporin

Úvod

Cílem nezávislé neziskové organizace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je vytvářet a implementovat do klinické praxe doporučení pro management a léčbu různých onemocnění ledvin v souladu s principy medicíny založené na důkazech.¹ Poslední verze doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění vyšla sice relativně nedávno (v roce 2021),²⁻⁴ ale díky rychlému vývoji poznatků jsou nyní revidovaná doporučení publikována po jednotlivých kapitolách, jejichž příprava nevyžaduje tolik času, a texty tak mohou pružněji reagovat na aktuální dění v dané oblasti.

Tento článek byl zpracován podle doporučení KDIGO publikovaných v roce 2024 a přináší základní přehled nejdůležitějších doporučených postupů u dvou sekundárních glomerulárních onemocnění, a to ANCA asociované vaskulitidy (resp. glomerulonefritidy)^{5,6} a lupusové nefritidy.^{7,8} Uveden bude vždy celkový souhrn a následně komentář

se zdůrazněním nejdůležitějších změn, které nová doporučení přinesla.

Stejně jako v roce 2021 obsahuje dokument KDIGO kromě několika málo vlastních „doporučení“ („recommendations“) formulovaných na základě dostatečných dostupných důkazů, plynoucích obvykle z výsledků randomizovaných studií, také mnoho „praktických bodů“ („practice points“), jež jsou spíše radami expertů pro situace, kde zcela jednoznačné doklady chybějí nebo jejich síla není dostatečná. „Doporučení“ („recommendations“) budou v textu zvýrazněna **tučnou kurzívou**, ve všech ostatních případech se jedná o „practice points“.

ANCA asociované vaskulitidy (AAV):

- I **KDIGO 2024** – vybrané body (upraveno podle citace 5, zkráceno):
 - II V případě klinických projevů kompatibilních s vaskulitidou malých cév v kombinaci s pozitivitou ANCA

protilátek namířených proti proteináze 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáze (MPO-ANCA) by čekání na provedení nebo výsledek biopsie ledvin nemělo zdržet zahájení imunosupresivní terapie, zejména u pacientů, kteří se rychle zhoršují.

- Pacienti s AAV by měli být léčeni v centrech s dostatečnými zkušenostmi s péčí o tato onemocnění.
- Perzistující pozitivita ANCA protilátek, vzestup hodnoty ANCA či změna z negativy na pozitivitu ANCA mohou předpovídat budoucí relaps a nálezy by měly být zváženy při rozhodování o terapii onemocnění.
- **Doporučujeme, aby jako iniciační terapie nově diagnostikované AAV byly použity kortikosteroidy v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem.**
- U pacientů s výrazně sníženou nebo rychle klesající glomerulární filtrací (S-kreatinin > 354 $\mu\text{mol/l}$) jsou pouze omezená data podporující rituximab a kortikosteroidy. Zvážit v těchto případech lze jak cyklofosfamid a kortikosteroidy, tak kombinaci rituximabu s cyklofosfamidem.
- Rituximab může být preferován např. u dětí a adolescentů, premenopauzálních žen a mužů v riziku gonadotoxicity cyklofosfamidu, křehkých starších pacientů, relabujícího onemocnění, PR3-ANCA asociované choroby. Cyklofosfamid může být preferován v případě nedostupnosti rituximabu, u závažné glomerulonefritidy (S-kreatinin > 354 $\mu\text{mol/l}$) – kde ale může být zvážena kombinace dvou pulsů cyklofosfamidu a rituximabu.
- U pacientů, kteří zůstávají na dialýze a nemají extrarenální projevy onemocnění, ukončete imunosupresivní terapii po třech měsících.
- Doporučena je „redukováná“ dávka kortikosteroidů podle studie PEXIVAS⁹ se zahájením podávání prednisonu ve zvyklé dávce 1 mg/kg/den, ale s rychlou detakcí na přibližně polovinu vstupní dávky již v druhém týdnu.
- Avacopan může být využit jako alternativa ke kortikosteroidům. Největší benefit avacopanu může být očekáván u pacientů se zvýšeným rizikem toxicity kortikosteroidů a u pacientů s nižší glomerulární filtrací, kde může dojít k vyššímu vzestupu glomerulární filtrace po léčbě.
- Zvažte plazmaferézy u pacientů s koncentrací S-kreatininu > 300 $\mu\text{mol/l}$ u těch, kteří vyžadují dialýzu nebo mají rychle stoupající hodnotu S-kreatininu, nebo u pacientů s difúzním alveolárním krvácením, kteří mají hypoxemii.
- Přidejte plazmaferézy u pacientů, kteří mají overlap AAV a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroby.
- **Po navození remise doporučujeme udržovací terapii buď rituximabem, nebo azathioprinem a nízkodávkovanými kortikosteroidy.**
- Po indukční terapii rituximabem by většina pacientů měla dostat udržovací terapii.

- Optimální délka udržovací imunosupresivní terapie je mezi 18 měsíci a čtyřmi roky po navození remise.
- Při zvažování vysazení udržovací imunosuprese by mělo být posouzeno riziko relapsu a pacienti by měli být informováni o nutnosti okamžité kontroly, pokud se navrátí symptomy.
- Zvažte mykofenolát mofetil nebo methotrexát jako udržovací terapii pro pacienty netolerující azathioprin. Methotrexát by neměl být používán při glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m².
- Rituximab může být preferován např. u relabujícího onemocnění, PR3-ANCA choroby či křehkých starších pacientů. Naopak azathioprin může být preferován při nízké vstupní koncentraci imunoglobulinu G (IgG) (pod 3 g/l) či omezené dostupnosti rituximabu.
- Pacientům s relapsem by měla být podána znovu indukční terapie, optimálně rituximab.
- Refrakterní onemocnění může být léčeno navýšením dávky kortikosteroidů, přidáním rituximabu k cyklofosfamidu nebo obráceně. Zvážena může být plazmaferéza.
- Oddalte transplantaci do doby trvání klinické remise po aspoň šest měsíců. Perzistující pozitivita ANCA by neměla zdržet transplantaci.

Komentář

V porovnání s verzí doporučení KDIGO pro AAV z roku 2021² je hlavní změnou v současném doporučeném terapeutickém algoritmu přidání avacopan, inhibitoru receptoru C5a jako alternativy k terapii kortikosteroidy, a ještě větší důraz je kladen na snížení a rychlejší redukci dávky kortikosteroidů (KS).⁶ Doporučení se tak ve svém hlavním vyznění stran terapie více přiblížila nedávno publikovaným evropským revmatologickým doporučením,¹⁰ která si ale pochopitelně více všímají i extrarenálních projevů onemocnění. Spíše posíleno je také postavení plazmaferéz, které mohou být dle doporučení KDIGO 2024 zváženy již při koncentraci S-kreatininu vyšší než 300 $\mu\text{mol/l}$ nebo u pacientů s krvácením do plic a přítomnou hypoxemií.

Specifikem závažného postižení ledvin, zejména s vyšší koncentrací S-kreatininu, zůstává obava z využití samotného rituximabu (RTX) s KS z důvodu jeho možného pomalejšího nástupu účinku a také proto, že tento způsob nebyl u závažné glomerulonefritidy přímo testován v randomizovaných studiích. Kromě možnosti využít cyklofosfamid (CYC) a KS guidelines KDIGO 2024 oficiálně doporučují rovněž kombinaci RTX + dva pulsy CYC + redukováná dávka KS, což představuje léčbu, která se stává u závažné ANCA asociované glomerulonefritidy stále populárnější.

Diskusi o využití a přesné indikaci plazmaferéz v léčbě AAV spustily výsledky studie PEXIVAS,⁹ v níž u pacientů se závažnou AAV přidání plazmaferézy ke standardní terapii nemělo v porovnání s pacienty léčenými bez plazmaferézy vliv na výskyt sdruženého cílového parametru, kterým bylo úmrtí nebo selhání ledvin. Někteří odborníci

následně plazmaferézy až úplně odmítli,¹¹ zatímco jiní byli ve formulacích opatrnější a stále je spíše obhajovali.¹² Důležitá pak byla publikace výsledků metaanalýzy všech studií, které se otázkou plazmaferézy u AAV zabývaly, se závěrem, že plazmaferézy u AAV zřejmě opravdu nemají vliv na celkovou mortalitu, ale snižují výskyt selhání ledvin ve 12 měsících při současném zvýšení rizika závažných infekcí.¹³ Dnes je zřejmé, že při zvažování indikace k plazmaferézám u AAV je třeba postupovat individuálně, ale dle KDIGO 2024 své místo u tohoto onemocnění mají nadále, a to nejen u pacientů s těžkým nebo rychle progredujícím postižením ledvin, ale i u těch se závažnějším krvácením do plic, a nadále pochopitelně u všech, kteří mají zároveň pozitivitu anti-GBM protilátek.

Účinnost a bezpečnost redukováné dávky KS (začínající na zvyklé dávce prednisonu 1 mg/kg/den, ale rychle klesající na přibližně polovinu dávky hned od druhého týdne) byly ověřeny ve studii PEXIVAS⁹ a byly publikovány již v doporučeních z roku 2021. Ve studii PEXIVAS nesnížila tato redukce dávky KS celkovou účinnost, ale snížen byl výskyt závažných infekcí. Nově jsou dostupná i data z asijské studie LoVAS, v níž byli pacienti s (převážně MPO-) ANCA asociovanou vaskulitidou randomizováni buď k redukováné dávce (0,5 mg/kg/den), nebo k vysoké dávce KS (1 mg/kg/den) podávané vždy spolu s rituximabem. Výskyt relapsů se mezi skupinami nelišil, ale pacienti s nízkou dávkou KS měli významně nižší výskyt závažných nežádoucích účinků a infekcí¹⁴ a přes omezenou aplikovatelnost výsledků na PR3-ANCA asociovanou vaskulitidu data podpořila předchozí nálezy ze studie PEXIVAS.

Původně opakované dogma o pauciimunitním charakteru ANCA asociované glomerulonefritidy a z něj vyplývající neúčasti komplementu v její patogenezi bylo zpochybněno v roce 2009,¹⁵ kdy se objevily práce prokazující nepochybný podíl receptoru pro C5a na patogenetických mechanismech u ANCA asociované glomerulonefritidy. Jen s malým zpožděním následovaly úspěšné experimentální modely¹⁶ a později i klinické studie s inhibitory receptoru C5a, který dostal jméno avacopan. U AAV byl tento přípravek testován ve dvou studiích fáze 2^{17,18} a v jedné studii fáze 3,¹⁹ na jejichž podkladě byl schválen americkými i evropskými regulačními úřady pro využití u AAV. Ukázalo se, že avacopan může při zachování přinejmenším stejné účinnosti v léčbě AAV zcela nahradit kortikosteroidy. Největší výhodu lze hledat u pacientů v nejvyšším riziku toxicity kortikosteroidů (obézní pacienti, pacienti s diabetes mellitus, osteoporózou, s dřívější expozicí vysokým dávkám KS apod.). Kromě kortikosteroid-šetřícího efektu se ukázalo, že avacopan může mít i lepší vliv na obnovu renální funkce u pacientů se vstupně významnou sníženou glomerulární filtrací,²⁰ a právě tito pacienti tedy mohou patřit mezi vhodné adepty pro terapii avacopanem. V době tvorby tohoto textu (květen 2024) není avacopan zatím stále na českém trhu dostupný, ale snad se brzy i pro naše pacienty tyto možnosti otevrou.

Přes velké pokroky, které byly v terapii ANCA asociované glomerulonefritidy učiněny v posledních letech, se

stále jedná o závažné onemocnění se zvýšenou mortalitou i morbiditou, kde zůstává otevřený prostor pro nové studie. Při interpretaci dat z randomizovaných studií je vždy třeba mít na paměti, že nejtěžší pacienti do studií nebývají zařazeni, efekt se může po přechodném zlepšení vytratit nebo se může až s odstupem projevit dlouhodobá toxicita. Velmi důležitá tak budou data z reálného života či data z dlouhodobých sledování. I novější léky včetně biologické terapie mají své specifické nežádoucí účinky (např. riziko permanentní hypogamaglobulinemie po rituximabu) a každou volbu terapeutického postupu je nutno individuálně zvažovat. V neposlední řadě nám stále chybějí dostatečně spolehlivé, ideálně neinvazivní biomarkery, které by nám napomáhaly včas detektovat relaps nebo vybrat tu správnou terapii pro každého pacienta.

Lupusová nefritida (LN)

I KDIGO 2024 – vybrané body (upraveno podle citace 7, zkráceno)

- Postižení ledvin u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) lze diagnostikovat pomocí renální biopsie, kterou je doporučeno zvážit v případě proteinurie ≥ 500 mg/den (protein/kreatinin v moči ≥ 50 mg/mmol) \pm abnormálního nálezu v močovém sedimentu a/nebo snížené nebo klesající glomerulární filtrace bez jiné známé příčiny.
- **Doporučujeme, aby pacienti se SLE, včetně těch s lupusovou nefritidou (LN), byli léčeni hydroxychloroquine (HCQ), pokud není kontraindikován.**
- U všech pacientů by měla být zvážena podpůrná terapie a opatření ke snížení výskytu komplikací onemocnění i jeho terapie, např. ovlivnění kardiovaskulárního rizika; renoprotektivní terapie; screening (virových) infekcí, vakcinace, popř. profylaxe; prevence a terapie osteoporózy; snížení expozice UV záření; screening malignit apod.
- V případě nízké proteinurie u LN třídy I a II se imunosupresivní terapie řídí extrarenálním postižením. Kortikosteroidy nebo kombinovanou imunosupresi může vyžadovat LN I a II s nefrotickým syndromem.
- **Doporučujeme, aby pacienti s aktivní LN třídy III nebo IV (\pm V) byli vstupně léčeni kortikosteroidy a buď: a) analogy kyseliny mykofenolové (MPAA), nebo b) nízkodávkovaným cyklofosfamidem (LD-CYC), nebo c) belimumabem spolu s MPAA nebo s LD-CYC, nebo d) MPAA a inhibitory kalcineurinu (CNI), pokud není glomerulární filtrace snížena ≤ 45 ml/min/1,73 m².**
- Po krátké sérii pulsů methylprednisolonu může být v indukční léčbě LN zvážena redukováná dávka kortikosteroidů, pokud se renální i extrarenální projevy SLE zlepšují.
- Intravenózní CYC může být využit u pacientů, kde jsou obavy, zda bude pravidelně užívána perorální medikace. MPAA jsou preferovanou možností u pa-

cientů s vysokým rizikem infertility (např. u pacientů s předchozí expozicí CYC). Belimumab s kortikosteroidy a MPAA nebo LD-CYC může být zvolen u pacientů s opakovanými relapsy. Kombinace s CNI (voklosporin, takrolimus, cyklosporin) může být doporučena zejména u pacientů se zachovanou renální funkcí a proteinurií v nefrotickém rozmezí.

- Rituximab může být zvážen u pacientů s trvalou aktivitou onemocnění nebo s nedostatečnou odpovědí na standardní terapii.

■ **Doporučujeme, aby po dokončení indukční terapie byla u LN třídy III a IV zahájena udržovací terapie MPAA.**

- Alternativou k MPAA pro pacienty, kteří je netolerují, nemají je dostupné nebo plánují těhotenství, je azathioprin.
- Kortikosteroidy by měly být sníženy na nejnižší možnou dávku, pokud nejsou nutné pro extrarenální projevy SLE. Vysazení KS může být zváženo po ≥ 12 měsících kompletní renální odpovědi.
- Celková délka imunosupresivní terapie proliferativní LN by měla být ≥ 36 měsíců.
- Pacienti léčení belimumabem nebo CNI (v kombinaci s KS a MPAA nebo LD-CYC) mohou i v udržovací fázi pokračovat v této léčbě.
- Pacienti s LN třídy V a nízkou až střední proteinurií by měli být léčeni blokátory renin-angiotenzinového systému (RAS), HCQ a imunosupresivní terapií podle extrarenálních projevů. Pacienti s nefrotickou proteinurií by měli být léčeni blokátory RAS, HCQ a kombinovanou imunosupresivní terapií KS + např. MPAA, CYC, CNI, rituximabem nebo azathioprinem.
- Kompletní odpověď je definována jako dosažení proteinurie $< 0,5$ g/den a aspoň stabilizace renální funkce během 6–12 měsíců od zahájení terapie. Parciální odpověď je definována jako pokles proteinurie o aspoň 50 % a zároveň pod 3 g/den a stabilizace renální funkce během šesti až dvanácti měsíců od zahájení terapie.
- V případě neuspokojivé odpovědi na terapii se doporučuje ověřit compliance, popř. změřit koncentrace léčiv, zvážit rebiopsii, zvážit přechod na jinou alternativu indukční terapie, u refrakterních pacientů lze zvážit přidání rituximabu nebo prodloužení terapie i.v. CYC.
- Po dosažení kompletní nebo parciální odpovědi by relaps LN měl být léčen stejným postupem jako na počátku nebo jinou alternativou z doporučených možností.
- Těhotenství se doporučuje až po ≥ 6 měsících neaktivní LN. Během těhotenství by se mělo pokračovat v léčbě HCQ a do 16. týdne by mělo být zahájeno podávání kyseliny acetylsalicylové. Za bezpečné v těhotenství se dále považují kortikosteroidy, azathioprin, takrolimus a cyklosporin.

- Pacienti s LN, kteří dospějí k nutnosti náhrady funkce ledvin, mohou být léčeni hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo transplantací. Transplantace je preferována před dlouhodobou dialýzou.

Komentář

Zásadní změnou proti doporučením pro léčbu LN z roku 2021² je v KDIGO 2024 vyjmenování kombinované terapie s belimumabem a kombinované terapie s inhibitory kalcineurinu (včetně voklosporinu) mezi standardními možnostmi vstupní terapie proliferativní LN (kromě již dříve zmiňovaných MPAA a cyklofosfamidu). Obě možnosti byly naznačeny již v předchozí verzi KDIGO, ale oficiální schválení regulačními úřady následovalo až po jejich publikaci, a proto byla právě tato kapitola KDIGO revidována jako první. Jinak byla ale doporučení hodně ponechána v původním znění s tím, že pokud pacient využije některou z trojkombinačních možností terapie, je v ní možno pokračovat dlouhodoběji, i v době tzv. udržovací fáze terapie, na jejímž počátku mnoho pacientů s LN ještě nedosáhlo dostatečné odpovědi na terapii (efekt se i dle doporučení hodnotí až po šesti až dvanácti měsících).

Na českém trhu je t. č. (květen 2024) z novějších léčiv dostupný pouze belimumab, ale dostupnost voklosporinu se očekává v nejbližších týdnech. Samozřejmě jsou ale obě tyto terapie nákladnější než standardní volby CYC i MPAA, a logicky se tak nabízí otázka, zda vůbec, popř. pro koho by tato terapie měla být zvážena již jako první volba, neboť náklady na terapii nelze v reálném životě opomenout. Hlavní problém v reálném životě pak nespochívá ani tak v nízké celkové efektivitě terapie MPAA s KS nebo CYC s KS (i když stoprocentní určitě ani jedna není), ale v tom, že nelze dopředu identifikovat pacienty, kteří odpovědi málo nebo vůbec, a u nichž by proto byla terapie v kombinaci s některým z novějších léčiv nejpřínosnější.

Belimumab je monoklonální protilátka proti faktoru stimulujícímu B lymfocyty (BAFF), která moduluje účinek B lymfocytů. Jako přídatná terapie ke standardní léčbě byla testována a následně schválena pro léčbu SLE²¹ a později i pro léčbu LN.²² Má velmi dobrý efekt na extrarenální projevy SLE a zřejmě snižuje frekvenci relapsů LN.⁸ Co se týče renální indikace, účinek belimumabu byl ve studii vyšší u pacientů s proteinurií nižší než 3 g/den a u pacientů se současnou terapií MPAA.²² Post hoc analýzy studie BLISS-LN s belimumabem u LN také ukázaly, že belimumab může proti standardní terapii snižovat rychlost poklesu glomerulární filtrace,²³ a mohl by tedy být využit právě u pacientů s již sníženou renální funkcí.⁸

Voklosporin je inhibitor kalcineurinu (CNI) novější generace, který byl (v kombinaci s MPAA a KS) testován a následně schválen v léčbě LN.^{24,25} CNI je obecně výhodné využít zejména u pacientů s LN se zachovanou renální funkcí, kde dominuje proteinurie a v biopsii není příliš vyjádřena chronicita (sklerotizace, fibróza).⁸ Koncept kombinace CNI (konkrétně takrolimu) a MPAA byl ale využit již dříve úspěšně zejména asijskými autory,²⁶ a není tedy

pro voklosporin jedinečný. Autoři studie s voklosporinem zdůrazňují, že jeho výhodou je, že není nutné monitorovat koncentrace léčiva,²⁴ ale přesné místo voklosporinu v léčbě LN v reálném životě (zejména v porovnání s ostatními CNI) asi ukáže až budoucnost.

Po mnoha letech vesměs neúspěšných klinických studií u LN, které nenaplnily své primární cíle, je povzbudivé, že se tyto problémy (které asi mnohdy souvisely spíše s uspořádáním studií a heterogenním charakterem léčené populace) podařilo překonat a naše terapeutické možnosti

se v posledních letech přece jen rozšířily. Snad ještě více než u AAV ale zůstává u LN část pacientů, u kterých se dlouhodobě nedaří dosáhnout žádoucí odpovědi, situace je navíc mnohdy komplikována extrarenálními projevy, a pacienti se SLE jsou tak často vystaveni prakticky trvalé imunosupresivní terapii s mnoha nežádoucími účinky a snížením kvality života. Stejně jako u AAV také velmi postrádáme více biomarkerů, které by nám napomohly uzpůsobit terapii pro jednotlivé pacienty a individualizovat tak naše léčebné postupy.

LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Dostupné online z <https://kdigo.org/>. Navštíveno: 3. 6. 2024.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–S276.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753–779.
- Hrušková Z, Tesař V. Nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění. *Postgrad Nefrol* 2021;19(4):3–7.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71–S116. Erratum in: *Kidney Int* 2024 May 8; PMID: 38388102.
- Floege J, Jayne DRW, Sanders JF, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105:447–449. Erratum in: *Kidney Int* 2024 May 8; PMID: 38388147.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1–S69.
- Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int* 2024;105:31–34.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:30–47.
- Specks U, Fussner LA, Cartin-Ceba R, et al. Plasma exchange for the management of ANCA-associated vasculitis: the con position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:231–236.
- Kronbichler A, Shin JI, Wang CS, et al. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:227–231.
- Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064604.
- Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al.; LoVAS collaborators. Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2024;83:96–102.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al.; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–2767.
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:662–671.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599–609.
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, ADVOCATE Study Group. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep* 2023;8:860–870.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–731.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
- Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 2022;101:403–413.
- Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al.; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219–231.
- Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070–2080.
- Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18–26.

Účinnost antivirotik a očkování u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a po transplantaci ledviny

MUDr. Ivan Zahrádka

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin představují z hlediska infekčních komplikací jednu z vůbec nejrizikovějších skupin pacientů. Covid-19 má na tuto populaci celou řadu zásadních dopadů, a je proto nutné k prevenci a léčbě tohoto onemocnění přistupovat v souladu se současným stavem poznání. V následujícím článku budou shrnuta poslední platná doporučení ohledně vakcinace proti onemocnění covid-19 i jeho léčby se zaměřením na praktické možnosti zlepšení odpovědi na vakcinaci a další metody ochrany této ohrožené populace.

KLÍČOVÁ SLOVA: antivirotika - covid-19 - chronické onemocnění ledvin - očkování - SARS-CoV-2 - transplantace ledviny

Úvod

Pacienti vyžadující náhradu funkce ledvin patří mezi skupiny nejohroženější onemocněním covid-19.¹ V České republice během nejhorších fází pandemie umíralo více než 14 % nakažených pacientů po transplantaci ledviny.^{2,3} Přestože je pandemie covidu-19 u konce, samotné onemocnění se nadále v populaci šíří a představuje riziko zejména pro ohrožené skupiny pacientů. Z toho důvodu je zásadní na toto onemocnění myslet a správně v souladu se současným stavem poznání přistupovat k jeho prevenci i léčbě.

Prevence

Očkování je základním opatřením v prevenci infekčních onemocnění a jejich dopadů a covid-19 není výjimkou. K dobrému efektu očkování je však zapotřebí normální funkce imunitního systému, a tak jsou vakcíny méně účinné u pacientů jak s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) a na dialýze, tak po transplantaci ledviny. Efektivita vakcín je celkově problematický koncept, neboť ve společnosti stále přetrvává hluboce zakořeněné dogma, které říká, že vakcína, aby byla efektivní, musí nákaze zcela zabránit. Pandemie covidu-19 jednoznačně ukázala, že efektivita vakcíny je vícerozměrným konceptem. Současné vakcíny sice nemusejí všechny ochránit proti samotné nákaze, ale prokazatelně brání těžkému

průběhu onemocnění.⁴ Pacienti po transplantaci ledviny patří mezi nejrizikovější z hlediska oslabené odpovědi na vakcínu, nicméně i u této skupiny bylo publikováno několik studií potvrzujících klinickou efektivitu vakcinace.⁵⁻⁸ Přestože vakcíny mají v důsledku imunosuprese oslabený účinek, výsledky studií očkování těchto skupin pacientů podporují. Je tedy v zájmu nás všech, nefrologů a transplantčních specialistů, aby naši pacienti byli řádně očkováni a přeočkováváni, aby byla důležitost očkování jasně komunikována a aby byla korigována očekávání, která naši pacienti od vakcinace mají.

Současné doporučené postupy Americké transplantční společnosti (American Society of Transplantation, AST)⁹ doporučují řádné očkování proti covidu-19 pacientům po transplantaci, členům společných domácností a všem zdravotníkům podílejícím se na jejich péči. Tento princip zajišťuje výrazné snížení rizika nákazy v domácím prostředí. Primovakcinace je doporučena trojdávkovým schématem mRNA vakcíny, protože původní dvoudávkové schéma není u pacientů po orgánových transplantacích dostatečné.^{6,10} Pacienti na čekací listině k transplantaci by měli být očkováni ještě před transplantací, protože bylo prokázáno, že očkování před zahájením imunosupresivní léčby vede k lepší protilátkové odpovědi.¹¹ Očkování by mělo být provedeno bez ohledu na koncentraci protilátek SARS-CoV-2, která nemá být rutinně měřena ani po očkování.

Doporučení Center pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) podobně dosud neočkovaným imunokompromitovaným pacientům (tedy v našem případě pacientům po transplantaci ledviny, s pokročilým CKD nebo podstupujícím imunosupresivní léčbu pro renální onemocnění) doporučuje aplikaci tří dávek updatované mRNA vakcíny Comirnaty (Pfizer/BioNTech) nebo Spikevax (Moderna), případně dvě dávky proteinové rekombinantní vakcíny Nuvaxovid (Novavax).¹²

CDC u imunokompromitovaných pacientů stejně jako u běžné populace doporučuje aplikaci jedné posilující dávky aktualizované vakcíny (viz níže). Zda budou ohrožené skupiny pacientů vyžadovat více než jednu posilující dávku ročně, zatím není jasné, nicméně soudě podle současného vývoje je to spíše méně pravděpodobné.

Na rozdíl od chřipky není covid-19 onemocněním s jasným sezonním výskytem a aktivitu lze sledovat po celý rok. Nicméně i u covidu-19 byla jistá míra sezonnosti popsána – v Severní Americe a v Evropě se nejvyšší počty hospitalizací a úmrtí objevují v období mezi listopadem a dubnem.¹³ To podporuje podávání sezonních posilujících vakcín proti covidu-19 v podobném časovém rámci jako těch proti chřipce a vývoj situace se nepochybně touto cestou ubírá. Vakcíny proti covidu-19 jsou v současnosti pravidelně aktualizovány, aby byla zachována jejich efektivita proti cirkulujícím variantám SARS-CoV-2. Pro roky 2023/2024 byly bivalentní vakcíny cílené na původní kmen a variantu BA.5 nahrazeny monovalentní vakcínou proti variantě XBB.1.5. Aktualizace vakcín je v současnosti výrazně jednodušší a rychlejší, než bylo kdy myslitelné, a to právě díky mRNA technologii.

Vzhledem k nižší efektivitě očkování proti covidu-19 jak u pacientů s CKD, tak obzvláště pacientů po transplantaci ledviny byla v posledních letech vyvinuta značná snaha stanovit postupy, které by zlepšily imunitní odpověď na vakcinaci.

Nejhojněji bylo u pacientů po transplantaci testováno dočasné pozastavení/snížení dávky mykofenolát mofetilu (MMF), který je v závislosti na dávce spojen se sníženou imunitní odpovědí na vakcinaci. I když některé studie určitý efekt vysazení MMF naznačují,¹⁴ jiné včetně jedné větší randomizované studie efekt vysazení MMF neprokázaly.^{15,16} Vzhledem k nejednoznačnému efektu stran lepší odpovědi na vakcínu a potenciálnímu riziku vzniku rejekce není vysazení MMF viabilním přístupem. Tento pohled podporují i recentní doporučení AST neprovádět změny v zavedené imunosupresi před očkováním.

Další testovanou metodou byla tzv. heterologní vakcinace, tedy vakcinace pomocí kombinace přípravků s rozdílným mechanismem účinku. Nejvíce užívanou byla kombinace mRNA a vektorové vakcíny. Předpokládalo se, že kombinace rozdílných stimulů může docílit lepší imunitní odpovědi, nicméně i tato metoda se ukázala jako nefunkční.^{15,17}

Naproti tomu funkční a jednoduchou metodou zlepšení imunitní odpovědi na vakcinaci může být užití tzv. chro-

novakcinace, tedy přizpůsobení doby očkování cirkadiánní rytmitice. Ačkoliv se nejedná o nový koncept, v poslední době byly publikovány práce ukazující na účinnost očkování proti covidu-19 v ranních hodinách v obecné populaci,¹⁸ u pacientů na hemodialýze¹⁹ a nejnověji také u pacientů po transplantaci ledviny.²⁰ Vzhledem k tomu, že tato intervence v principu nic nestojí, je jistě racionální přizpůsobit lokální vakcinační postupy tak, aby byli ohrožení pacienti očkováni co nejdříve během dne.

Podobně jednoduše lze pravděpodobně odpověď na očkování zlepšit pomocí přeočkování do stejného místa. Bylo prokázáno, že druhá dávka vakcíny do ipsilaterální končetiny byla spojena s lepším účinkem než při aplikaci do končetiny kontralaterální.²¹ Experimentálně jsou také testována alternativní místa podání vakcíny, přičemž studie nedávno publikovaná v časopise Nature ukázala výhodnost intratracheálního podání vakcíny v porovnání s podáním intranazálním nebo intramuskulárním.²²

Monoklonální protilátky dříve užívané pro pre- a post-expoziční profylaxi již nejsou účinné proti subvariantám omikronu a nepoužívají se. I přes svou vysokou cenu měly tyto přípravky během pandemie nepochybně své místo. Covid-19 nyní již nepředstavuje takovou hrozbu jako v minulosti, závažný průběh covidu-19 a nedostatečná odpověď na vakcinaci ale sdílejí řadu společných rizikových faktorů. V závislosti na epidemiologické situaci je proto nutno nadále připomínat racionální chování a nefarmakologická opatření obzvláště u neohroženějších pacientů, kteří dříve mohli navíc být chráněni monoklonálními protilátkami.

Léčba

Načasování a metoda léčby covidu-19 odpovídají průběhu onemocnění.^{23,24} První fáze infekce je charakterizována replikací SARS-CoV-2, a předpokládá se tedy, že v této fázi má největší efekt antivirová terapie. U některých pacientů následně nastává pulmonální fáze charakterizovaná dysregulací imunitní odpovědi hostitele a orgánové poškození imunopatologickými ději, které mohou mít progresivní charakter. V této fázi pacienti nejspíše profitují z imunosupresivní nebo imunomodulační léčby.

V České republice jsou používány tři antivirové přípravky určené pro léčbu covidu-19 u pacientů nevyžadujících hospitalizaci s vysokým rizikem progresu do závažného stavu – molnupiravir (Lagevrio), remdesivir (Veklury) a kombinace ritonaviru a nirmatrelviru (Paxlovid). Novinkou je, že Evropská léková agentura (EMA) neschválila registraci molnupiraviru, a to v důsledku hromadících se důkazů o jeho neefektivitě.^{25–27} V České republice je distribuce dočasně povolena ministerstvem zdravotnictví. Jeho užívání by však mělo být omezeno na situace, kdy nelze použít jinou léčbu. Terapie molnupiravirem je navíc spojena se vznikem a kumulací nových mutací, a tedy s rizikem generace a přenosu nových variant viru.²⁸

Podle doporučení Národních institutů zdraví (National Institutes of Health, NIH)²³ je lékem první volby pro léčbu

pacientů ve vysokém riziku progresu covidu-19 nevyžadujících hospitalizaci Paxlovid, který u neočkovaných pacientů ve vysokém riziku progresu (studie EPIC-HR) prokázal schopnost snížit riziko závažného onemocnění covid-19 o 89 % ve srovnání s placebem.²⁹ Problémem je, že ritonavir je potentním inhibitorem cytochromu P450 3A4, což vede k silné interakci jak s kalcineurinovými inhibitory, tak s inhibitory mTOR, a to do takové míry, že se koncentrace imunosupresiv často stávají nekontrolovatelnými. Použití Paxlovidu u pacientů po transplantaci ledviny je velmi problematické a v praxi je preferováno použití jiných přípravků. Alternativním antivirokem je remdesivir. Ve studii PINETREE jeho třídní podávání vedlo u neočkovaných pacientů ve zvýšeném riziku progresu onemocnění k redukci rizika cílového ukazatele složeného z hospitalizace a úmrtí z jakýchkoliv příčin o 87 % oproti placebu.³⁰ Jedním z problémů je, že jak Paxlovid, tak remdesivir nejsou indikovány u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m². V případě remdesiviru šlo o obavu ze snížené renální eliminace jedné z pomocných látek, nicméně ukázalo se, že původní omezení remdesiviru pro pacienty s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bylo neopodstatněné a dávka remdesiviru pro tyto pacienty nemusí být ani redukována.^{31,32} V případě Paxlovidu je pak experty považována za racionální off-label redukce na 300 mg nirmatrelviru se 100 mg ritonaviru první den a 150 mg nirmatrelviru a 100 mg ritonaviru další dny léčby. U hemodialyzovaných pacientů je ve dny dialýzy doporučeno léčbu podávat až po hemodialyzační proceduře.³³ I když se jedná o off-label použití, současný konsenzus je takový, že efektivní léčba by této ohrožené skupině pacientů neměla být odepírána.

Dalším problémem remdesiviru je nutnost opakovaného parenterálního podání. V době pandemie byla k dispozici fungující síť center, kde bylo možno zajistit podání remdesiviru nebo monoklonálních protilátek ambulantním pacientům. S koncem pandemie se možnosti a kapacity této sítě podstatně snížily. Stále jsou k tomuto účelu teoreticky k dispozici akutní příjmy mnoha nemocnic nebo tzv. centra pro ambulantní parenterální podávání an-

tibiotik (outpatient parenteral antibiotic therapy, OPAT), nicméně v klinické praxi je zajištění podávání remdesiviru často logisticky velmi obtížné. Proto tak často u pacientů po transplantaci (avšak stále v souladu s platnými doporučeními) nakonec sklouzneme k perorálnímu podávání méně účinného molnupiraviru. O možnosti podat remdesivir u nejohroženějších pacientů je ale nutno vědět.

Některé studie také ukazují na asociaci mezi terapií Paxlovidem nebo remdesivirem a nižším výskytem tzv. long covidu. Důkazy a názory na toto téma jsou ale prozatím sporné a nelze z nich pro tuto chvíli vyvozovat definitivní závěry.^{34–38}

U hospitalizovaných pacientů vyžadujících oxygenoterapii je indikováno použití dexamethasonu a remdesiviru. V případě, že dochází k progresi respiračního selhání, pacient vyžaduje vyšší kyslíkovou podporu, vysokoprůtokovou oxygenoterapii, neinvazivní ventilaci, mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, má být zahájena terapie jedním z imunomodulačních léků. Obecně je preferován inhibitor Janusových kináz 1 a 2 (JAK1/2) baricitinib na prvním a inhibitor receptoru pro interleukin 6 (IL-6) tocilizumab na druhém místě. Při jejich nedostupnosti nebo kontraindikaci lze v některých případech také zvážit kostimulační inhibitor abatacept nebo anti-TNFα protilátku infliximab.

Závěr

Po konci covidové pandemie se ve veřejném prostoru tato choroba dostává po boku chřipky do kategorie infekčních onemocnění, která má společnost tendenci bagatelizovat, a možná i proto zůstává proočkovanost proti těmto chorobám objektivně nízká.^{39,40} To ale neznamená, že se jedná o onemocnění, která nejsou nebezpečná, a je nutno si uvědomit, že infekční onemocnění i nadále zůstávají častou příčinou úmrtí jak u dialyzovaných pacientů, tak u pacientů po transplantaci ledviny. Očkování je zásadním nástrojem ochrany veřejného zdraví a je důležité, aby byli proti infekčním chorobám pacienti řádně očkováni a přeočkováni.

LITERATURA

- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
- Zahradka I, Petr V, Jakubov K, et al. Early referring saved lives in kidney transplant recipients with COVID-19: a beneficial role of telemedicine. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1252822.
- Reischig T, Kacer M, Vlas T, et al. Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant* 2022;22:801–812.
- Lin DY, Xu Y, Gu Y, et al. Durability of Bivalent Boosters against Omicron Subvariants. *N Engl J Med* 2023;388:1818–1820.
- Naylor KL, Kim SJ, Smith G, et al. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant* 2022;22:2228–2236.
- Kwon JH, Tenforde MW, Gaglani M, et al. mRNA Vaccine Effectiveness Against Coronavirus Disease 2019 Hospitalization Among Solid Organ Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2022;226:797–807.
- Zahradka I, Petr V, Modos I, et al. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients: A Registry-Based Report. *Ann Intern Med* 2022;175:961–968.
- Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021;23:e13705.
- American Society of Transplantation. 2023. COVID-19 Vaccine FAQ Sheet. Dostupné z: <https://www.mayast.org/covid-19-information>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
- Rayner DG, Nunes JT, Chu A, et al. (5) COVID-19 Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:S13.

11. Magicova M, Zahradka I, Fialova M, et al. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:842–852.
12. Adult Immunization Schedule Notes | CDC. 2024. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-schedule-notes.html>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
13. Wiemken TL, Khan F, Puzniak L, et al. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe. *Sci Rep* 2023;13:3886.
14. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, et al. Temporary anti-metabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight* 2022;7:e157836.
15. Kho MML, Messchendorp AL, Frölke SC, et al. Alternative strategies to increase the immunogenicity of COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients not responding to two or three doses of an mRNA vaccine (RECOVAC): a randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:307–319.
16. Regele F, Heinzl A, Hu K, et al. Stopping of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Recipients for 2 Weeks Peri-Vaccination Does Not Increase Response to SARS-CoV-2 Vaccination – A Non-randomized, Controlled Pilot Study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:914424.
17. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Mayrdorfer M, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response 4 Weeks After Homologous vs Heterologous Third Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:165–171.
18. Hazan G, Duek OA, Alapi H, et al. Biological rhythms in COVID-19 vaccine effectiveness in an observational cohort study of 1.5 million patients. *J Clin Invest* 2023;133:e167339.
19. Lin TY, Hung SC. Morning Vaccination Compared with Afternoon/Evening Vaccination on Humoral Response to SARS-CoV-2 Adenovirus Vector-Based Vaccine in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:1077–1079.
20. Zahradka I, Tichanek F, Magicova M, et al. Morning administration enhances humoral response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2024 Mar 8: S1600-6135(24)00199-0.
21. Jiang W, Maldeney AR, Yuan X, et al. Ipsilateral immunization after a prior SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits superior B cell responses compared to contralateral immunization. *Cell Rep* 2024;43:113665.
22. McMahan K, Wegmann F, Aid M, et al. Mucosal boosting enhances vaccine protection against SARS-CoV-2 in macaques. *Nature* 2024;626:385–391.
23. COVID-19 Treatment Guidelines Pane. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
24. Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, et al. Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:555301.
25. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet* 2023;401:281–293.
26. Tian F, Feng Q, Chen Z. Efficacy and Safety of Molnupiravir Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Antimicrob Agents* 2023;62:106870.
27. Lagevrio | European Medicines Agency. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lagevrio>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
28. Fountain-Jones NM, Vanhaeften R, Williamson J, et al. Effect of molnupiravir on SARS-CoV-2 evolution in immunocompromised patients: a retrospective observational study. *Lancet Microbe* 2024;5:e452–e458.
29. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–1408.
30. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305–315.
31. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290-20.
32. Cheng M, Fowler R, Murthy S, et al. Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Network Open* 2022;5:e2229236.
33. Hiremath S, McGuinity M, Argyropoulos C, et al. Prescribing Nirmatrelvir/Ritonavir for COVID-19 in Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1247–1250.
34. Wang Y, Zhao D, Xiao W, et al. Paxlovid reduces the risk of Long COVID in patients six months after hospital discharge. *J Med Virol* 2023;95:e29014.
35. Preiss A, Bhatia A, Zang C, et al. Effect of Paxlovid Treatment on Long COVID Onset: An EHR-Based Target Trial Emulation from N3C. *medRxiv* 2024;2024.01.20.24301525.
36. Congdon S, Narrowe Z, Yone N, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and risk of long COVID symptoms: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2023;13:19688.
37. Choi YJ, Seo YB, Seo JW, et al. Effectiveness of Antiviral Therapy on Long COVID: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023;12:7375.
38. Nevalainen OPO, Horstia S, Laakkonen S, et al. Effect of remdesivir post hospitalization for COVID-19 infection from the randomized SOLIDARITY Finland trial. *Nat Commun* 2022;13:6152.
39. Souhrnné statistiky | COVID očkování. Dostupné z: <https://ockovani.opendatalab.cz/statistiky>. Navštíveno: 2. dubna 2024.
40. V EU je proti chřipce očkována polovina seniorů, v Česku zhruba čtvrtina. Očkování mají přitom plně hrazeno – VZP ČR. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/v-eu-je-proti-chripce-ockovana-polovina-senioru-v-cesku-zhruba-ctvrtina-ockovani-maji-pritom-plne-hrazeno>. Navštíveno: 2. dubna 2024.

Malnutrice u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Kateřina Oulehle, MBA¹; MUDr. Jan Vachek, MHA^{1,2}

¹ Interní oddělení, HDS a ambulance klinické výživy Klatovské nemocnice a.s.

² Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni značnému riziku podvýživy, která se vyznačuje nedostatkem bílkovin a energie a nedostatkem mikroživin. Studie ukazují vysokou míru prevalence podvýživy u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Patogenetické mechanismy podvýživy u chronického onemocnění ledvin jsou nesmírně komplexní a zahrnují souhrn mnoha patofyziologických změn, mj. včetně sníženého apetitu a příjmu živin, hormonálních poruch, metabolické nerovnováhy, zánětu, zvýšeného katabolismu a abnormalit souvisejících s dialýzou. Podvýživa zvyšuje riziko morbidity, mortality a celkové zátěže onemocnění u těchto pacientů, ale i progresi chronického onemocnění ledvin a devastace organismu. Prosté zajištění dostatečného příjmu kalorií a bílkovin obvykle nestačí vzhledem ke složitým a mnohostranným poruchám ovlivňujícím stav výživy u těchto pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: dialýza – chronické onemocnění ledvin – malnutrice – oxalát – výživa

Špatný stav výživy je závažnou komplikací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a současně je i prediktorem nepříznivého výsledku chronického onemocnění ledvin. Podvýživa je spojena s řadou změn, jako jsou metabolická acidóza, změněná střevní flóra a hormonální dysregulace, které mohou přispívat k progresi onemocnění ledvin a zvyšovat morbiditu a mortalitu. Nedávná studie také poukázala na to, že podvýživa je u starších pacientů s CKD spojena s nadměrnou denní spavostí, která souvisí s vyšším rizikem morbidity a mortality – jde i o klinický symptom, na který by pacienti měli být dotazováni při kontrolách či vizitách při dialýze pravidelně. Kromě toho byla v různých studiích uváděna prevalence malnutrice v rozmezí 20–75 % v závislosti na diagnostických kritériích, fázi CKD a ve vyšší míře potom u hospitalizovaných pacientů.

Patogeneze malnutrice u CKD je složitá a multifaktoriální. Snížený příjem bílkovin a energie v důsledku anorexie, zvýšený katabolismus bílkovin, snížený anabolismus, chronický zánět, metabolická acidóza a hormonální nerovnováha se etiologicky podílejí na progresi proteino-kalorické malnutrice. Anorexie je u pacientů s CKD častá a může být důsledkem změn orexigenních (chuť k jídlu stimulujících) a anorexigenních (chuť k jídlu potlačujících) hormonů, hromadění metabolických odpadních produktů v těle při selhání ledvin, abnormální

chuti a vlivu léků na chuťové pohárky, stejně tak i velkého počtu tablet při polypragmazi. Kumulativní vliv těchto faktorů vede ke sníženému příjmu živin. Výsledkem chronického zánětlivého stavu u CKD je zvýšení klidového energetického výdeje, což podporuje katabolismus bílkovin a snižuje anabolismus. Studie prokázaly zvýšení klidového energetického výdeje v rozmezí 12 až 20 % během dialýzy, což by mělo být zohledněno u malnutričních pacientů a mělo by to vést k úvaze o vhodné intervenci. Proteinový katabolismus vede ke stavu negativní dusíkové bilance a ke svalovému úbytku. U peritoneální dialýzy je nutné vzít v úvahu i ztráty touto eliminační metodou, které narůstají při atakách peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou.

Cíle nutriční terapie pacientů s CKD jsou obecně následující:

- udržení nutričního stavu (svalové hmoty a svalové funkce),
- prevence podvýživy, sarkopenie a křehkosti,
- prevence kardiovaskulárních komplikací,
- u nedialyzovaných pacientů oddálení progresi onemocnění ledvin,
- prevence poruch acidobazické rovnováhy (acidózy) a minerálové homeostázy (hyperkalemie, hyperfosfatemie, hyperparatyreóza),

- I prevence uremických komplikací (intoxikace, nadměrná hydratace).

Laboratorní markery

Plazmatický albumin je nejdůležitějším ukazatelem zásob bílkovin v těle a zlatým standardem pro hodnocení stavu výživy. Mezi laboratorní markery je nutné zahrnout též koncentraci hemoglobinu a prealbuminu. U nedialyzovaných pacientů je třeba hodnotit proteinurii.

Nutriční anamnéza a klinické vyšetření malnutričního pacienta

Odběr detailní nutriční anamnézy je obvykle úkolem nutričního terapeuta, ale při zjištění malnutrice a výběru vhodné intervence je zapotřebí znát preference a další specifika u konkrétního pacienta (např. vegetariánství, potravinové intolerance a alergie, socioekonomické poměry, způsob zajištění hlavních jídel, soběstačnost).

Kromě základního interního vyšetření je nutné si všimnout stavu chrupu, motorických schopností, třesu, svalové síly a schopnosti sebeobsluhy, rizikových faktorů aspirace, aktivně pátrat po zánětlivých focusech (abscesy, odontogenní infekty, diabetická noha, defekty dolních končetin) a nálezích, které pacienti mohou ze studu skrývat. Je nutné si všimnout i známek depresivity (unavený vzhled, apatie). Nejen z těchto důvodů je nutné vyšetřovat pacienty na dialýze pravidelně v soukromí, a to nejen v rámci vizit na dialýze, kdy je pacient přikrytý lůžkovinami a oblečený.

Pacienti dosud nedialyzovaní

U pacientů ochotných změnit životosprávu a přizpůsobit se doporučením lze iniciálně navrhnout stravování podle principů středomořské diety. Tato dieta v zásadě nahrazuje nadbytek živočišných bílkovin rostlinnými bílkoviny. Příkladem může být italská kuchyně s důrazem na těstoviny nebo rýžová jídla a dostatek salátů, olivový olej, ale i sklenku vína. Dalšími dobrými zdroji jsou sójové výrobky, ořechy, semínka a klíčky, které rovněž obsahují antioxidanty a polyfenoly. Mléčné výrobky včetně sýrových výrobků by neměly v denním jídelníčku chybět, stejně jako čerstvé ovoce. Celkově by měly být čerstvé potraviny preferovány, čímž se daří vyhnout se aditivům v průmyslově zpracovaných výrobcích, jejichž problémem je zvýšená zátěž sacharidy a fosfáty. Průměrný příjem bílkovin v typické středomořské stravě se udává přibližně 0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den, a je tedy v souladu s dietními doporučeními pro CKD. Zvýšený příjem ovoce a zeleniny je u 3. a 4. stadia CKD obecně neškodný z hlediska poruch metabolismu draslíku, protože pomáhá korigovat metabolickou acidózu; teprve od hodnoty glomerulární filtrace (GFR) < 20 ml/min/1,73 m² se obecně zvyšuje riziko hyperkalemie. V pokročilých stádiích CKD by proto měl být příjem čerstvého ovoce a zeleniny bohaté na draslík poněkud omezen a koncentrace draslíku by měla být pravidelně kontrolována, klíčové je však vy-

varovat se excesů (např. dle našich zkušeností velkého množství sezonního ovoce nebo houbových pokrmů). V neposlední řadě je třeba znovu zdůraznit, že jakákoli nutriční terapie by měla být spojena se zvýšením fyzické aktivity a se silovým a vytrvalostním tréninkem, zejména u starších pacientů s CKD. V případě nedostatečného efektu těchto opatření jako první nasazujeme po diskuzi s pacientem sipping, potom přecházíme případně na další formy nutriční podpory.

Denní potřeba bílkovin a energie se zvyšuje s rostoucí fyzickou zátěží bez ohledu na věk.

Je důležité si uvědomit, že při nízké úrovni fyzické aktivity se využití dusíku pro anabolické procesy snižuje a svalovou hmotu lze udržet pouze dostatečným příjmem bílkovin. Ve stáří existují další faktory, které omezují využití živin pro udržení tělesné hmotnosti, jako jsou anabolická rezistence, inzulinová rezistence, poruchy trávení nebo chronický zánět. Všechny tyto ovlivňující faktory je třeba vzít v úvahu při posuzování potřeby bílkovin u starších osob. Kromě množství bílkovin, které je třeba denně konzumovat, je zapotřebí zajistit jejich příjem rovnoměrně (tři nutričně hodnotná jídla denně).

Některá specifika u dialyzovaných pacientů

Jak již bylo uvedeno výše, dialyzovaný pacient, který vykazuje známky podvýživy, by měl být pečlivě vyšetřen z hlediska možných příčin a měla by mu být nabídnuta kauzální terapie, je-li k dispozici. Je třeba vyloučit nedostatečnou dialýzu. Léky, které narušují příjem a využití potravy, by měly být pokud možno vysazeny. V případě uremické/diabetické gastroparézy lze vyzkoušet prokinetickou medikaci, v případě depresivity je namístě úprava medikace a eventuálně pokus např. s mirtazapinem.

U diabetiků může někdy uniknout pozornosti nedostatečná kompenzace diabetu, jsou-li vyšetřovány glykemie jen občas a reaguje-li se na hyperglykemie nedostatečně. U subkompenzovaných diabetiků může anabolický efekt inzulinu pomoci malnutrici zvrátit.

Je důležité rozlišovat především mezi podvýživou (= kvalitativní podvýživa) s nedostatečným nebo nesprávným přísunem potravy a jejím nevyhovujícím složením (= kvantitativní podvýživa). Z toho vyplývají různé přístupy, z nichž některé jsou ilustrovány v níže uvedených minikazuistikách.

U dialyzovaných pacientů většinou již nejsme úspěšní se zásadnější reformou stravovacích zvyklostí, vzhledem k věkovému složení dialyzované populace se po vyloučení specificky léčitelných příčin malnutrice snažíme o ovlivnění stavu sippingem, sondovou či vzácněji parenterální výživou, pomoci může u nespoupracujících pacientů dohled při konzumaci sippingu na dialýze. Výhodné jsou dedikované renální formule pro dialyzované pacienty, důležitější je však pacientem akceptovaná příchuť a forma (krém, pudink, nápoj) a v neposlední řadě i schopnost balení doma samostatně otevřít a zkonsumovat (překvapivě

častý problém nejen u přípravků výživy, ale i některých léků s pojistkou proti otevření dětmi!).

Minikazuistiky

Následující minikazuistiky demonstrují situace, kdy se podařilo cíleným vyšetřením odhalit specifickou příčinu malnutrice a v některých případech ji odstranit.

Minikazuistika č. 1

U 74letého pacienta s CKD G3b došlo během tří měsíců k hmotnostnímu úbytku 8 kg (12 % tělesné hmotnosti) s průjmy. Při rozboru medikace mj. kontrolou lékového záznamu vyšlo najevo, že pacient stále užívá metformin, který mu předepisoval jeho známý praktický lékař. Tomu pacient nepředával lékařské zprávy z nefrologie ani od jiných specialistů. Na našem pracovišti byl předepisován linagliptin. S ohledem na periferní neuropatii byla vyšetřena koncentrace vitamínu B₁₂, která se při dlouhodobé léčbě metforminem snižuje. Prokázala se těžká hypovitaminóza B₁₂ a byla zahájena substituce, metformin byl vysazen a bylo zahájeno podávání inzulínu v jedné denní dávce cestou domácí péče. Základní onkoscreening byl negativní a po těchto opatřeních se úbytek hmotnosti zastavil.

Minikazuistika č. 2

Dvaosmdesátiletý pacient výrazně kachektizoval během tří měsíců, současně se u něj objevily svalové křeče, slabost a svalová atrofie horních končetin. Slabost postupovala na předloktí, ramena a dolní končetiny. Nejprve byla předpokládána kachexie při ateroskleróze, malnutrici a okultním tumoru, vzhledem ke zhoršení neurologického nálezu bylo iniciováno vyšetření neurologem. Ten diagnostikoval nemoc motoneuronu (motoneuron disease, MND, neboli amyotrofickou laterální sklerózu, ALS). Od dalšího vyšetřovacího programu zaměřeného na onkoscreening bylo upuštěno a pacient se přechodně stabilizoval na léčbě riluzolem a intenzivní nutriční podpoře sondovou výživou.

Minikazuistika č. 3

Čtyřiaosmdesátiletý pacient byl přijat na lůžkové oddělení kvůli opakovanému zvracení, kdy mohl pít jen malé množství tekutin. Již předtím došlo k výraznému zhoršení jeho celkového stavu s průjmem a zvracením trvajícími po dobu asi jednoho měsíce. Postupné zhoršování bylo patrné asi šest měsíců, zejména kvůli změně chuťových vjemů. Z anamnézy vyplynula vysoká frekvence stolic (každé tři hodiny), přičemž stolice byla popisována jako kašovitá bez krve a bez zápachu. Nebyla zjištěna dysurie ani polakisurie, ale porce moči se v posledních 14 dnech výrazně snížily. V posledním roce a půl došlo k nechtěnému úbytku hmotnosti o přibližně 30 kg, ale v posledních dvou dnech došlo k nárůstu o 5 kg doprovázenému mírným symetrickým otokem nohou. Pacient je nekuřák, konzumace alkoholu byla dle jeho slov v mezích. Známými preexistujícími onemocněními byly diabetes melli-

tus 2. typu, arteriální hypertenze, fibrilace síní a CKD G3a. Vstupní laboratorní vyšetření odhalila především výrazně zvýšené koncentrace kreatininu (1 153 μmol/l) a močoviny (47 mmol/l). K tomu se přidružila těžká metabolická acidóza. Krevní obraz vykazoval hyporegenerativní normochromně-makrocytární anémii s normálními leukocyty. Nález v moči nevykazoval žádnou relevantní erytrocyturií, mírnou leukocyturií bylo možné vysvětlit kontaminací v přítomnosti mas dlaždicového epitelu. Chemické vyšetření moči ukázalo koncentrovanou moč (hustota 1,018 kg/l, kreatinin 12,4 mmol/l) s relativně nízkými hodnotami sodíku (34 mmol/l) a močoviny (143 mmol/l). Poměr protein/kreatinin v moči (PCR) byl 224 mg/mmol. Z těchto hodnot vyplývala frakční exkrece močoviny ve výši 30 %, takže ve spojení s anamnézou a klinickým nálezem se předpokládala prerenální geneze akutního selhání ledvin na pozadí preexistující diabetické nefropatie. Vzhledem k trombocytopenii a anémii byla vyloučena trombotická mikroangiopatie a autoimunitní hemolytická anémie (negativní Coombsův test). Pacient byl zpočátku hydratován intravenózně a antihypertenzní léčba lisinopilem byla pozastavena. Mnohočetný myelom byl vyloučen (proporcionálně zvýšené hodnoty volných lehkých řetězců, FLC, poměr v normě). Gastroskopie/kolonoskopie neprokázaly malignitu, ale gastroskopické vyšetření odhalilo iritovaný distální jícen a při kolonoskopii byly odstraněny čtyři polypy bez dysplazie vysokého stupně. Nebyly nalezeny žádné známky celiakální sprue, Whippleovy choroby ani mikroskopické kolitidy. Ultrazvukové vyšetření břicha odhalilo tzv. double duct sign (dilatace společného jaterního vývodu a pankreatického vývodu na 9 mm u každého) a nehomogenitu pankreatu, takže bylo vysloveno podezření na pankreatickou litíazu s obstrukcí drenáže. Magnetická rezonanční cholangiopankreatografie (MRCP) prokázala dva konkrementy v distálním pankreatickém vývodu s výraznou dilatací, endosonografie potvrdila podezření na chronickou kalcifikující pankreatitidu. Jako příčina byla shledána chronická intermitentní obstrukce pankreatického vývodu, dále exokrinní pankreatická insuficience. Při opakování anamnézy s konkrétním dotazem na barvu stolice pacient uvedl, že jeho stolice byla v posledních týdnech velmi světlá. Protože se mu tento detail nezdál důležitý, při prvním anamnestickém rozhovoru jej nezmínil. Od přijetí do nemocnice se již žádný průjem neobjevil. Přestože se obnovila normální diuréza, došlo k dalšímu zvýšení azotemických parametrů, takže třetí den hospitalizace musela být zahájena intermitentní hemodialýza. Následně byla provedena renální biopsie, kde byla zjištěna intersticiální fibróza s tubulární atrofií (přibližně 50 %) jako korelát dříve známé chronické diabetické nefropatie. Čtyři z 22 glomerulů byly globálně sklerotizované a obliterované, ve zbývajících glomerulech byla přítomna nízká, částečně segmentální skleróza a mírné kolapsové změny. Kromě toho však byly přítomny pokročilé známky poškození tubulárního epitelu s průkazem četných intratubulárních dvojlovných krystaloidních

depozit, fokálně s granulomatózní peritubulární reakcí s extravazací krystalů. Bylo tedy možné stanovit diagnózu kombinovaného poškození ve smyslu nefropatie typu sekundární oxalózy v kombinaci s již existující chronickou nefropatií. U tohoto pacienta s preexistujícím CKD G3a se vyvinula akutní oxalátová nefropatie v kontextu chronické pankreatitidy s exokrinní pankreatickou insuficiencí, která vyústila v selhání ledvin vyžadující dialýzu. Byla zahájena enzymová substituce pankreatických enzymů a pacientovi bylo podáváno calcium carbonicum k vyvážení oxalátu. Přestože bylo následně dosaženo dostatečné diurézy, funkce ledvin se neobnovila a pacient nadále potřeboval dialýzu. Po intenzivní péči nutriční terapeutky se však podařilo hmotnostní úbytek stabilizovat, průjmy ustoupily.

Tato kazuistika demonstruje nutnost multidisciplinárního přístupu a pravidelné evaluace informací od pacienta. Díky spolupráci nefrologa, gastroenterologa, nutricionisty a nutričních terapeutek se podařilo pacienta postupně realimentovat.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že chronické onemocnění ledvin vytváří komplexní patologické prostředí charakterizované metabolickými změnami, které ovlivňují příjem živin, metabolismus a energetický výdej, což ohrožuje pacienty rozvojem malnutrice a vede ke zvýšenému riziku morbidity a mortality. Zánět, metabolická acidóza, uremické toxiny a hormonální dysregulace hrají významnou roli v patogenezi proteinokalorické malnutrice. Samotná suplementace bílkovin a kalorií nemusí dostatečně kontrolovat podvýživu. Pacienta je nutno vyšetřit komplexně a aktivně si všimnout dalších interních i jiných komorbidit. Stav výživy je důležitým faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů s CKD, který je nutné aktivně vyhodnocovat a při zjištění podvýživy zavést včasnou intervenci. U hemodialyzovaných pacientů se nám na našem pracovišti osvědčily pravidelné návštěvy nutriční terapeutky a multidisciplinární přístup (nefrolog, nutricionista, zdravotní sestry, popř. psychiatr, neurolog, gastroenterolog, diabetolog).

LITERATURA

Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1988–2000.
Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1055–1068.
Dai L, Mukai H, Lindholm B, et al. Clinical global assessment of nutritional status as predictor of mortality in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2017;12:e0186659.
Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–398.

Rezeq HA, Khadair LN, Hamdan ZI, Sweileh WM. Prevalence of malnutrition in hemodialysis patients: a single-center study in Palestine. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2018;29:332–340.
Heybeli C, Soysal P, Oktan MA, et al. Associations between nutritional factors and excessive daytime sleepiness in older patients with chronic kidney disease. *Aging Clin Exp Res* 2022;34:573–581.
Xie L, Wang B, Jiang C, et al. BMI is associated with the development of chronic kidney diseases in hypertensive patients with normal renal function. *J Hypertens* 2018;36:2085–2091.
Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.

Opravdu D-manóza pomáhá v prevenci recidiv infekcí močových cest?

Hayward G, Mort S, Hay A, et al. D-mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial.

JAMA Intern Med 2024 Apr 8:e240264. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0264. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: D-manóza – imunomodulace – nitrofurantoin – recidivující močová infekce

Recidivující močové infekce (urinary tract infection, UTI) patří mezi onemocnění, která významným způsobem zhoršují kvalitu života jedinců, u nichž se vyskytují. Jde nejenom o nepříjemné symptomy spojené s močením, ale i o omezení sexuálního života či obtížně zvládnutelné bolesti břicha a malé pánve. Nezřídka mohou, zejména u predisponovaných a imunokompromitovaných jedinců, UTI vést k urosepsi. V roce 2019 zemřelo na komplikace spojené s UTI celosvětově více než 200 tisíc lidí.¹ U mladších jedinců ve věku do 50 let jednoznačně dominuje postižení žen (anatomické důsledky), u starších jedinců a seniorů pak narůstá procento mužů, kdy významnou roli může hrát zbytnělá prostata. Jako recidivující jsou klasifikovány UTI, kdy se infekce vyskytne minimálně dvakrát za šest měsíců či třikrát za rok.

Asi nejúčinnější v prevenci opakujících se UTI je dlouhodobé podávání antibiotik (ATB). To nicméně může být spojeno se řadou nežádoucích účinků, a proto se zkoušejí i jiné látky zejména přírodní povahy, které mohou zvyšovat obranyschopnost močových cest.

D-manóza je monosacharidový izomer glukózy, který vazbou na fimbrie gramnegativních bakterií inhibuje jejich schopnost adherence k povrchu uroepitelu, a tím omezuje vznik močové infekce.

D-manóza se přirozeně vyskytuje v malém množství v ovoci a zelenině; v medicíně se využívá jako potravinový doplněk ve formě prášku, kdy každý sáček obsahuje 2 g D-manózy. Některé retrospektivní studie prováděné zejména u ambulantně léčených jedinců ukázaly, že použití D-manózy může mít preventivní vliv na recidivu močových infekcí.² Randomizované kontrolované studie s touto látkou a placebem ale chybějí.

Komentovaná studie byla koncipována jako dvouramenná, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná a zahrnovala celkem 99 center primární péče

ve Velké Británii. Účastníci studie byli po identifikaci oslovení prostřednictvím dopisů svými lékaři primární péče či se sami hlásili v reakci na letáky, které byly rozmístěny v ordinacích lékařů primární péče, chirurgie či gynekologie. Nábor probíhal v období mezi březnem 2019 a lednem 2020 a pacienti byli sledováni v průměru šest měsíců. Šlo výhradně o ženy starší 18 let, které měly ve své lékařské dokumentaci zaznamenány nejméně dvě epizody UTI v průběhu posledních šesti měsíců či tři epizody v posledním roce. Celkem bylo k účasti osloveno 7 591 žen prostřednictvím jejich ošetřujících lékařů; 830 žen odpovědělo, z toho 232 nakonec nebylo zařazeno z důvodu nesplnění vstupních kritérií či že se nedostavily k randomizaci. Do studie nebyly zařazeny těhotné ženy či ty, které plánovaly těhotenství v nejbližší době nebo kojily; dále nemohly být zařazeny pacientky pobývajících v domech s pečovatelskou službou, pacientky, které měly permanentní močový katétr či si autokatetrizovaly močový měchýř. Odstup od poslední podávané ATB léčby (ať již plné, či profylaktické) musel být více než tři měsíce. Účastnice studie užívaly jedenkrát denně sáčky s 2 g D-manózy či s práškem obsahujícím placebo (fruktóza). Užívání prášku pokračovalo i v případě, že pacientky měly symptomy močové infekce či byly léčeny ATB. Pacientky měly denně vyplňovat deník symptomů a zaznamenávat jejich případnou intenzitu. Jedenkrát za týden pak vyplňovaly online dotazník o svém stavu, podávané léčbě. Pokud dotazník nevyplnily po dobu tří až čtyř týdnů, byly kontaktovány telefonicky a chybějící data byla doplněna. Medián předchozího počtu epizod UTI byl 4,4 ve větvi s D-manózou a 4,8 v placebové větvi. V obou větvích bylo kolem 7 % žen, které měly za poslední rok deset epizod UTI.

Primárním cílovým ukazatelem studie byl podíl žen, které během podávané léčby vyvinuly v intervalu šesti měsíců alespoň jednu další epizodu suspektní UTI, pro

kterou navštívily svého lékaře. Sekundární cílové ukazatele studie zahrnovaly: trvání symptomů UTI, potřebu podávat ATB, dobu do další epizody s návštěvou lékaře, počet suspektních UTI a potřebu hospitalizace pro závažnější UTI.

Randomizováno tedy bylo 598 patientek průměrného věku 58 (18–93) let; 303 (50,7 %) patientek bylo randomizováno k používání D-manózy a 295 (49,3 %) patientek k podávání placeba. Výsledná data pro vyhodnocení byla dostupná od 583 (97,5 %) patientek. Svého ošetřujícího lékaře kontaktovalo pro suspekci na UTI celkem 150/294 (51,0 %) nemocných ve větvi s D-manózou a 161/289 (55,7 %) nemocných v placebové větvi (95% interval spolehlivosti [CI] –13 až 3 %, $p = 0,26$; relativní riziko [RR] 0,92). Statisticky nevýznamný rozdíl byl také ve všech předem definovaných sekundárních cílových ukazatelích. Počet epizod, u kterých bylo potřeba předepsat ATB, se

nelišil mezi D-manózou a placebem. Medián počtu dnů na ATB byl ve skupině s D-manózou sice o tři dny kratší, ale tento výsledek mohl být zkreslen malým počtem patientek. Rovněž nebyl zaznamenán výraznější rozdíl v podílu žen, které měly vykultivovány rezistentní kmeny bakterií (13,9 % ve větvi s D-manózou a 15,6 % v placebové větvi, $p = 0,59$). V obou skupinách byl podobný počet hospitalizací pro UTI (2,0 % ve větvi s D-manózou a 1,4 % v placebové větvi, $p = 0,51$). Závažných nežádoucích příhod bylo zaznamenáno celkem 28 (20 ve větvi s D-manózou, 8 ve větvi s placebem), ale tyto příhody nesouvisely s podávanou léčbou.

V této randomizované klinické studii tedy autoři neprokázali, že by každodenní užívání D-manózy vedlo ke snížení rizika recidivy suspektních UTI, a uzavírají proto svoji studii konstatováním, že nadále by se D-manóza neměla doporučovat jako opatření ke snížení tohoto rizika.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Většina nefrologů má ve své ambulanci celou řadu podobných patientek jako ty, jež byly rekrutovány do komentované studie. Dobře proto víme, že tyto ženy není jednoduché léčit a zejména u nich předcházet infekcím. Komentovaná studie bohužel neprokázala významnější efekt podávání D-manózy v žádném ze stanovených cílů a ani v různých subanalýzách (pre- vs. postmenopauzální ženy, vysoký vs. nízký počet recidiv UTI, závažnost symptomů UTI, potřeba podávat ATB atd.). Stejně procento žen v obou větvích také uvedlo, že si myslí, že jim je podávána studijní léčba; z toho tedy vyplývá, že nedošlo ani k výraznějšímu ovlivnění subjektivních pocitů patientek.

Jedním ze zásadních problémů studie je fakt, že recidiva UTI nemusela být u patientek potvrzena mikrobiologicky pozitivním nálezem, jelikož to klinická praxe ve Velké Británii nevyžaduje. Léčba ATB byla proto často zahajována na základě symptomů, které žena udala jako ty, jež u ní bývají spojeny s UTI. Z těchto důvodů proto až ve třetině případů nebylo jasné, zda jde o skutečnou UTI. Navíc kvůli absenci mikrobiologických výsledků nelze určit, zda šlo o reinfekci (infekce vyvolaná stejným patogenem). Zdá se také, že D-manóza pravděpodobně lépe účinkuje, pokud se její podávání zahájí v době aktivní infekce, protože může lépe inhibovat formování bakteriálních kolonií, zatímco v mezidobí mezi infekcemi se nemá na co vázat, navíc některé bakterie jsou deponovány intracelulárně a na ty nemá efekt žádný.³

Pokud se podíváme na literární data, která máme k dispozici o efektu D-manózy v prevenci a léčbě UTI, ukazuje se, že výsledky několika málo studií nalezených v cochranovské databázi nejsou nikterak přesvědčivé.⁴ Jednou z mála pozitivních byla již výše zmíněná studie Kranjčec, která zahrnovala 308 žen s akutní epizodou UTI rozdělených do tří ramen

(2 g D-manózy, 50 mg nitrofurantoinu a standardní léčba po zaležení akutní fáze UTI).² Ve větvi se standardní léčbou bylo 60 % rekurencí infekce, zatímco ve větvi s D-manózou to bylo jen 14,6 % a ve větvi s nitrofurantoinem 20,4 %. Druhou pozitivní studií byla studie se zkříženým („crossover“) uspořádáním, kde se v udržovací léčbě porovnávala D-manóza proti kotrimoxazolu.⁵ Průměrný čas do rekurence UTI byl ve větvi s D-manózou 200 dní vs. 52,7 dne u kotrimoxazolu.

Ženy v komentované studii často užívaly na zmírnění či vymizení symptomů UTI různé medikamenty (např. paracetamol, ibuprofen), brusinkový džus či volně prodejné sáčky obsahující citrát sodný či draselný. Klikva velkoplodá (či také kanadská brusinka) je z hlediska močových infekcí studována již dlouho. Předpokládá se, že její příznivý efekt v prevenci UTI je způsoben snížením pH moči a zvýšením koncentrace kyseliny hippurové v moči.⁶ Dále také inhibuje adhezenci *Escherichia coli* na epitel močových cest. Další přírodní látkou, která je někdy doporučována, je i lichořeřišnice větší, která vykazuje antibakteriální účinky jak na streptokoky, tak na stafylokoky, *E. coli* a *Proteus vulgaris*.

Pravděpodobně nejúčinnější přístup v profylaxi UTI spočívá v dlouhodobém profylaktickém užívání ATB (kotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoin v dávce 1 tbl. na noc). Po dobu podávání léčby jsou pacienti většinou bezpříznakoví, ale po vysazení léčby se symptomy UTI často vracejí. Navíc dlouhodobé užívání ATB může být spojeno nejen s rizikem vzniku rezistentních patogenů, ale i s rozvojem komplikací, jako je například plicní fibróza komplikující dlouhodobé užívání nitrofurantoinu.

Důležitou součástí léčby nemocných s UTI je i podávání léků s imunomodulačním efektem. Mezi nejčastěji používané patří Uro-vaxom (lyofilizát z 18 kmenů bakterie *E. coli*), který stimuluje T lymfocyty, indukuje tvorbu endogenních interferonů

a zvyšuje hodnotu imunoglobulinu A (IgA) v moči. Z dalších můžeme jmenovat Urivac, který obsahuje lyzát z kmenů nejčastějších původců urologických zánětů (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Propionibacterium acnes*) či NefroVaxin HP, purifikovaný lyzát ze šesti mikroorganismů shodných s předchozím přípravkem, současně ale obsahuje také beta-glukan.⁷ Dostupnost dvou posledně jmenovaných přípravků na českém trhu je ale omezená. U velmi refrakterních pacientů, kteří mají v moči opakovaně stejný patogen, lze pak zkusit autovakcínu.

S přihlédnutím ke komentované studii i k těm dalším výše citovaným se tedy zdá, že pro podávání D-manózy v prevenci recidiv UTI nemáme dost silných důkazů, a je tedy sporné, zda tento postup dále doporučovat v našich ambulancích. Na druhou stranu užití jednoho sáčku na noc v minimálně 2 dcl vody zajistí alespoň částečnou hydrataci pacientek a přítomnost určitého objemu moči v močovém měchýři během noční periody, což může být přínosné. Nejspíše se tak tento postup zařadí do kategorie „neuškodí, nepomůže“. Pravděpodobně vyšší účinnosti můžeme dosáhnout podáváním D-manózy v době akutní infekce v dávce třikrát 2 g.

LITERATURA

1. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, et al. Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol* 2022;40:755–763.
2. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014;32:79–84.
3. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020;18:211–226.
4. Cooper TE, Teng C, Howell M, et al. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8:CD013608.
5. Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infection in women: a pilot study. *J Clin Urol* 2014;7:208–213.
6. Ryšánková M. Léčba a prevence recidivujících infekcí močových cest. *Urol praxi* 2019;20:54–57.
7. Petanová J. Imunostimulační léčba v urologii. *Urol praxi* 2013;14:100–103.

Zvyšuje pantoprazol (a jiné inhibitory protonové pumpy) riziko progresu chronického onemocnění ledvin?

Pyne L, Smyth A, Molnar AO, et al. The effects of pantoprazole on kidney outcomes.

J Am Soc Nephrol 2024 Apr 11. doi: 10.1681/ASN.0000000000000356. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: inhibitory protonové pumpy - pantoprazol - progresu chronického onemocnění ledvin - renální riziko - rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace

Inhibitory protonové pumpy (PPI) patří mezi nejčastěji předepisované léky¹ a jsou někdy užívány pacienty i bez vědomí ošetřujícího lékaře. Komentovaná studie je první randomizovanou kontrolovanou studií, která se zabývala dlouhodobou bezpečností léčby PPI.

Mezi možné nežádoucí účinky PPI patří pneumonie, ale také demence,² vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod a vyšší mortalita.³

Observační studie ukázaly možné riziko nepříznivého vlivu inhibitorů protonové pumpy na vývoj funkce ledvin. Není jasné, jak je tento efekt významný a zda je kauzální. K možným renálním nežádoucím účinkům pozorovaným v observačních studiích patří akutní intersticiální nefritida, akutní poškození ledvin, chronické onemocnění ledvin (CKD) a chronické selhání ledvin.⁴ Jako možné mechanismy poškození funkce ledvin při podávání PPI se zvažují zejména změny střevního mikrobiomu, oxidační stres, cévní kalcifikace a alergická intersticiální nefritida.

Studie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – NCT01776424) byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie s dvojí randomizací (jednak ke kombinaci rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně + kyselina acetylsalicylová [ASA] 100 mg jednou denně, k rivaroxabanu 5 mg dvakrát denně nebo ASA 100 mg jednou denně, jednak k pantoprazolu 40 mg denně nebo placebo). Do studie byli zařazeni pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ve věku 65 let a více, nebo pokud byli mladší 65 let, museli mít postižení alespoň dvou cévních řečišť nebo dva další rizikové faktory – kouření, diabetes mellitus, poruchu funkce ledvin a odhadovanou glomerulární filtraci [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², srdeční se-

lhání nebo non-lakunární ischemickou cévní mozkovou příhodu prodělanou před jedním měsícem a dříve) nebo ischemickou chorobu dolních končetin. Do studie nebyli zařazeni pacienti s vysokým rizikem krvácení, nedávnou cévní mozkovou příhodou nebo s anamnézou hemoragické cévní mozkové příhody, se srdečním selháním s ejekční frakcí < 30 % nebo klasifikací NYHA (New York Heart Association) III nebo IV, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² a také pacienti užívající duální antiagregaci a pacienti s jiným než kardiovaskulárním onemocněním se špatnou prognózou, s léčbou léky s vysokým rizikem interakcí a těhotné a kojící ženy.

Studie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – NCT01776424) primárně srovnávala vliv kombinace rivaroxaban + ASA se samotným rivaroxabanem a samotnou ASA na složený kardiovaskulární cílový ukazatel (mortalita z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Primární výsledky studie COMPASS byly publikovány a v tomto textu se jimi nebudeme zabývat.⁵

Současně byli pacienti dosud neužívající PPI randomizováni k pantoprazolu vs. placebo s cílem zhodnotit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků léčby. Z 27 395 pacientů randomizovaných do studie COMPASS bylo 9 797 pacientů z analýzy srovnávající pantoprazol a placebo vyřazeno, nejčastěji z toho důvodu, že investigátoři pokládali za nutné dlouhodobé podávání PPI.

Chronické onemocnění ledvin bylo prespecifikovaným bezpečnostním cílovým ukazatelem a ve studii nebylo prokázáno vyšší riziko nově vzniklého chronického onemocnění ledvin u pacientů léčených pantoprazolem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (relativní riziko 1,17,

95% interval spolehlivosti 0,94–1,45, $p = 0,15$). Pochybnosti ale budila velmi nízká incidence CKD (2,1 % u pacientů léčených pantoprazolem a 1,8 % u pacientů léčených placebem), která zřejmě souvisela se suboptimální definicí CKD pouze na základě eGFR, a reálná incidence CKD tak mohla být podhodnocena.

V komentované studii provedli autoři detailnější *post hoc* analýzu studie COMPASS. Ze 17 598 pacientů randomizovaných do studie jich bylo 8 791 léčeno pantoprazolem a 8 807 placebem. Primárním cílovým ukazatelem této analýzy byla rychlost změny odhadované glomerulární filtrace v průběhu zaslepené i následné otevřené části studie. Sekundárním cílovým ukazatelem byla incidence CKD, která byla definována jako trvalý pokles eGFR < 60 ml/min/1,73 m², akutní poškození ledvin (AKI) a nefritický či nefrotický syndrom.

Sekundární analýza vývoje eGFR v komentované studii nebyla předem specifikována v původním uspořádání studie COMPASS, které zahrnovalo pouze hodnocení incidentního CKD, AKI, akutní nefritidy a nefrotického syndromu. Odhadovaná glomerulární filtrace byla hodnocena před vstupem do studie, po jednom měsíci a pak regulérně každých šest měsíců po dobu tří let.

Hlavním cílovým ukazatelem („endpointem“) této *post hoc* analýzy byla rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace kalkulovaná jako rozdíl mezi vstupní eGFR a eGFR při vstupu do otevřené části studie dělená dobou mezi oběma odhady. Sekundárními cílovými ukazateli bylo incidentní CKD, které bylo definováno jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² při vstupu do otevřené části studie nebo CKD jako důvod pro vyřazení z otevřené fáze studie (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nebo nová diagnóza CKD nebo úmrtí v důsledku selhání ledvin kdykoli v průběhu studie. Celkem 9 218 ze 17 598 pacientů randomizovaných k pantoprazolu nebo placebo vstoupilo do otevřené fáze studie, u 227 z těchto pacientů nebyla k dispozici eGFR v době otevřené fáze studie a byli z tohoto hodnocení vyřazení. Průměrná doba sledování pacientů

představovala 3,3 roku. Větev s rivaroxabanem byla díky prokázané účinnosti předčasně zastavena po 23 měsících.

Vstupní eGFR před zahájením randomizované studie a eGFR v době vstupu do otevřené části studie byla k dispozici u 8 991 pacientů a tito pacienti tvořili populaci, u které byla hodnocena rychlost změny eGFR. Průměrný věk těchto pacientů dosahoval 67 let, 22 % z nich byly ženy, průměrná vstupní eGFR byla 75 ml/min/1,73 m².

V placebové větvi se eGFR snížila ze 75,2 na 70,6 ml/min/1,73 m², což znamenalo průměrnou rychlost ztráty eGFR $-1,41$ ml/min/1,73 m², zatímco u pacientů léčených pantoprazolem klesla eGFR ze 74,8 na 69,6 ml/min/1,73 m², což znamenalo průměrný pokles eGFR $-1,64$ ml/min/1,73 m². I po korekci na další proměnné byl rozdíl 0,27 ml/min/1,73 m² mezi oběma větvemi statisticky významný.

Průměrná rychlost ztráty eGFR činila v placebové větvi $-1,41$ ml/min/1,73 m² a u pacientů léčených pantoprazolem $-1,64$ ml/min/1,73 m². Rozdíl 0,27 ml/min/1,73 m² byl statisticky významný. Relativní riziko CKD bylo u pacientů léčených pantoprazolem 1,11 (rozdíl nebyl statisticky významný) a relativní riziko AKI 0,89 (rozdíl nevýznamný). Klinický význam rozdílu v eGFR u pacientů léčených pantoprazolem a placebem ale zůstává nejistý.

Celkově došlo v průběhu studie k vývoji nově vzniklého (incidentního) CKD u 1 352 pacientů, z toho u 646 pacientů v placebové větvi a u 706 pacientů ve větvi léčené pantoprazolem (relativní riziko 1,11, interval spolehlivosti 0,98–1,25, statisticky nevýznamné). U pacientů léčených pantoprazolem nebylo zjištěno vyšší riziko poklesu eGFR o alespoň 40 % (relativní riziko ve srovnání s placebem bylo 1,03, interval spolehlivosti 0,81–1,32). Rozdíl nebyl zaznamenán ani ve výskytu AKI (relativní riziko 0,89, interval spolehlivosti 0,65–1,21). Akutní intersticiální nefritida se vyskytla pouze u jednoho pacienta léčeného pantoprazolem a u žádného pacienta na placebo, nefrotický syndrom se vyskytl u čtyř pacientů léčených pantoprazolem a jednoho pacienta na placebo.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Komentovaná *post hoc* analýza studie COMPASS tedy prokázala nepříznivý vliv pantoprazolu na rychlost ztráty renální funkce, rozdíl dosahoval 0,27 ml/min/1,73 m²/rok v neprospěch pantoprazolu, glomerulární filtrace klesala u pacientů léčených pantoprazolem přibližně 1,2krát rychleji než u pacientů na placebo.

Post hoc analýza dat ze studie COMPASS je tedy v zásadě v souladu s observačními studiemi,⁴ které ukázaly asociaci mezi užíváním PPI a negativní renální prognózou. Hlavním přínosem komentované studie je potvrzení tohoto nálezu na základě kvalitnějších dat z randomizované studie a také odhad rozsahu tohoto nepříznivého efektu, který se zdá být marginální a je

pravděpodobně jen málo klinicky významný. Pacienti s jasnou indikací pro dlouhodobou léčbu PPI, např. s gastroezofageálním refluxem a nízkým rizikem progresu CKD, se tak nemusí této léčby, která zlepšuje kvalitu jejich života a v případě Barrettova jícnu snižuje i mortalitu,⁶ obávat. Na druhé straně u pacientů bez jasné indikace k chronické léčbě PPI a s vysokým rizikem progresu CKD a rychlou ztrátou eGFR může být i relativně malý negativní účinek PPI klinicky významný a tato léčba by měla být vysazena.

Odhad renálního rizika chronického užívání PPI v reálném životě je nejistý, protože nevíme, zda např. u pacientů s významně vyšším renálním rizikem, než měli pacienti ve studii

COMPASS, zůstává podobný absolutní nebo relativní účinek PPI. U pacientů se ztrátou eGFR 5 ml/min/1,73 m²/rok by tak mohly PPI zvýšit rychlost ztráty eGFR o stejnou (a málo významnou) absolutní hodnotu jako u pacientů se ztrátou eGFR 1,41 ml/min/1,73 m²/rok ve studii COMPASS, tedy na 5,27 ml/min/1,73 m²/rok, nebo by mohla být rychlost zvýšena podobně jako ve studii COMPASS relativně 1,22krát, což by v této situaci znamenalo zvýšení rychlosti ztráty eGFR jistě významně na 6 ml/min/1,73 m²/rok. V tomto případě by byl negativní efekt PPI řádově srovnatelný s pozitivním efektem inhibice renin-angiotenzinového systému (RAS).⁷

Ve studii COMPASS měla podskupina pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin větší rychlost ztráty eGFR než pacienti s ischemickou chorobou srdeční a u těchto pacientů byl také zaznamenán větší efekt pantoprazolu, což by svědčilo pro relativní efekt PPI s větším absolutním efektem na ztrátu eGFR u pacientů s větší rychlostí ztráty eGFR před zahájením léčby PPI.

Hlavním přínosem komentované studie je charakter studie (randomizovaná kontrolovaná studie), velikost studované populace a délka sledování pacientů. Bylo ukázáno, že rychlost ztráty eGFR těsně koreluje s rizikem např. zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru.⁷

Limitací komentované studie je, že jde o post hoc analýzu, která v dané podobě nebyla specifikována předem. Není

také jisté, zda byly adekvátně zhodnoceny všechny další potenciální faktory ovlivňující změnu eGFR u pacientů léčených PPI. Ve studii mohlo být i selektivní ovlivnění způsobené tím, že do otevřené části studie pravděpodobně vstupovali častěji pacienti v lepším klinickém stavu, otevřená část studie ale trvala ve srovnání se zaslepenou částí mnohem kratší dobu.

Ve studii COMPASS byli pacienti s nízkým renálním rizikem, a proto bylo sice možno prokázat mezi pacienty léčenými pantoprazolem a placebem rozdíly v rychlosti ztráty eGFR, ale nikoli např. v 40% poklesu eGFR, protože takovýto pokles se ve studii vyskytl jen vzácně. Efekt PPI na AKI rovněž nebylo možno prokázat vzhledem k nízkému výskytu AKI, pravděpodobně však není klinicky významný.

Post hoc analýza studie COMPASS tedy potvrdila v observačních studiích pozorovaný negativní vliv PPI na rychlost ztráty renální funkce. Tento efekt je zřejmě málo klinicky významný u pacientů s nízkým renálním rizikem, ale může být důležitý u pacientů, kteří mají renální riziko vysoké. U těchto pacientů by měla být nutnost chronického podávání PPI pečlivě zvážena.

Renální riziko PPI by jistě nemělo být důvodem, aby PPI nebyli léčeni pacienti s Barrettovým jícnem, peptickým vředem nebo s infekcí *Helicobacter pylori*. U pacientů léčených PPI dlouhodobě je jistě vhodná opakovaná monitorace renální funkce, která může pomoci vyhnout se zbytečné progresi CKD.

LITERATURA

1. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. *Can J Hosp Pharm* 2018;71:267–271.
2. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–416.
3. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:47–55.
4. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246.
5. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:403.e5–412.e5.
6. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392:400–408.
7. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1735–1745.

Léčba symptomatické anémie u dospělých, **DIALYZOVANÝCH i NEDIALYZOVANÝCH**,
pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD)¹

EVRENZO reverzibilní inhibicí HIF-PH¹:

**ÚČINNĚ ZVYŠUJE A UDRŽUJE HLADINY Hb NEZÁVISLE NA STAVU
ZÁNĚTU u CKD^{*2,3}**

- zvyšuje produkci endogenního erytropoetinu
- omezuje supresivní účinky zánětu na erytropoézu snížením hladiny hepcidinu

ZLEPŠUJE BIOLOGICKOU DOSTUPNOST ŽELEZA PRO ERYTROPOÉZU¹

- zvyšuje absorpci železa
- zlepšuje transport železa a mobilizaci železa ze zásob

SNIŽUJE POTŘEBU PODÁVÁNÍ INTRAVENÓZNÍHO ŽELEZA¹



*pacienti se zánětem nebo bez něj na začátku léčby LP Evrenzo (stanoveno podle hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu [hsCRP] rozdělených do kvintilů).

Hb – hemoglobin, **CKD** – chronické onemocnění ledvin; **HIF-PH** – hypoxií indukovaný faktor – prolylhydroxyláza.

Reference: 1. SPC Evrenzo 6/2023. 2. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Jiletcovici A, Vecchio LD. EFFICACY AND SAFETY OF ROXADUSTAT IN PATIENTS WITH ANEMIA OF DIALYSIS-DEPENDENT CKD WITH OR WITHOUT INFLAMMATION: A POOLED ANALYSIS OF 4 PHASE 3 STUDIES. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan, Abstract # 2959; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362. 3. Choukroun G, Harkavyi A, Santos V, Vecchio4 AJ and LD, Vecchio LD. Efficacy and Safety of Roxadustat in Non-Dialysis-Dependent CKD Patients with or without Inflammation: A pooled Analysis of four Phase 3 Studies. Presented at the 60th ERA Congress, 2023, Milan; Abstract #2962; staženo 17.1.2024 z: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063c_2962/7196362.

Zkrácené informace o přípravku Evrenzo (roxadustatem)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje roxadustatem 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg nebo 150 mg. **Indikace:** Přípravek Evrenzo je indikován u dospělých pacientů k léčbě symptomatické anémie související s chronickým onemocněním ledvin (CKD). **Dávkování a způsob podání:** Léčba má být zahájena lékarem se zkušenostmi s léčbou anémie. **Dávkování:** Odpovídající dávka roxadustatu se musí užívat perorálně třikrát týdně nikoli v po sobě následující dny a musí být individuálně nastavena k dosažení a udržení cílové hladiny Hb 10 až 12 g/dl, viz níže. Léčba roxadustatem nemá pokračovat déle než 24 týdnů léčby, pokud není dosaženo klinicky významného zvýšení hladiny Hb. Před zahájením léčby je třeba zajistit odpovídající zásoby železa. Pacienti, kteří nejsou v současné době léčeni přípravky stimulačními erytropoézu (ESA): je doporučena počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. Přechod nedialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, nebyl zkoumán. Individuální udržovací dávka se pohybuje od 20 mg do 400 mg třikrát týdně. Hladiny Hb mají být sledovány každé dva týdny, dokud není dosaženo stabilní požadované hladiny Hb 10 až 12 g/dl, a poté každé 4 týdny nebo dle klinické indikace. Dávka roxadustatu může být postupně zvyšována nebo snižována oproti počáteční dávce 4 týdny po zahájení léčby a poté každé 4 týdny, s výjimkou případů, kdy se Hb zvýší o více než 2 g/dl, kdy v takovém případě má být dávka snížena o jeden krok ihned. Postupně zvyšování nebo snižování dávek se má řídit sekvenční dostupných dávek: 20 mg – 40 mg – 50 mg – 70 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg – 300 mg – 400 mg (pouze pro dialyzované pacienty s CKD). Pokud je nutné další snížení dávky u pacienta, který již užívá nejvyšší dávku (20 mg třikrát týdně), nesnižuje dávku 20 mg rozdělením tablety, ale sníží frekvenci dávkování na dvakrát týdně. Pokud je nutné další snížení dávky, může být frekvence dávky dále snížena na jednu týdně. Po stabilizaci na cílové hladině Hb mezi 10 až 12 g/dl mají být hladiny Hb pravidelně sledovány a mají být dodržována pravidla pro úpravu dávky. U pacientů s CKD, kteří během léčby roxadustatem zahajují dialýzu, není nutná žádná specifická úprava dávky. Nedialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 300 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. Dialyzovaní pacienti nesmí překročit dávku roxadustatu 3 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 400 mg třikrát týdně, podle toho, která je nižší. **Zvláštní populace:** U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída A) není nutná žádná úprava počáteční dávky. Při předepisování roxadustatu pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost (skóre de Childa a Pugh – třída B) počáteční dávka se má snížit na polovinu nebo na úroveň dávky, která se nejvíce blíží polovině počáteční dávky. Přípravek Evrenzo se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre de Childa a Pugh – třída C), protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace hodnocena. Bezpečnost a účinnost roxadustatu u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Potahované tablety se musí užívat perorálně s jídlem nebo bez jídla, polykají se celé a nesmí se žvýkat, lámat nebo drtit. Tablety se mají užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů (kromě lanthanu) nebo jiných léčivých přípravků obsahujících multivalentní kationty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Třetí trimestr těhotenství. **Kojení. Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Celkové bylo na základě údajů z přímého srovnání obou terapií kardiovaskulárního rizika a rizika úmrtí při léčbě roxadustatem posouzeno jako srovnatelné s kardiovaskulárním rizikem a rizikem úmrtí při léčbě ESA. Vzhledem k tomu, že u pacientů s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout s dostatečnou jistotou proti placebo, má být rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem založeno na podobných úvahách, které by byly použity pro léčbu pomocí ESA. Dále byly identifikovány závažné přispívající faktory, které mohou zvyšovat toto riziko. Zahnují nedostatečnou odpověď na léčbu a přechod stabilních dialyzovaných pacientů léčených ESA. V případě nedostatečné odpovědi se nemá s léčbou roxadustatem pokračovat déle než 24 týdnů po zahájení léčby. Přechod dialyzovaných pacientů, kteří jsou jinak při léčbě ESA stabilní, je třeba vzít v úvahu, pouze pokud existuje reálný klinický důvod. Pro stabilní pacienty léčené ESA s anémií spojenou s CKD, kteří nejsou na dialýze, nelze toto riziko odhadnout, protože ti pacienti nebyli hodnoceni. Rozhodnutí o léčbě těchto pacientů roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Uvedené riziko cévních trombotických příhod (TVE) má být pečlivě zváženo oproti přínosům léčby roxadustatem, zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro TVE, včetně obezity a anamnézy TVE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] a plícní embolie [PE]). Hluboká žilní trombóza byla v klinických studiích u pacientů hlášena jako častá a plícní embolie jako méně častá. Většina případů DVT a PE byla závažná. Trombóza cévního přístupu (VAT) byla u dialyzovaných pacientů s CKD v klinických studiích hlášena jako velmi častá. U dialyzovaných pacientů s CKD léčených roxadustatem byly míry VAT nejvyšší během prvních 12 týdnů po zahájení léčby, při hodnotách Hb více než 12 g/dl a při nastavení zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Doporučuje se sledovat hladiny Hb a upravovat dávku pomocí pravidel pro úpravu dávky, aby se zabránilo hladinám Hb více než 12 g/dl a zvýšení Hb o více než 2 g/dl během 4 týdnů. Pacienti se známkami a příznaky TVE musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby roxadustatem má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Zachvaty byly v klinických studiích hlášeny u pacientů užívajících roxadustat jako časté. Roxadustat má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů (křečí nebo záchvatů), epilepsie nebo zdravotních stavů spojených s predispozicí k záchvatové aktivitě, jako jsou infekce centrálního nervového systému (CNS). Rozhodnutí o přerušení nebo ukončení léčby má být založeno na zvážení poměru přínosů a rizik u konkrétního pacienta. Nejčastěji hlášenými závažnými infekcemi byly pneumonie a infekce močových cest. Pacienti se známkami a příznaky infekce musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Sepse byla jednou z nejčastěji hlášených závažných infekcí a zahrnovala smrtelné příhody. Pacienti se známkami a příznaky sepse (např. infekce, která se šíří po celém těle, s nízkým krevním tlakem a potenciálem selhání orgánů) musí být okamžitě vyšetřeni a léčeni podle standardů této péče. Během podávání roxadustatu byly hlášeny případy sekundárního hypotyreoidismu.* Tyto reakce byly reversibilní po vysazení roxadustatu. Je klinicky vyžadováno sledování funkcí štítné žlázy. Nedostatečná odpověď na léčbu roxadustatem má vést k hledání příčinných faktorů. Mají být odstraněny nedostatky živin. Erytropoetická odpověď může být také ovlivněna souběžnými infekcemi, okolní ztrátou krve, hemolyzou, těžkou toxicitou lhanu, primárními hematologickými chorobami nebo fibrózou kostní dřeně. Počet retikulocytů má být považován za součást hodnocení. Pokud jsou vyloučeny typické příčiny nedostatečné odpovědi a pacient má retikulocytopenii, má se zvážet vyšetření kostní dřeně. Pokud není známa odstranitelná příčina nedostatečné odpovědi na léčbu, nemá léčba přípravkem Evrenzo pokračovat déle než 24 týdnů. **Těhotenství a antikoncepce:** Léčba roxadustatem nemá být zahájena u žen, které plánují otěhotnět, v průběhu těhotenství nebo v případě, že je během těhotenství diagnostikována anémie související s CKD. V takových případech má být v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Dojde-li během podávání roxadustatu k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Nesprávné použití:** Nesprávné použití může vést k nadměrnému zvýšení hematokritu. To může souviset s život ohrožujícími komplikacemi kardiovaskulárního systému. Pomocné látky Přípravek Evrenzo obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Přípravek Evrenzo obsahuje hlinitý lak červeně Allura AC, která může způsobit alergické reakce. Evrenzo obsahuje stopy sójového lecitinu. Pacienti, kteří jsou alergičtí na arašidy nebo sóju, tento přípravek nesmí používat. **Významné interakce:** Účinek jiných léčivých přípravků na roxadustat Společné podávání roxadustatu s vazacími fosfáty sevelamer-karbonátem nebo kalcium-acetátem u zdravých subjektů snížilo AUC roxadustatu o 67 %, respektive 46 % a C₀ o 66 %, respektive 52 %. Roxadustat může tvořit chelát s multivalentními kationty, například ve vazacích fosfátech nebo jiných produktech obsahujících vápník, železo, hořčík nebo hliník. Oddělené podávání vazacích fosfátů (s odstupem alespoň 1 hodiny) nemělo klinicky významný účinek na expozici roxadustatu u pacientů s CKD. Roxadustat se nemá užívat nejméně 1 hodinu po podání vazacích fosfátů nebo jiných léčivých přípravků či doplňků obsahujících multivalentní kationty. Toto omezení se nevztahuje na uhličitan lanthanu, protože současné podávání roxadustatu s uhličitanem lanthanem nevedlo ke klinicky významné změně v plazmatické expozici roxadustatu. Roxadustat je substrátem pro CYP2C8 a UGT1A9. Společné podávání roxadustatu s gemfibrozilem (inhibitor CYP2C8 a OATP1B1) nebo probenecidem (inhibitor UGT a OAT1/3) u zdravých subjektů zvýšilo AUC roxadustatu 2,3násobně a C₀ 1,4násobně. Při zahájení nebo ukončení souběžné léčby gemfibrozilem, probenecidem, jinými silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 či jinými silnými inhibitory UGT1A9 sledujte hladiny Hb. Na základě sledování Hb upravte dávku roxadustatu podle pravidel pro úpravu dávky. Účinky roxadustatu na jiné léčivé přípravky Roxadustat je inhibítorem BCRP a OATP1B1. Tyto transportéry hrají důležitou roli ve střevním a jaterním vychytávání a odtoku statinů. Společné podávání 200 mg roxadustatu a simvastatinu u zdravých subjektů zvýšilo AUC simvastatinu 1,8násobně a jeho C₀ 1,9násobně a AUC kyseliny simvastatinové (aktivní metabolit simvastatinu) 1,9násobně a C₀ 2,8násobně. Koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové také vzrostly, pokud byl simvastatin podáván 2 hodiny před nebo 4 či 10 hodin po podání roxadustatu. Společné podávání 200 mg roxadustatu a rosuvastatinu zvýšilo AUC rosuvastatinu 2,9násobně a jeho C₀ 4,5násobně. Společné podávání 200 mg roxadustatu a atorvastatinu zvýšilo AUC atorvastatinu 2,0násobně a jeho C₀ 1,3násobně. Očekávají se také interakce s jinými statiny. Při společném podávání s roxadustatem zvažte tuto interakci, sledujte nežádoucí účinky společně se statiny a potřebu snížení dávky statinu. Roxadustat může zvyšovat plazmatickou expozici jiných léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP nebo OATP1B1. Sledujte možné nežádoucí účinky souběžné podávání léčivých přípravků a podle toho upravte dávku. Nedoporučuje se kombinovat podávání roxadustatu a ESA, protože tato kombinace nebyla studována. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání roxadustatu těhotným ženám nejsou k dispozici. Roxadustat je v třetím trimestru těhotenství kontraindikován. Roxadustat se v prvním a druhém trimestru těhotenství nedoporučuje. Dojde-li během podávání přípravku Evrenzo k otěhotnění, má být léčba přerušena a v případě potřeby zahájena alternativní léčba. Podávání přípravku je v období kojení kontraindikováno. Možné účinky roxadustatu na mužskou fertilitu u lidí nejsou v současné době známy. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně jeden týden po poslední dávce přípravku Evrenzo používat vysoce účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Roxadustat má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby přípravkem Evrenzo byly zaznamenány záchvaty. Při řízení nebo obsluze strojů je proto nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** Souhrn bezpečnostního profilu Bezpečnost přípravku Evrenzo byla hodnocena u 3 542 pacientů bez dialýzy (NDD) a 3 353 pacientů závislých na dialýze (DD) s anémií a CKD, kteří dostali alespoň jednu dávku roxadustatu. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem jsou hypertenze (13,9 %), trombóza cévního přístupu (12,8 %), průjem (11,8 %), periferní otok (11,7 %), hyperkalemie (10,9 %) a nauzea (10,2 %). Nejčastějšími (> 1 %) závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s roxadustatem byla seprese (3,4 %), hyperkalemie (2,5 %), hypertenze (1,4 %) a hluboká žilní trombóza (1,2 %). **Tabulkový seznam nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a/nebo z celkových zkušeností jsou uvedeny v tomto bodě podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Popis vybraných nežádoucích účinků** **Cévní trombotické příhody** U nedialyzovaných pacientů s CKD byly příhody DVT méně časté a vyskytly se v 1,0 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody DVT vyskytly v 1,3 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,3 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,4 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,1 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody plícní embolie vyskytly v 0,6 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,5 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U dialyzovaných pacientů s CKD se příhody trombozy cévního přístupu vyskytly v 12,8 % (7,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 10,2 % (5,4 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. **Záchvaty** U nedialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 1,1 % (0,6 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,2 % (0,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů s CKD se záchvaty vyskytly v 2,0 % (1,2 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 1,6 % (0,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. U nedialyzovaných pacientů s CKD se seprese vyskytla v 2,1 % (1,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 0,4 % (0,3 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s placebem. U dialyzovaných pacientů se seprese vyskytla v 3,4 % (2,0 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s roxadustatem a v 3,4 % (1,8 pacienta s příhodami na 100 pacientů expozice) ve skupině s ESA. Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy generalizované exfoliativní dermatitidy jako součásti závažných nežádoucích kožních reakcí (SCAR) a byly spojeny s podáváním roxadustatu (s frekvencí není známo). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Reg. č.:** EU/12/1574/001-5. **Datum revize textu:** 06/2023. **Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku.**

* Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

Výdej léku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8 – Karlín, www.astellas.com/cz

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Sepse
Endokrinní poruchy*	Není známo	Sekundární hypotyreoidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyperkalemie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Záchvaty, bolest hlavy
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, trombóza cévního přístupu (VAT) ¹
	Časté	Hluboká žilní trombóza (DVT)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem
	Časté	Zácpa, zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Není známo	Generalizovaná exfoliativní dermatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hyperbilirubinémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Plícní embolie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok
Vyšetření*	Není známo	Snížení hladiny hormonu stimulujícího činnost štítné žlázy (TSH)

¹ Tento nežádoucí účinek je spojen s pacienty s CKD, kteří byli při užívání roxadustatu dialyzováni.

02/2024 | MAT-CZ-EVZ-2024-00003



Rizikové faktory selhání transplantované ledviny u dětí v Evropě

Coens F, Knops N, Tieken I, et al.; CERTAIN Registry. Time-Varying Determinants of Graft Failure in Pediatric Kidney Transplantation in Europe.

Clin J Am Soc Nephrol 2024;19:345–354.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – rizikové faktory – selhání štěpu – transplantace ledviny

Transplantace ledviny (TxL) u dětí představuje optimální léčbu terminálního stadia chronického onemocnění ledvin. Většina dětí s TxL potřebuje během života vzhledem k selhání štěpu následné retransplantace. Tyto jsou spojeny s významnou medicínskou, psychologickou i socioekonomickou zátěží. Navíc riziko selhání štěpu po druhé a další TxL je vyšší v porovnání s rizikem po první TxL.¹ Mezi známé rizikové faktory selhání štěpu patří neživé dárce, věk dárce nižší než pět let, nízká shoda v HLA antigenech mezi dárce a příjemcem a dlouhá doba studené ischemie. Cílem studie bylo identifikovat rizikové faktory selhání štěpu u pacientů po první TxL v rámci evropské sítě Eurotransplant, jež sdružuje populaci Rakouska, Belgie, Chorvatska, Německa, Maďarska, Lucemburska, Nizozemska a Slovinska.

Jednalo se o retrospektivní longitudinální studii využívající anonymizovaná data z registru Eurotransplant. Zahrnuti byli příjemci první transplantované ledviny v období mezi lety 1990 a 2020. Analyzované parametry příjemce byly: věk, pohlaví, země původu, datum transplantace, doba a typ dialýzy před transplantací, panel reaktivních protilátek (PRA), primární onemocnění ledvin, datum selhání štěpu, datum poslední ambulantní kontroly, případně datum selhání štěpu či úmrtí. Dále se sbíraly údaje o typu dárce (živé/od zemřelého dárce), věku, pohlaví dárce a o množství neshod v antigenech HLA systému.

Selhání štěpu bylo definováno jako datum potřeby dialyzační léčby či preemptivní TxL. Sledovaly se rekurence následujících onemocnění: fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranoproliferativní glomerulonefritida, membranózní nefropatie, rapidně progredující glomerulonefritida bez systémového onemocnění a hemolyticko-uremický syndrom.

Do studie bylo zařazeno 4 528 dětí po první TxL (3 079 od neživého dárce, 1 449 od živého dárce). Medián

doby sledování činil 85,5 měsíce. U 1 638 pacientů došlo k selhání štěpu a 168 dětí zemřelo s funkčním štěpem. Medián doby k selhání štěpu dosahoval 91 měsíců. Pravděpodobnost selhání štěpu do pěti let po transplantaci poklesla mezi lety 2011–2020 z 10 % na 4 %. Riziko selhání štěpu pokleslo v období mezi lety 1990–2020 pětikrát. Obecně bylo riziko selhání štěpu nejvyšší první měsíc po transplantaci, poté klesalo po dobu jednoho roku po transplantaci a následně znovu postupně stoupalo v čase. V prvních dvou letech po TxL byli rizikovými faktory selhání štěpu neživí dárce mladší 12 let a starší 46 let, přítomnost potenciálně rekurentního onemocnění ledvin příjemce a PRA > 10 %. Věk neživého dárce vyšší než 46 let byl asociován s vyšším rizikem selhání štěpu trvale po dobu sledování. Vyšší míra neshod v HLA antigenech^{2–4} byla asociována s vyšším rizikem selhání štěpu u příjemců ledviny od neživého dárce. Počet neshod⁵ byl asociován obecně se zvýšeným rizikem selhání Tx ledviny v období 2–12 let po transplantaci. Vyšší věk příjemce byl spojen s vyšším rizikem selhání štěpu. Například pět let po transplantaci měl šestiletý pacient o 38 % nižší riziko a 15letý pacient o 55 % vyšší riziko selhání štěpu ve srovnání s 11letým příjemcem ledviny. Potenciální rekurence základního onemocnění byla asociována s vyšším rizikem selhání štěpu po dobu 4,5 roku po TxL. V prvních pěti letech po transplantaci byla také významným rizikovým faktorem selhání štěpu doba dialyzační léčby. Asociace mezi živým dárce a nižším rizikem selhání štěpu byla nejsilnější v prvních měsících po transplantaci, v průběhu času byla tato závislost slabší, ve 12 letech po transplantaci již rozdíl nebyl statisticky významný. Nebyla nalezena asociace mezi věkem živého dárce a selháním štěpu. Mezi hlavní klady studie patří velikost mezinárodní kohorty a doba sledování pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Tato studie analyzuje jednu z největších evropských pediatrických kohort s transplantovanou ledvinou. V souladu s výsledky pediatrických registrů je patrné významně zlepšené přežívání transplantovaných ledvin u dětských příjemců v letech 1990 až 2020. Je tomu tak nepochybně díky modernějším lékům a pokrokům v chirurgických technikách. Studie potvrdila jasnou výhodu živého dárce v porovnání s neživým dárce, rozdíl byl statisticky významný po dobu 12 let po transplantaci. Nejčastější příčinou selhání štěpu v prvních měsících po TxL byly chirurgické komplikace, což je jasným důvodem pro to, aby obzvláště náročnější výkony (např. u malých příjemců) byly prováděny centralizovaně ve větších pediatrických transplantacních centrech. Zajímavým závěrem studie je, že benefit živého dárce je nejvýznamnější v prvních měsících po TxL, postupem času jeho významnost klesá a stává se statisticky nevýznamným 12 let po provedené TxL. Ztráta významnosti rozdílu právě 12 let po TxL nejspíše souvisí s nižším počtem pacientů sledovaných v rámci studie po TxL dostatečně dlouhou dobu. Významný rozdíl právě v časném potransplantačním období je velmi pravděpodobně dán lepší možností přípravy pacienta i dárce a nižší expozicí ischemicko-reperfuze poškození. Studie ukázala, že vyšší věk příjemce v době TxL byl spojen s vyšším rizikem selhání štěpu v období 1–9 let po TxL. Za hlavní příčiny selhání štěpu u pacientů vyššího věku jsou považovány non-adherence a maturace imunitního systému. Právě období adolescence je z hlediska rizika selhání

štěpu nejrizikovější. Proto je jednou z hlavních výzev dětských transplantací obecně snaha o opakovanou edukaci pacientů a jejich rodin. Dále se ukázala tranzice (aktivní proces, kterým cílíme na zdravotní, psychosociální a edukační potřeby adolescenta v rámci přípravy na přechod do péče lékařů pro dospělé pacienty) jako zásadní pro snížení rizika selhání štěpu u adolescentů a mladých dospělých. Tato studie ukázala, že $PRA > 0\%$ a potenciální rekurentní renální onemocnění byly asociovány se selháním štěpu v prvních dvou letech po TxL. Zvýšené hodnoty PRA jsou nejenom rizikovým faktorem vzniku akutní rejeckce, ale snižují i výběr možných dárců. Proto je důležité pečlivé sledování pacientů s vyšší hodnotou PRA po TxL s cílem časně identifikace humorální rejeckce. Z dalších výsledků bylo zajímavé zjištění, které potvrzuje závěry již provedených studií, že vyšší míra neshod v HLA antigenech představuje vyšší riziko selhání štěpu. Také v souladu s výsledky předchozích studií byla pozorována asociace mezi délkou trvání dialyzační léčby a zvýšeným rizikem selhání štěpu. Dlouhodobá dialyzační léčba je spojena s odchylkami v kalciofosfátovém metabolismu, s kostní nemocí, se zánětem, s oxidačním stresem a akumulací uremických toxinů. Tyto komplikace vedou k nevratným změnám kardiovaskulárního systému, proto by provedení TxL nemělo být odkládáno. Výsledky této rozsáhlé komentované studie jsou velmi důležité pro určení strategie léčby dětí s terminální fází chronického onemocnění ledvin.

LITERATURA

1. Van Arendonk KJ, Garonzik Wang JM, Deshpande NA, et al. Practice patterns and outcomes in retransplantation among pediatric kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1360–1368.
2. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371:549–558.
3. Raina R, Wang J, Krishnappa V, Ferris M. Pediatric Renal Transplantation: Focus on Current Transition Care and Proposal of the “RISE to Transition” Protocol. *Ann Transplant* 2018;23:45–60.
4. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C, A Collaborative Transplant Study Report. HLA matching in pediatric kidney transplantation: HLA poorly matched living donor transplants versus HLA well-matched deceased donor transplants. *Transplantation* 2017;101:2789–2792.
5. Marlais M, Martin K, Marks SD. Improved renal allograft survival for pre-emptive paediatric renal transplant recipients in the UK. *Arch Dis Child* 2021;106:1191–1194.

Vliv příjmu soli a bílkovin na polyurii u pacientů léčených inhibitory vazopresinových V_2 receptorů

Geertsema P, Koorevaar IW, Ipema KJR, et al. Effects of salt and protein intake on polyuria in V2RA-treated ADPKD patients.

Nephrol Dial Transplant 2024;39:707–716.

KLÍČOVÁ SLOVA: dieta – polycystóza – progrese – vazopresin

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, s prevalencí v populaci 1 : 1 000. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu chronického selhání ledvin, nemocní s ADPKD tvoří 8–10 % pacientů s chronickým renálním selháním. Průměrný věk, kdy dojde k selhání ledvin, je 58 let. U pacientů s předpokládanou rychlou progresí onemocnění je možné zahájení léčby ADPKD tolvaptanem, jehož nejčastějším nežádoucím účinkem je extrémní polyurie a nykturie. Nejvíce se na vylučování osmoticky aktivních látek podílejí metabolity příjmu bílkovin a soli a jejich následné vylučování s vodou.

Jednalo se o prospektivní randomizovanou, dvojité zaslepenou studii v Nizozemsku. Do studie byli vybráni pacienti starší 18 let s glomerulární filtrací dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) vyšší než 0,5 ml/min/1,73 m². Pacienti museli užívat nejvýše tolerovatelnou dávku tolvaptanu, mít dobře kompenzovaný krevní tlak a nesměli užívat diuretika, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, glifloziny, kortikosteroidy. Před screeningem do studie byla s pacienty individuálně diskutována dietní opatření, snížený příjem bílkovin (0,8 g proteinu/kg hmotnosti) a příjem soli 6 g denně. Poté pacienti prováděli sběr moči dvakrát za 24 hodin ke zjištění, zda dodržovali dietní opatření během dvou týdnů. Další dva týdny užívali všichni pacienti kapsle s běžným příjmem proteinu a soli (40 g proteinu a 6 g soli) za kontroly odpadů v moči. Po dvou týdnech byli pacienti randomizováni do čtyř skupin – s nízkým příjmem soli a proteinu (obě kapsle placebo), jen s nízkým příjmem soli, jen s nízkým příjmem proteinu a poslední skupina s běžným příjmem soli a proteinu. Stejně dávkování užívali pacienti dva týdny v každé skupině (dohromady

osm týdnů). Celkem bylo zařazeno 12 pacientů s ADPKD (49 ± 8 let, 25 % muži), průměrná doba užívání tolvaptanu byla 4,7 ± 3,7 roku. Na konci dvou týdnů sledování byl proveden 24hodinový sběr moči, odběr biochemie i kopeptinu, změřen krevní tlak, změřena glomerulární filtrace s iohexolem (mGFR). Dále byla sledována osmolalita plazmy, moči, clearance volné vody a N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP).

Vstupně byl u pacientů zjištěn příjem soli 10,8 ± 1,3 g/24 h a příjem bílkovin 1,2 ± 0,2 g/kg/24 h. V případě skupiny s nízkým příjmem sodíku byl zaznamenán pokles příjmu soli o 4,9 g/24 h a ve skupině s nízkým příjmem bílkovin byl zachycen pokles o 0,4 g/kg/24 h bílkovin oproti vstupnímu příjmu. Objem moči byl vstupně 5,9 ± 1,2 l denně, u pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin klesl objem moči na 5,2 ± 1,1 l (–11 %, $p = 0,004$). U pacientů pouze s nízkým příjmem soli klesl výdej moči na 5,4 ± 0,9 l (–8 %, $p = 0,04$). U pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin klesla významně i koncentrace kopeptinu (stabilní prekursor vazopresinu), významněji ve skupině s nízkým příjmem soli než ve skupině pouze s nízkým příjmem bílkovin. Hodnota mGFR byla nejnižší ve skupině s nízkým příjmem soli a bílkovin, krevní tlak se během studie nezměnil. Plazmatická osmolalita klesla pouze u pacientů s nízkým příjmem bílkovin i soli – v průměru o 10 mOsm/kg, 24h osmolalita moči klesla nejvýznamněji u pacientů s nízkým příjmem soli i bílkovin. U této skupiny byla i nejvyšší volná clearance vody. Hodnota NT-proBNP významně poklesla u pacientů s nízkým příjmem soli. Při vyplňování dotazníku stran polyurie a kvality života si na polyurii nejméně stěžovali pacienti s nízkým příjmem soli i bílkovin, kvalita života za tak krátkou dobu nebyla ovlivněna. Při subanalýze došlo k největšímu poklesu polyurie u šesti pacientů, kteří již

vstupně měli nejnížší osmolalitu moči (140 ± 19 mOsm/kg) a velkou polyurii ($6,9 \pm 0,8$ litru moči). U těchto pacientů v případě nízkého příjmu soli a bílkovin došlo k poklesu objemu moči o 1,1 litru za den ($-15,8\%$), zatímco u šesti pacientů s nejvyšší vstupní osmolalitou moči (203 ± 31 mOsm/kg) došlo k poklesu jen o 0,4 litru za den ($-7,8\%$).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tolvaptan je nyní jediným dostupným lékem, který u pacientů s ADPKD zpomaluje pokles renální funkce o 26–34 %. Jeho účinek spočívá v kompetitivní inhibici vazopresinových V_2 receptorů a tím vede k inhibici migrace akvaporinu 2 k apikální membráně hlavních buněk distálního sběrného kanálku, což zabraňuje resorpci vody. Patofyziologie je tedy obdobná jako u nefrogenního diabetes insipidus.

Polyurie a nykturie představují nejčastější nežádoucí působení, pro které je tolvaptan vysazován. Vstupní polyurie u pacientů léčených tolvaptanem v průměru čtyři roky v této studii dosahovala $5,9 \pm 1,2$ l denně, podobně jako u 27 pacientů léčených tolvaptanem v další studii.¹ U našich pacientů bývá vstupně polyurie 6–12 litrů moči denně, po šesti měsících klesá na 5–6 litrů denně. Velkým problémem bývá hlavně nykturie, kdy vstupně pacienti močí 6–8krát za noc, po čtyřech měsících většinou třikrát za noc; 10 % pacientů s ADPKD pro tyto nežádoucí účinky odstupuje od léčby tolvaptanem.

Exkrece osmoticky aktivních látek močí je doprovázena vylučováním vody, která nemůže být při léčbě tolvaptanem resorbována. U pacientů s diabetes insipidus vedl pokles příjmu osmoticky aktivních látek (-724 mOsm/24 h) ke snížení objemu moči o 3,7 l/24 h.² V této studii pokles příjmu osmoticky aktivních látek vedl k poklesu objemu moči pouze o 0,7 l/24 h. Jedním z vysvětlení je velký příjem tekutin u pacientů s ADPKD, kteří již byli přes čtyři roky léčeni tolvaptanem. Dalším možným vysvětlením je, že u pacientů na tolvaptanu nedochází ke kompletní inhibici aktivity vazopresinu a polycystické ledviny jsou schopny

Závěrem této studie bylo, že snížený příjem bílkovin a soli mírně snižuje polyurii. K významnému snížení polyurie dochází především u pacientů s nízkou osmolalitou moči při léčbě tolvaptanem. Dále nízkosodíková dieta snížením koncentrace kopeptinu zvyšuje ochranu ledvin při léčbě tolvaptanem.

mírně moč koncentrovat. To by vysvětlovalo i to, že u pacientů s nízkou osmolalitou moči na tolvaptanu, a tedy s větší bloádou vazopresinu pak po redukcí příjmu soli a bílkovin došlo k významnějšímu poklesu objemu moči ($15,8\%$ versus $7,6\%$).

Po zablokování vazopresinových V_2 receptorů dochází zpětnovazebně ke zvýšení koncentrace vazopresinu, a tedy i kopeptinu, což bylo zjištěno i v této studii. Zvýšená koncentrace vazopresinu u ADPKD pozitivně koreluje s růstem polycystických ledvin a s poklesem glomerulární filtrace.³ Sekrece vazopresinu z neurohypofýzy se zvyšuje při zvýšení plazmatické osmolality. Při nízkoproteinové dietě klesá plazmatická osmolalita a následně koncentrace kopeptinu. Při omezení příjmu soli nebyl zjištěn pokles plazmatické osmolality, ale koncentrace kopeptinu významně poklesla. Koncentrace soli pravděpodobně přímo působí na osmoreceptory v hypotalamu. Snížený příjem soli by tedy mohl snížením koncentrace vazopresinu zvyšovat působení tolvaptanu.

Jednalo se sice o kratší studii s malým počtem pacientů, byla zde ale analyzována řada parametrů, měřena glomerulární filtrace a monitorovány dietní intervence. Závěrem lze tedy doporučit u pacientů s ADPKD léčených tolvaptanem snížený příjem bílkovin a především soli. Hlavně u mladších pacientů se zachovanou renální funkcí a velkou polyurií, nízkou močovou osmolalitou by snížený příjem bílkovin a hlavně soli mohl pomoci ke snížení polyurie, což by zlepšilo toleranci léčby tolvaptanem. Pokles koncentrace vazopresinu v séru při nízkém příjmu soli by dále mohl zlepšit prognózu těchto pacientů.

LITERATURA

1. Boertien WE, Meijer E, De Jong PE, et al. Short-term effects of tolvaptan in individuals with autosomal dominant polycystic kidney disease at various levels of kidney function. *Am J Kidney Dis* 2015;65:833–841.
2. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:576–588.
3. Gansevoort RT, van Gastel MDA, Chapman AB, et al. Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:159–169.

Empagliflozin po infarktu myokardu

Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction.
N Engl J Med 2024;390:1455–1466.

KLÍČOVÁ SLOVA: EMPACT-MI – empagliflozin – infarkt myokardu – klinická studie

Pacienti po infarktu myokardu mají zvýšené riziko srdečního selhání a úmrtí. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) zlepšují kardiovaskulární výsledky u diabetiků, pacientů s chronickým selháním ledvin a pacientů se srdečním selháním. Studie EMMY (Impact of Empagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients with Acute Myocardial Infarction) prokázala u pacientů po infarktu snížené hodnoty natriuretického peptidu, vyšší ejekční frakci levé komory a nižší srdeční objem. Studie však nehodnotila klinické výsledky.¹ Studie DAPA-MI (Dapagliflozin Effects on Cardiometabolic Outcomes in Patients with an Acute Heart Attack) dosáhla jen malého počtu klinických příhod a nemohla zjistit vliv dapagliflozinu na počet úmrtí nebo hospitalizací.²

Komentovaný článek popisuje výsledky studie EMPACT-MI (Study to Evaluate the Effect of Empagliflozin on Hospitalization for Heart Failure and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction). Šlo o dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii řízenou příhodami. Sponzory studie byly společnosti Boehringer Ingelheim a Eli Lilly. Pracovníci obou sponzorujících společností se účastnili tvorby protokolu, byli zastoupeni v řídicí komisi a prováděli statistické analýzy. Bezpečnostní data monitorovala nezávislá komise a klíčové výsledky byly ověřeny nezávislým statistikem. Studijní centra se nacházela v Severní a Jižní Americe, Evropě a Asii, celkem 451 center ve 22 zemích.

Pacienti byli muži i ženy starší 18 let, kteří byli hospitalizováni pro infarkt myokardu maximálně 14 dnů před randomizací a měli nově zjištěnou ejekční frakci méně než 45 % a/nebo známky převodnění, jež si vyžádaly léčbu během úvodní hospitalizace. Dále museli pacienti vykazovat ještě alespoň jeden „obohacující“ faktor, kterými byly: věk 65 let a více, nově vzniklá ejekční frakce méně než 35 %, anamnéza infarktu myokardu, fibrilace síní nebo diabetu 2. typu, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) méně než 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu, zvýšená kon-

centrace natriuretického peptidu nebo kyseliny močové, zvýšený tlak v plicnici nebo v pravé komoře, postižení tří koronárních tepen, onemocnění periferních tepen nebo neprovedená revaskularizace pro indexový infarkt myokardu. Pacienti s anamnézou srdečního selhání nebo užívající inhibitory SGLT2 byli vyřazeni.

Zařazení pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k empagliflozinu 10 mg/den nebo placebo, obojí přidáné k obvyklé léčbě. Sledování probíhalo převážně distančně pomocí webové aplikace nebo telefonicky. Pacienti měli distanční návštěvu po 14 dnech od randomizace, prezenční návštěvu po šesti měsících a distanční návštěvu každých dalších šest měsíců. Data o jiné medikaci byla sledována šest měsíců, poté se uvádělo pouze užívání inhibitorů SGLT2 mimo studijní protokol nebo kombinovaná léčba inhibitory SGLT2 a SGLT1. Byly hlášeny pouze závažné nežádoucí účinky, nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby a příhody zvláštního významu (ketoacidóza, amputace dolní končetiny, poškození jater a kontrastová nefropatie).

Primární výsledný ukazatel byl složen z první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Klíčové sekundární výsledné ukazatele zahrnovaly celkové množství hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny, celkové množství neplánovaných hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny a celkové množství hospitalizací pro infarkt myokardu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Příhody byly hodnoceny proškolenými investigátory v příslušných centrech a nebyly centrálně ověřovány.

Pokud jde o statistickou analýzu, odhadovalo se, že 532 příhod primárního cílového ukazatele bude mít 85% sílu, aby se zjistilo 23% snížení rizika ve skupině s empagliflozinem proti skupině s placebem. Původní protokol plánoval zařadit 3 312 pacientů, toto číslo mohlo být zvýšeno na 5 000, pokud by nárůst počtu příhod byl pomalejší. Později byl počet pacientů zvýšen na 6 500, beze změny cílového počtu příhod. Analýza byla provedena na principu intention-to-treat pomocí Coxova modelu proporcionál-

ního rizika. Data pacientů bez primárního výsledného ukazatele byla cenzorována k datu poslední kontroly.

Od prosince 2020 do března 2023 bylo randomizováno 3 260 pacientů k empagliflozinu a 3 262 pacientů k placebu (celkem 6 522 z 6 610, kteří prošli screeningem), v obou skupinách bylo přibližně 25 % žen a 32 % diabetiků. Většinu pacientů tvořili běloši zařazení v evropských centrech. Během sledování s mediánem délky 17,9 měsíce bylo naplnění primárního cílového ukazatele dosaženo u 267 (8,2 %) pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 298 (9,1 %) pacientů ve skupině s placebem. Incidence byla 5,9, resp. 6,6 příhody na 100 pacientů (poměr rizik [HR] 0,90; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,76–1,06; $p = 0,21$). K první hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u 118 (3,6 %) pacientů ve skupině s empagliflozinem a u 153 (4,7 %) pacientů v placebové skupině (HR 0,77; 95% CI 0,60–0,98). Úmrtí nastalo u 169 (5,2 %), resp. 178 (5,5 %) pacientů (HR 0,96; 95% CI 0,78–1,19). Nežádoucí účinky se mezi skupinami nelišily.

V diskusi se autoři zamýšlejí nad příčinami negativního výsledku studie. Primární cílový ukazatel byl z 52 % tvořen úmrtími, která v časně fázi po infarktu myokardu nemusejí být ovlivnitelná glifloziny. Počet hospitalizací pro srdeční

selhání byl numericky nižší v empagliflozinové skupině. Výsledky mohly být ovlivněny pandemií covidu-19 a lokálními válkami (výzkumná centra byla i na Ukrajině). Počet hospitalizací pro srdeční selhání v době pandemie významně poklesl, často proto, že pacienti byli léčeni mimo nemocnici. Kardiální selhání, které nevedlo k hospitalizaci, nebylo ve studii EMPACT-MI sledováno, pouze uváděno jako nežádoucí příhoda. Revaskularizace myokardu může u některých pacientů natolik snížit riziko vzniku dalších komplikací, že další léčba už neznamená rozdíl. V souladu s předchozími studiemi byla u léčených pacientů menší incidence první hospitalizace pro srdeční selhání i celkový počet hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Studie potvrdila velmi dobrý bezpečnostní profil empagliflozinu.

Podle autorů jsou hlavními limitacemi studie následující fakta. Neprovádělo se centrální ověření cílových ukazatelů. Nebylo hodnoceno kardiální selhání léčené ambulantně. V souboru nebyly dostatečně zastoupeny ženy, starší osoby a některé rasové a etnické minority.

Závěr vyplývající ze studie EMPACT-MI tedy zní, že empagliflozin nesnižuje sdružené riziko hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Studie EMPACT-MI je považována za „negativní“ studii. Podle pravidel pro hodnocení klinických studií je to nepochybně jediný možný závěr. Z hlediska informací o léčbě srdečního selhání je ovšem nutno zdůraznit několik pozitivních informací.

Studie randomizovala 98,7 % pacientů, kteří prošli screeningem. Na rozdíl od jiných studií budou tedy posuzováni jedinci pravděpodobně lépe reprezentovat reálnou populaci pacientů, ovšem za předpokladu, že nebyli velmi selektivně předvybírání už pro screening.

Populace ve studii byla extrémně riziková z hlediska srdečního selhání a úmrtí – kromě infarktu a snížené funkce levé komory nebo převodnění měli ještě další rizikový faktor. Přesto se počet zařazených pacientů musel téměř zdvojnásobit, aby bylo v rozumném čase dosaženo předem specifikovaného počtu hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí. To je velmi dobrá zpráva o stavu současných možností medicíny a jejich vlivu na osud pacientů.

Empagliflozin vedl ke snížení množství hospitalizací pro srdeční selhání, což je patrné už z komentovaného článku. V následné publikaci autoři podrobněji hodnotili paramet-

ry kardiálního selhání, kde byl prokázán signifikantní rozdíl ve prospěch empagliflozinu jak v čase do první hospitalizace, tak v užívání diuretik, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, přípravku sakubitril/valsartan a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Signifikantně bylo sníženo i množství epizod srdečního selhání léčených ambulantně, které v rámci uspořádání studie byly hodnoceny jako nežádoucí příhody, nikoliv jako příhody zahrnuté do výsledných kritérií. Proto lze tyto výsledky označit jenom jako informativní, přestože jsou statisticky signifikantní. Navíc jsou plně v souladu s kardiiovaskulárními účinky gliflozinů v dosud provedených studiích.

Otázkou je, proč nebyla ovlivněna mortalita. Hodnocení probíhalo v době covidové pandemie a dva zúčastněné regiony byly zasaženy válkou. I když pacienti přímo nezemřeli v důsledku těchto okolností, roli mohla hrát snížená dostupnost lékařské péče nebo obavy pacientů tuto péči vyhledat. S takovým rozsahem zevních vlivů se v rozvinutých zemích obvykle nepočítá a lze jen doufat, že nezasáhnou do dalších klinických hodnocení.

LITERATURA

1. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;43:4421–4432.
2. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024;3:EVI-Doa2300286.
3. Hernandez AF, Udell JA, Jones WS, et al. Effect of Empagliflozin on Heart Failure Outcomes After Acute Myocardial Infarction: Insights From the EMPACT-MI Trial. *Circulation* 2024;149:1627–1638.

Ekulizumab v léčbě DITMA u pacientky s adenokarcinomem pankreatu

MUDr. Natálie Sofie Fenclová
I. interní klinika FN Plzeň

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – akutní stavy v onkologii – ekulizumab – poškození ledvin léky – trombotická mikroangiopatie

Dvašedesátiletá pacientka, již rok v péči onkologů pro lokálně pokročilý adenokarcinom pankreatu, léčená chemoterapií v kombinaci paklitaxel/gemcitabin, byla přijata v srpnu 2023 na I. interní kliniku FN Plzeň pro akutní selhání ledvin.

Nemocná se v den příjmu dostavila k podání dalšího chemoterapeutického cyklu na onkologickou kliniku a při vyšetření udávala v posledních dnech zhoršující se únavu a dušnost. Byl proto proveden laboratorní screening, kde se nově objevily známky renální dysfunkce (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] $0,15 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), progresí anémie, elevace hodnot laktátdehydrogenázy (LD $14 \text{ } \mu\text{kat/l}$), nefrotický močový nále (proteinurie 7 g/l). S tímto nálezem bylo naše pracoviště kontaktováno a pacientku jsme k diagnostice akutního poškození ledvin (AKI) přijali.

Vzhledem k progresi anémie a elevaci hodnot laktátdehydrogenázy u pacientky s akutní renální lézí jsme s myšlenkou na trombotickou mikroangiopatii doplnili vyšetření zjišťující koncentraci schistocytů a haptoglobinu. Hodnoty schistocytů ($36/1000$) a neměřitelně nízká koncentrace haptoglobinu ($< 0,03 \text{ g/l}$) naši suspekci dále podpořily. Normální aktivitou ADAMTS13 jsme vyloučili trombotickou trombocytopenickou purpuru. Jelikož se jednalo o nemocnou s domnělým aktivním maligním onemocněním s nepříznivou prognózou, zopakovali jsme vyšetření břicha výpočetní tomografií (CT), kde však žádné přesvědčivé známky primárního ložiska tumoru ani metastáz přítomny nebyly. S ohledem na překvapivě příznivý nález zjištěný zobrazovacím vyšetřením jsme indikovali biotické vyšetření ledviny, které prokázalo obraz trombotické mikroangiopatie (TMA).

Přes veškerou podpůrnou léčbu TMA a AKI dále docházelo k progresi renální dysfunkce s rozvojem oligoanurie manifestované nárůstem pohrudničních výpotků, ascitu a otoků dolních končetin. Stav si vynutil náhradu funkce ledvin hemodialýzou.

Vzhledem k dosud velmi dobrému funkčnímu stavu pacientky, remisi maligního onemocnění dle recentně doplněného vyšetření CT břicha, relativně dlouhému odstupu od poslední chemoterapie (předpokládali jsme kauzální souvislost) a akutní povaze poškození funkce ledvin (měsíc před přijetím eGFR $0,8 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) jsme ve shodě s dostupnou literaturou indikovali záchrannou léčbu ekulizumabem. Za hospitalizace byly podány celkem dvě dávky ekulizumabu v týdenním intervalu. Pacientka byla však stále dependentní na náhradě funkce ledvin, byl proto zajištěn dlouhodobý dialyzační přístup a nemocná byla po třítýdenní hospitalizaci propuštěna do péče hemodialyzačního centra.

Několik dní od dimise se však rozvinula diuréza a v kontrolních náběrech se objevily známky reparace funkce ledvin (dva týdny od poslední hemodialýzy eGFR $0,3 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, v prosinci 2023 eGFR $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, v dubnu 2024 eGFR $0,6 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) s vymizením proteinurie, se stabilní koncentrací hemoglobinu, bez laboratorních známek pokračující hemolýzy. Po domluvě s onkologem byla vzhledem k výše zmíněnému ukončena chemoterapie. Kontrolní zobrazovací vyšetření v listopadu 2023 a lednu 2024 dokládají stabilizovaný nález bez známek aktivního onkologického onemocnění. Pacientka je dále onkologem a nefrologem dispenzarizována.

KOMENTÁŘ

MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

Interní oddělení, Masarykova nemocnice Rakovník, Fakulta zdravotnických studií Západočeské univerzity v Plzni

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou heterogenní skupinou onemocnění charakterizovanou společnými klinickými a paraklinickými jmenovateli. Základními definujícími rysy jsou mikroangiopatická hemolytická anémie (tvorba mikrovaskulárních trombóz vedoucí ke konzumpční trombocytopenii a mechanické hemolýze) a ischemie s dysfunkcí postižených orgánů. Mezi primární trombotické mikroangiopatie, tj. stavy, u kterých jsme schopni (s určitou mírou pravděpodobnosti) pojmenovat konkrétní příčinu zodpovědnou za rozvoj TMA, řadíme mimo jiné i léky indukovanou trombotickou mikroangiopatií (drug induced TMA, DITMA).¹

Pokud se shodneme, že diagnostika příčin TMA je v řadě případů nesnadná (naše nejistota je živena nejen rozmanitou paletou možných příčin, ale i zdlouhavým a často omezeně přínosným genetickým testováním poruch komplementu), pak lze konstatovat, že diagnostika TMA u pacientů s aktivním onkologickým onemocněním je vyloženě svízelná. V diferenciální diagnóze musíme (samozřejmě nad rámec „běžných“ primárních forem TMA) zvažovat infiltraci kostní dřeně nádorem, metastatické postižení mikrocirkulace, (chronickou) diseminovanou intravaskulární koagulopatii, souběh imunitní trombocytopenie a autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) (zejména u hematologických onemocnění) nebo jinou (kombinovanou) příčinu bicytopenie a hemolýzy, a v neposlední řadě i polékovou/léky indukovanou trombotickou mikroangiopatii.

Mezi protinádorové látky spojované s DITMA patří zejména inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF, např. bevacizumab) a mitotické inhibitory, jako je mitomycin C a gemcitabin. Popisovány jsou dva odlišné patofyziologické mechanismy. Imunitně zprostředkovaná reakce je vzácnější, má často akutní, bouřlivý průběh, spontánně odeznívá po přerušení léčby a její závažnost nezávisí na množství podaného léčiva. Experimentálně lze prokázat cirkulující protilátky (zejména proti krevním destičkám a endotelu). Neimunitní reakce je důsledkem přímé tkáňové (endoteliální) toxicity a její intenzita narůstá s kumulativní dávkou chemoterapeutika.^{2,3} V relativně nedávné době byla popsána i léky indukovaná trombotická trombocytopenická purpura (DITTP, tedy TMA s nízkou aktivitou ADAMTS13) při léčbě checkpoint inhibitory.⁴ Je však nezbytné uvést, že v řadě dokumentovaných případů DITMA je hlavním diagnostickým vodítkem časová souvislost

(a absence jiné, hodnověrnější teorie) a jednoznačnou kauzalitu lze málokdy spolehlivě prokázat.

Nedostatečnou kvantitou a kvalitou dat je zatížena bohužel i volba léčebné strategie. Obecně není doporučována žádná specifická terapeutická modalita, upřednostňuje se podpůrná léčba a „watch and wait“ strategie po vysazení podezřívajícího léčiva. Použití plazmaferézy označuje Americká společnost pro aferézu (ASFA) za neefektivní a potenciálně škodlivé (nejspíše kromě případů DITTP), antikomplementová léčba je v kontextu chybějící evidence o jejím prospěchu nákladným experimentem.⁵ Určitou světlou výjimku představují soubory kazuistik popisující možný pozitivní efekt ekulizumabu u inhibitorů VEGF a gemcitabinem navozené DITMA s (perzistujícím) AKI (včetně preventivního podání při opětovné expozici chemoterapií).^{6,7}

Prezentovaný případ 62leté pacientky s adenokarcinomem pankreatu ilustruje typický průběh diagnostiky a léčby DITMA. Ošetřující lékaři zvyklým způsobem dospěli k diagnóze TMA, biopsickým vyšetřením ledviny vyloučili ostatní příčiny „paraneoplastického“ AKI s proteinurií (akutní tubulární nekróza, membranózní glomerulopatie atd.). Aktivita ADAMTS13 byla v normě a pacientka v předchorobí netrpěla příjmovým onemocněním, protrahovaně však byla léčena kombinací paklitaxelu a gemcitabinu pro biopsicky verifikovaný lokálně pokročilý adenokarcinom hlavy pankreatu. Kombinace dobrého biologického stavu pacientky, překvapivé remise maligního onemocnění (dle zobrazovacích vyšetření) a progredujícího poškození funkce ledvin (s dokladem aktivní TMA v biopsii) navzdory přerušené onkologické terapii vedla po důkladné rozvaze k podání zkráceného cyklu antikomplementové léčby ekulizumabem. S krátkým časovým odstupem bylo možné sledovat pozvolnou reparaci renálních funkcí a vymizení hematologických projevů TMA. Trvajících (při již devítiměsíčním sledování) pozitivní trend pak svědčí pro správné etiologické uchopení případu a nepřímo, zejména v kontextu limitované celkové dávky anti-C5, proti alternativní diagnóze komplementem zprostředkované TMA.

Předkládaná kazuistika není jistě přesvědčivým důkazem o efektivitě léčby ekulizumabem v případě TMA navozené gemcitabinem. Dle našeho názoru však ukazuje a podtrhuje význam komplexního a zejména aktivního přístupu k diagnostice a léčbě TMA u pacientů s onkologickým onemocněním.

LITERATURA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654–666.
2. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood* 2015;125:616–618.
3. Mazzeieri T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol* 2023;13:1088031.
4. Lancelot M, Miller MJ, Roback J, Stowell SR. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura related to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Transfusion* 2021;61:322–328.
5. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31:149–162.

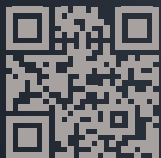
6. Grall M, Daviet F, Chiche NJ, et al. Eculizumab in gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *BMC Nephrol* 2021;22:267.
7. Efe O, Goyal L, Galway A, et al. Treatment of Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy Followed by Gemcitabine Rechallenge With Eculizumab. *Kidney Int Rep* 2021;6:1464–1468.

nenechte si ujít

NOVINKY NA WEBU



ReMedia



pro předplatitele
přístup do kompletního
digitálního archivu

aktuální informace
z oblasti medicíny a farmacie

články předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...

Navštivte nás na **WWW.REMEDIA.CZ**

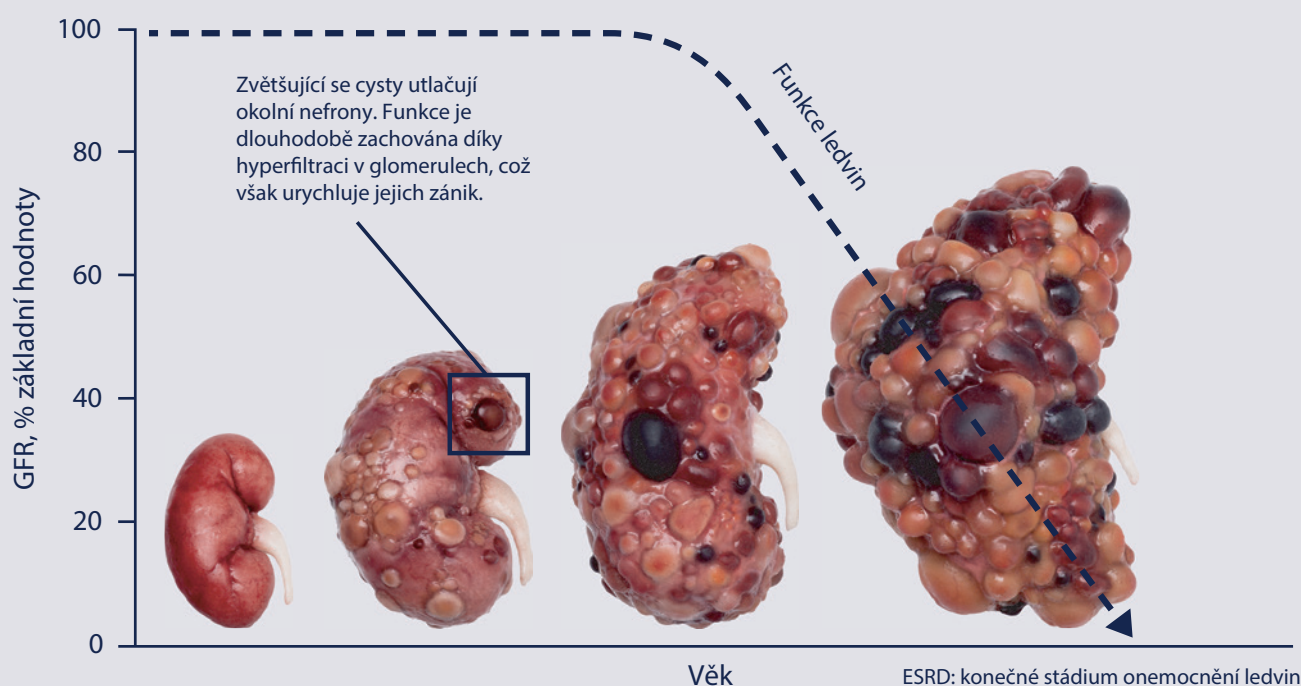


**MEDICAL
TRIBUNE** CZ

Zpomalení **progrese** **vzniku cyst u pacientů** **s PCHLAD**

Správná identifikace rychle progredujícího onemocnění je zásadní pro včasné zahájení léčby přípravkem **JINARC**[®] u pacientů, kteří z ní budou profitovat

Vliv celkového objemu ledvin na eGFR¹⁻³



Věk není definován vzhledem k variabilitě, kdy by u jednotlivých pacientů mohl být detekován pokles GFR.³
Medián věku progrese pacientů s PCHLAD do ESRD je 58 let u přibližně 70 % z nich.¹
Upraveno podle Grantham a Torres & Mayo.³

PCHLAD – Polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu

1. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(3): 337–348.
2. Chapman AB, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7(3): 479–486.
3. Grantham JJ, et al. Nat Rev Nephrol 2011; 7(10): 556–566.



Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All

Swixx Biopharma s.r.o.
Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1
tel.: +420 242 434 222
www.swixxbiopharma.com

Zkrácená informace o léčivém přípravku Jinarc® (tolvaptan)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Název přípravku: Jinarc 15 mg tablety, Jinarc 30 mg tablety, Jinarc 45 mg tablety, Jinarc 60 mg tablety, Jinarc 90 mg tablety. **Kvantitativní a kvalitativní**

složení: Jinarc 15 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 15 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 15 mg obsahuje přibližně

35 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 30 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 30 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 30 mg obsahuje přibližně 70 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 45 mg tablety. Jedna

tableta obsahuje tolvaptanum 45 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 45 mg obsahuje přibližně 12 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 60 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 60 mg. **Pomocné**

látky se známým účinkem: Jedna tableta 60 mg obsahuje přibližně 16 mg laktózy (jako monohydrát). Jinarc 90 mg tablety. Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 90 mg. **Pomocné látky se známým účinkem:** Jedna tableta 90 mg obsahu-

je přibližně 24 mg laktózy (jako monohydrát). **Terapeutické indikace:** Přípravek Jinarc je indikován ke zpomalení progresu vzniku cyst a renální insuficience při

polycystické chorobě ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Chronic Kidney Disease - CKD) 1. až 4. stádia při zahájení léčby, kdy je prokázána rychlá progresse onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu tolvaptanem musí zahájit a její průběh dozorovat lékaři se zkušenostmi s léčbou PCHLAD, kteří plně

chápu rizika léčby tolvaptanem včetně jaterní toxicity a požadavků na sledování. Tablety se musí polykat bez žvýkání a se sklenicí vody. Přípravek Jinarc

podávejte dvakrát denně v režimech rozděleného dávkování 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg nebo 90 mg + 30 mg (celková denní dávka 60 mg, 90 mg, resp. 120 mg). Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství vody nebo

jiných vodných tekutin (viz SmPC). Léčba se musí přerušit, pokud bude omezena schopnost pít nebo přístup k vodě. **Ranní dávka:** užít po probuzení a nejméně 30 minut před snídaní. **Druhá dávka:** po 8 hodinách od ranní dávky, může se užít s jídlem nebo bez jídla. Jinarc se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou. **Titrace dávků:** Výchozí dávka je 60 mg tolvaptanu za den (rozdělená dávka 45 mg + 15 mg). Výchozí dávku titrujte opatrně směrem nahoru do 90 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 60 mg + 30 mg) denně a pak do cílové dávky 120 mg tolvaptanu (rozdělená dávka 90 mg + 30 mg) denně, pokud bude snášena, nejméně s týdenními intervaly mezi titracemi. Dávka může být

titrována směrem dolů na základě snášenlivosti. Pacienti se musí udržovat na nejvyšší snesitelné dávce tolvaptanu. **Monitoring:** Měření osmolality moči se doporučuje pro sledování adekvátnosti inhibice vazopresinu. Periodické sledování osmolality plazmy nebo sérového sodíku (pro výpočet osmolality plazmy) a/nebo tělesné hmotnosti je nutné vzít v úvahu pro sledování rizika dehydratace po akvaretických účincích tolvaptanu v případě nedostatečného příjmu vody pacientem. **Starší pacienti:** Vyšší věk nemá žádný účinek na koncentraci tolvaptanu v plazmě. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti tolvaptanu u pacientů s PCHLAD starších 55 let. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek je kontraindikován u anurických pacientů. Úprava dávky se nevyžaduje. U subjektů s ukazateli glomerulární filtrace < 10 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nebyla prováděna žádná klinická hodnocení. Riziko poškození jater u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin (tj. odhadovanou mírou glomerulární filtrace (eGFR) < 20 ml/min/1,73 m²) může být zvýšené, proto je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat z hlediska jaterní toxicity. Jsou k dispozici omezené údaje o pacientech s CKD pozdního stadia 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s CKD stadia 5. Jinarc je třeba vysadit, pokud renální nedostatečnost progresuje do stadia 5. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B) není úprava dávky zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se musí pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby přípravkem Jinarc. Pacienti je nutno pečlivě léčit a pravidelně se musí sledovat hladiny jaterních enzymů. Přípravek Jinarc je kontraindikován u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů a/nebo známkami či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, kteří splňují požadavky na trvalé vysazení tolvaptanu (viz SmPC). **Pediatrická populace:** Jinarc se v pediatrické věkové skupině nedoporučuje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, zvyšuje expozici účinnému přípravku Jinarc, proto je nutné dávku přípravku Jinarc snížit (viz SmPC). Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A, snižují expozici účinnému přípravku Jinarc a jeho účinnost, proto je třeba se souběžnému podávání vyhnout. Pacienti užívající digoxin nebo jiné substráty P-gp s úzkou terapeutickou šíří (např. dabigatran) musí být léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků. Současné podávání přípravku Jinarc s léčivými přípravky, které zvyšují sérovou hladinu sodíku může vést k vyššímu riziku rozvoje hypernatrémie a nedoporučuje se. U PCHLAD v kombinaci s diuretiky nebyl přípravek Jinarc rozsáhle studován. Pokud je zjištěna dehydratace nebo renální dysfunkce, je třeba snížit nebo přerušit podávání přípravku Jinarc a/nebo diuretika a zvýšit příjem tekutin. Účinek analogů vazopresinu (např. desmopressinu) při prevenci nebo kontrole krvácení může být při současném podávání s přípravkem Jinarc oslaben. Podávání přípravku Jinarc s analogy vazopresinu se proto nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo benzazeplin, případně deriváty benzazeplinu, zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo známky či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, které splňují požadavky na trvalé vysazení přípravku Jinarc (viz SmPC), anurie, hypovolémie, Hypernatrémie, pacienti, kteří nedokáží vnímat či reagovat na žízeň, těhotenství, kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobná upozornění jsou uvedena v SmPC. **Jaterní toxicita:** Přípravek Jinarc byl spojován s idiosynkratickými zvýšeními alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT a AST) v krvi s málo častými případy souběžného zvýšení celkového bilirubinu (BT). Po uvedení přípravku Jinarc na trh bylo při léčbě PCHLAD hlášeno akutní jaterní selhání vyžadující transplantaci jater. **Předepisující lékaři musí plně dodržovat dále vyžadovaná bezpečnostní opatření (viz SmPC).** V zájmu zmírnění rizika

významného a/nebo nezvratného poškození jater se vyžaduje před zahájením podávání přípravku Jinarc provedení krevních testů jaterních transamináz a bilirubinu, které se průběžně provádí měsíčně po 18 měsících a poté v pravidelných 3měsíčních intervalech. Doporučuje se souběžné sledování kvůli příznakům, které mohou indikovat poruchu funkce jater. Pokud pacient vykazuje abnormální hladiny ALT, AST nebo BT před zahájením léčby, které splňují kritéria pro permanentní vysazení (viz níže), podávání přípravku Jinarc je kontraindikováno. Během prvních 18 měsíců léčby lze přípravek Jinarc poskytnout pouze pacientům, jejichž lékař stanovil, že funkce jater podporuje pokračující léčbu. Při nástupu příznaků nebo známek odpovídajících poruše funkce jater nebo při detekci abnormálního a klinicky významného zvýšení ALT nebo AST během léčby se musí podávání přípravku Jinarc neprodleně přerušit a musí se zopakovat stanovení ALT, AST, BT a alkalické fosfatázy (AP), během 48 hodin až 72 hodin. Testování musí pokračovat se zvýšenou frekvencí, dokud se příznaky/známky/laboratorní abnormality nestabilizují nebo nevyřeší; pak lze podávání přípravku Jinarc znovu zahájit. Po potvrzení setrvalé nebo narůstající hladiny transamináz se má terapie přípravkem Jinarc přerušit a trvale vysadit, pokud přetrvávají významné nárůsty a/nebo klinické příznaky poruchy jater. **Trvale ukončete léčbu přípravkem Jinarc pokud:** 1) ALT nebo AST > 8x ULN, 2) ALT nebo AST > 5x ULN po dobu déle než 2 týdny, 3) ALT nebo AST > 3x ULN a (BT > 2x ULN nebo mezinárodní normalizovaný poměr [INR] > 1,5), nebo 4) ALT nebo AST > 3x ULN s přetrvávajícími příznaky poruchy jater. Pokud hladiny ALT a AST zůstanou pod 3násobkem ULN, lze léčbu přípravkem Jinarc opatrně znovu zahájit za častého sledování při stejných nebo nižších dávkách, protože u některých pacientů se hladiny transamináz během pokračující terapie stabilizují. **Další upozornění:** Jinarc může způsobit nežádoucí účinky související se ztrátou vody. Proto musí mít pacienti **přístup k vodě** (nebo jiným vodným tekutinám) a mít možnost vypít dostatečná množství těchto tekutin (viz SmPC). Objemový stav se musí u pacientů užívajících přípravek Jinarc sledovat, protože léčba může vést k závažné **dehydrataci**. Pokud bude dehydratace patrná, může být nezbytné přerušit nebo snížit dávky přípravku Jinarc a zvýšit příjem tekutin. Zvláštní pozornost je nutné věnovat pacientům s onemocněními, která zhoršují vhodný příjem tekutin nebo kteří jsou ve zvýšené míře ohroženi ztrátou vody. Při dlouhodobé léčbě se musí u všech pacientů nejméně jednou za 3 měsíce sledovat **stav tekutin a elektrolytů**. Přípravek Jinarc může způsobit dehydrataci a zvyšuje sérový obsah sodíku, proto kontraindikován u pacientů s hypernatrémii. Před zahájením léčby přípravek Jinarc se musí korigovat již dříve existující **sodíkové abnormality** (hyponatrémie nebo hypernatrémie). Odtok moči musí být zajištěn. Pacienti s částečnou **obstrukcí v odtoku moči**, mají zvýšené riziko vzniku akutní retence. Po uvedení přípravku na trh byla po prvním podání přípravku Jinarc velmi vzácně hlášena **anafylaxe**. Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání přípravku Jinarc se musí okamžitě zastavit a musí se zahájit příslušná terapie. Léčba přípravkem Jinarc se po anafylaktické reakci nebo jiných závažných alergických reakcích nesmí nikdy znovu zahájit. Pacienti s **diabetes mellitus** se zvýšenou koncentrací glukózy mohou trpět i pseudohyponatrémii. Tento stav se musí vyloučit před léčbou a během léčby přípravkem Jinarc. Jinarc může způsobit hyperglykémii, proto se musí diabetici léčit opatrně. Přípravek Jinarc obsahuje **laktózu** jako pomocnou látku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Známým účinkem přípravku Jinarc je snížená **clearance kyseliny močové**. Před zahájením léčby a během léčby přípravkem Jinarc je nutné vyhodnotit koncentrace kyseliny močové na základě symptomů. V klinických studiích PCHLAD byla pozorována **reverzibilní redukce GFR** při zahájení léčby tolvaptanem. Při **řízení nebo používání strojů** je nutné vzít v úvahu, že se mohou příležitostně vyskytnout závratě, astenie nebo únava. **Předávkování:** Specifické antidotum intoxikace tolvaptanem není známo. Lze očekávat zvýšení sérové koncentrace sodíku, polyurii, žízeň a dehydrataci/hypovolémii. Doporučuje se vyšetření vitálních funkcí, koncentrací elektrolytů, EKG a stavu tekutin. Vhodná náhrada vody a/nebo elektrolytů musí pokračovat, dokud akvaréza neodezní. Dialýza možná nebude při odstraňování tolvaptanu efektivní. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Jinarc je kontraindikován v těhotenství a při kojení. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté** (≥ 1/10): polydipsie, bolest hlavy, závrte, průjem, sucho v ústech, nysturie, polakisurie, polyurie, únava, žízeň. **Časté** (≥ 1/100 až < 1/10): dehydratace, hypernatrémie, snížená chuť k jídlu, hyperurikémie, hyperglykémie, dna, insomnie, dysgeuzie, synkopa, palpitace, dyspnoe, bolest břicha, břišní distenze, zácpa, dyspepsie, refluxní choroba jícnu, abnormální jaterní funkce, suchá kůže, vyrážka, pruritus, kopřivka, artralgie, svalové spasmy, myalgie, astenie, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost. **Méně časté** (≥ 1/1000 až < 1/100): zvýšená hladina bilirubinu. **Není známo:** anafylaktický šok, generalizovaná vyrážka, akutní selhání jater. Další informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Zvláštní požadavky na podávání uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemsko. Registrační čísla: **tablety 15 mg** (EU/1/15/1000/001–002 blistr); **tablety 30 mg** (EU/1/15/1000/003–004 blistr); **tablety 15 mg + 45 mg** (EU/1/15/1000/005–007 blistr) (EU/1/15/1000/014–016 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 60 mg** (EU/1/15/1000/008–010 blistr) (EU/1/15/1000/017–019 blistr v pouzdře); **tablety 30 mg + 90 mg** (EU/1/15/1000/011–013 blistr) (EU/1/15/1000/020–022 blistr v pouzdře). **Datum revize:** září 2022. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výše léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swix Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swix Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixbiopharma.com

Job Code: OPE-JIN-2100002