

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XIV | říjen 2016

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDA

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

ČLENOVÉ

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

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika FN Plzeň

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

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

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
Hemodialyzační středisko
FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

3 Úvodní slovo

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

4 Střádavá onemocnění v nefrologii

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

9 Empagliflozin zpomaluje progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

11 Význam sklerostinu u nemocných s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

13 Vliv oxidovaného albuminu na stav hydratace pacientů léčených PD

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

15 Peritoneální zánět a EPS: výsledky studie GLOBAL Fluid Study

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

17 Ovlivňuje dialyzační léčba přežívání nemocných podstupujících autologní transplantaci periferních kmenových buněk z důvodu AL amyloidózy?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

20 Má význam léčba asymptomatické infekce močových cest po transplantaci ledviny?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

KASUISTIKY

22 Rhabdomyolýza jako příčina akutního renálního selhání

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc., MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

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

**CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™**
Czech Kidney Foundation



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



Redakce: Bc. Jitka Štěřbová

Grafická úprava a zlom: David Weil

ISSN: 1214-178X

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

Copyright © 2016 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.

Vážení čtenáři,

dostává se k Vám druhé letošní číslo časopisu Postgraduální nefrologie, který vychází od roku 2003. Časopis od počátku až do letošního prvního čísla podporovala firma Roche a byl vydáván v nakladatelství MEDICAL TRIBUNE CZ, obsah garantovala Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost, respektive Společnost pro orgánové transplantace ČLS JEP. V roce 2013 časopis přestal vycházet tiskem a byl distribuován výhradně elektronicky. Byly vybudovány webové stránky časopisu a všechny předchozí výtisky byly převedeny do elektronické podoby. Všechny příspěvky tak máte možnost mít kdykoliv k dispozici na svém počítači nebo mobilním zařízení. My zase máme výborný přehled o příspěvcích, které si čtete nejčastěji, a o tom, jaké oblasti nefrologie Vás zajímají. Víme tak například, že máte zájem o kasuistiku, a těší nás, že je připravují naši mladší kolegové z klinických pracovišť.

Díky dlouhodobé podpoře jsme mohli časopis pro Vás připravovat zpočátku šestkrát, později čtyřikrát ročně. Vše ale jednou končí. Jak jste si asi všimli, změnili jsme tiráž časopisu a také webové stránky, na kterých můžete svůj časopis nalézt. Důvod je ten, že na jaře 2016 časopis ztratil svého jediného sponzora a reálně hrozilo, že po 13 letech budeme muset jeho vydávání ukončit. Z Vaší zpětné vazby víme, že by to byla škoda. Časopis si čte mnoho nefrologů nejenom před atestací a webové stránky časopisu vyhledává mnoho dalších lékařů.

Proto jsem upřímně rád, že Vám můžeme nyní představit další číslo našeho časopisu. Záštitu nad časopisem

převzala kromě odborných společností také Česká nadace pro nemoci ledvin, jíž za to patří vřelý dík! Hlavní poděkování ale náleží novým partnerům časopisu, společností Amgen, Teva Pharmaceuticals CR a Astellas Pharma ČR. Tyto společnosti jsou si vědomy významu časopisu pro české nefrology a díky nim je nyní zajištěna podpora na celý příští ročník. Webové stránky pro Vás připravuje dr. Petra Nováková a je tak zajištěna jejich kontinuita, i když jsme portál MojeMedicina.cz nyní opustili.

Vážení čtenáři, celou redakční radu Postgraduální nefrologie velmi těší Váš zájem o časopis a věříme, že jej budete i nadále podporovat minimálně tím, že si přečtete, co jsme pro Vás připravili. Redakční radu časopisu také čeká jistá změna a po více než sedmi letech bude mít od roku 2017 nového předsedu. Osobně jsem velmi rád, že jsem se mohl na pozici předsedy redakční rady na přípravách časopisu po dlouhou dobu podílet, vést časopis úskalími přechodu na elektronickou formu i jej recentně resuscitovat k dalšímu životu. Můj velký dík patří všem aktivním členům redakční rady za vzornou a dochvilnou přípravu příspěvků. Novému předsedovi přeji klidnější období časopisu a šťastnou ruku při obnově redakční rady i při realizaci změn obsahu či formy časopisu!

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Předseda redakční rady Postgraduální nefrologie

Střádavá onemocnění v nefrologii

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

SOUHRN

Nejčastější střádavé onemocnění postihující ledviny představuje Fabryho choroba. Ostatní střádavá onemocnění jsou vzácná, postihují většinou tubulární funkce ledvin. Fabryho choroba je dědičné metabolické onemocnění ze skupiny lysosomálních střádavých onemocnění na podkladě mutace genu pro enzym α -galaktosidázu A, který je lokalizován na chromosomu X. Projevuje se hromaděním globotriaosylceramidu s následnou hypertrofickou kardiomyopatií, selháním ledvin, postižením periferního i centrálního nervového systému, kůže, očí i dalších orgánů. Diagnózu stanovíme na základě rodinné anamnézy, klinického obrazu, nízké aktivity enzymu α -galaktosidázy v plazmě či v leukocytech a potvrdíme ji molekulárně-genetickým vyšetřením. Jako screeningovou metodu u mužů je výhodné v případech podezření na Fabryho chorobu použít dry blood spot test. Diagnóza je však často stanovena pozdě, protože se na ni nemyslí. Postižení ledvin začíná většinou mikroalbuminurií, která progreduje do proteinurie, a postupně klesá renální funkce. K renálnímu selhání dochází většinou ve čtvrtém decenniu. Existuje specifická enzym-substituční terapie, která spočívá v nitrožilní aplikaci chybějícího enzymu jedenkrát za dva týdny. Klinické studie prokázaly dobrý účinek, bylo-li s léčbou započato před rozvinutím ireverzibilního postižení.

KLÍČOVÁ SLOVA: Fabryho choroba - lysosomální střádavá onemocnění - α -galaktosidáza A - enzym-substituční terapie - renální selhání - Fanconiho syndrom

Nejčastěji se vyskytujícím onemocněním ze střádání, které nejčastěji postihuje ledviny, je Fabryho choroba. K selhání ledvin dochází většinou až v dospělém věku. Ostatní střádavé choroby postihující ledviny jsou mnohem vzácnější a nejčastěji se projevují sekundárním Fanconiho syndromem, protože jako první jsou postiženy tubulární buňky. Projevy se objevují většinou již v dětském věku (tab. 1).

Fabryho choroba

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysosomální choroby ze střádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromosomu X (*GLA* gen), jedná se tedy o gonosomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysosomech buněk různých tkání a jejich poškození.

Prevalence choroby je odhadována na jeden případ na 40 tisíc nově narozených chlapců a na 20 tisíc nově narozených dívek. S chorobou se setkáváme ve všech zemích a postihuje všechny lidské rasy.

Ke střádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému

selhání. Klasická forma choroby se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením dlaní a chodidel, projevy dráždivého tračníku). Časté je snížené pocení (hypohidróza), u dětí se mohou objevit febrilie nejasné etiologie (občas i hypertermické krize). Později vznikají až u 80 % dospělých kožní léze, tzv. angiokeratomy. Ve druhém a třetím decenniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a také postižení ledvin, které vede k jejich terminálnímu selhání. Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody. Nejčastěji jsou popsány ischemické mozkové příhody, a to již ve věku okolo třetího decennia. Může se vyskytovat i mozkové krvácení. Časté jsou projevy vertebrobazilární insuficience. Typické je postižení očí (tzv. cornea verticillata). Na spojivce i sítnici bývají vinuté a dilatované cévy. Postižení zraku u Fabryho choroby zpravidla nevede k významnějšímu poškození vizu, nicméně oční nález je důležitým diagnostickým vodítkem.

Existuje několik set popsaných mutací *GLA* genu. Většina mutací je jedinečných, až 70 % mutací tvoří záměny bází typu nonsense nebo missense mutací. Až 80 % žen přenašeček má určité příznaky choroby a až u 20 % z nich se mohou vyskytnout život ohrožující symptomy. Proto je v poslední době zvažováno klasifikovat toto onemocnění jako X-domi-

nantně vázané. U obou pohlaví se mohou vyskytovat také formy, které postihují pouze jeden orgán (např. kardiální nebo renální forma choroby). U takto postižených pacientů bývá přítomna reziduální aktivita α -galaktosidázy A. Postižení může být velmi variabilní, a to dokonce i v rámci jedné rodiny. Bez léčby má postižení mužů zpravidla progresivní charakter a vede k závažnému orgánovému postižení, k výraznému snížení kvality života a k předčasnému úmrtí. U heterozygotních žen očekávajících mužského potomka je možné provést enzymaticky prenatální diagnostiku z choriových klků již v 10. týdnu gravidity.

Postižení ledvin

Postižení ledvin se vyskytuje u většiny mužů a u části žen. Mikroalbuminurie bývá přítomna v případech těžších forem již u dětí. Svým vývojem může připomínat diabetickou nefropatii.

Depozita Gb3 se ukládají v různých buňkách ledvin (nejdříve v podocytech, dále v epiteliálních buňkách, v tubulárních buňkách hlavně distálního tubulu, v endoteliálních buňkách a v hladkých svalových buňkách arteriol) od raného dětství. Následně dochází k proliferaci mesangiálních buněk, k proliferaci hladkých svalových buněk s vaskulopatií, k ischemii glomerulů s následnou sklerotizací glomerulů a s atrofií tubulů. Charakteristickým nálezem je vakuolizace v podocytech a v epiteliálních buňkách při vyšetření vzorku renální biopsie ve světelné mikroskopii (následek fixace). V elektronovém mikroskopu jsou vakuoly vyplněny depozity Gb3.

Klinicky se nejprve objeví mikroalbuminurie, která progreduje do proteinurie, ale málokdy se setkáváme s nefrotickou proteinurií. Mikroskopická hematurie je vzácná. Depozita Gb3 byla zjištěna již u malých dětí bez mikroalbuminurie. Mikroalbuminurie a renální funkce by se měly u pacientů stanovovat od období adolescence pravidelně jedenkrát ročně. Proteinurie koreluje s renální funkcí a přispívá k jejímu poklesu. Onemocnění má progresivní charakter a dospěje k terminálnímu selhání ledvin. K renálnímu selhání dochází mezi třetím až pátým decenniem (v průměru 36.–38. rok života). Selhání ledvin

bylo ale popsáno i u 16letého pacienta. Až u 50 % pacientů se vyskytují také kortikální a parapelvické cysty. Arteriální hypertenze se rozvíjí u více než 60 % pacientů, bývá spíše mírnější a většinou je přítomna až od stadia 3 chronické renální insuficience. Nutné je ale dávat pozor i na hypotenzi kvůli autonomní dysfunkci, která je spojena s vyšším kardiovaskulárním a renálním rizikem. Postižení tubulů v počáteční fázi bývá spojeno se ztrátou koncentrační a diluční schopnosti ledvin (isostenurie, hypostenurie), i při normální funkci ledvin může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Výjimečně se při akumulaci Gb3 v buňkách proximálního tubulu rozvine Fanconiho syndrom.

Renální biopsie má význam u pacientů s již diagnostikovanou Fabryho chorobou ke stanovení stupně glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, které dlouhodobě korelují s poklesem renální funkce. Dále se zvažuje při rychlém poklesu renální funkce, při suspekci na jinou glomerulopatii (př. diabetickou nefropatii, IgA nefropatii). Je zvažována u mladých pacientů s mikroalbuminurií před zahájením enzymatické terapie k posouzení depozit Gb3 nebo následně při hodnocení účinku enzymatické léčby v rámci studií.

Pokles renální funkce závisí na pohlaví (rychlejší u mužů), na proteinurii, na hypertenzi a progreduje rychle od stadia 3 chronické renální insuficience. Při léčbě dialýzou přežívá v Evropě tři roky 60 % všech pacientů s Fabryho chorobou (diabetici – 53 %, nediabetici – 74 %). Pacienti umírají především na kardiovaskulární komplikace. Přežití po transplantaci štěpu je velmi dobré (5 let přežívá 81 % nemocných). Mortalita prudce roste po deseti letech po transplantaci. I prvních pět let po transplantaci pacientům hrozí vyšší riziko náhlého úmrtí.

Diagnostika

Často je velká prodleva mezi prvním příznakem a diagnózou onemocnění. U mužů byly zjištěny první příznaky v devíti letech a diagnóza byla stanovena v průměru až ve 23 letech, u žen byly přítomny první příznaky ve věku 13 let a diagnóza stanovena v průměru až ve 32 letech (z Registru Fabryho choroby). Důležitá je echokardio-

TAB. 1 Strádaté choroby projevující se tubulárními defekty

Onemocnění	Gen	Protein	Charakteristika (postižení extrarenální)
Glykogenóza I. typu	<i>G6PC</i>	Glu-6-fosfatáza	Játra
Cystinóza	<i>CTNS</i>	Cystinosin	Oči, štítná žláza, svaly, CNS, pankreas
Tyrosinémie I. typu	<i>FAH</i>	Fumarylacetoacetáza	Játra, CNS
Galaktosémie	<i>GALT</i>	Gal-1-fosfáturidylyltransferáza	CNS, játra, oči, krvácení
Hereditární intolerance fruktózy	<i>ALDOB</i>	Aldoláza B	Játra, letargie
Wilsonova choroba	<i>ATP7B</i>	P ATPáza transportující měď	Játra, CNS
Loweho syndrom	<i>OCRL</i>	Fosfatidylinositol 4, 5 diP 5 fosfatáza	Oči, CNS

grafie, popř. magnetická rezonance srdce, která pomůže posoudit stupeň fibrózy myokardu (typicky se fibróza objevuje v posterolaterální oblasti levé komory). V nefrologii nejsou nálezy k diagnostice Fabryho choroby specifické, někdy je diagnóza stanovena náhodně z renální biopsie (jednoznačný nález inkluzí v elektronové mikroskopii). Diagnózu potvrdíme stanovením aktivity enzymu α -galaktosidázy A v plazmě nebo v leukocytech. U žen se však hodnoty aktivity enzymu mohou překrývat s hodnotami u všeobecné populace a diagnózu je třeba potvrdit molekulárně-genetickým vyšetřením.

Screening

U mužů je možné využít screeningového vyšetření metodou suché kapky (dry blood spot test, DBS), které je pozitivní při aktivitě enzymu nižší než 35 % normy. Stanovení aktivity enzymu i molekulárně-genetické vyšetření provádí laboratoře Ústavu dědičných metabolických poruch při 1. LF UK a VFN v Praze. Toto vyšetření je velmi rychlé a levné a velmi přínosné. Test provedený metodou suché kapky je schopen zjistit diagnózu jen u jedné třetiny heterozygotních žen, proto se dnes ke screeningu heterozygotek nepoužívá. U suspektních žen je nutné rovnou provádět mutační analýzu; DBS test je výhodné využít u rizikových skupin pacientů. V roce 2003 byl pomocí DBS testu proveden screening mezi hemodialyzovanými pacienty i v České republice.¹ Zjištěná prevalence Fabryho choroby u hemodialyzovaných pacientů v ČR byla tehdy 0,26 % u mužů a 0,05 % u žen. U tří z pěti pacientů nebyla původně provedena renální biopsie (dva pacienti vedeni jako diabetická nefropatie, jeden jako tubulointersticiální nefritida), u dalšího pacienta byla pomocí imunofluorescence (IF) stanovena IgA nefropatie a nebyla provedena elektronová mikroskopie. U jediné pacientky s nalezenou mutací byla původně v renální biopsii diagnostikována membranoproliferativní glomerulonefritida. Podobná prevalence (okolo 0,2 %) byla zjištěna i v jiných evropských zemích.

I nyní se screening provádí na některých dialyzačních pracovištích u pacientů s nejasnou diagnózou renálního selhání. Dále se screening provádí i u pacientů s nejasnou renální diagnózou v nefrologických ambulancích. Test pomocí DBS by měli podstoupit muži mladší 50 let bez spolehlivé renální diagnózy s chronickou renální insuficiencí stupně 2 a více nebo s proteinurií (ev. s mikroalbuminurií). Screening u žen prováděný pomocí mutační analýzy *GLA* genu je doporučen bez ohledu na věk u pacientek s nejasným renálním onemocněním a s příznaky Fabryho choroby.²

Jsou pacienti, u kterých nemusejí být jasně vyjádřeny systémové příznaky a může převládat renální nebo kardiální postižení. Postižení periferního nervového systému může imitovat diabetickou polyneuropatii. Pacienti s diabetem mohou současně trpět Fabryho chorobou. U našich pacientů se vyskytla i koincidence s IgA nefropatií. Při diagnostice z renální biopsie je vždy nutné mít vzorek z biopsie vyšetřen i v elektronovém mikroskopu.

Léčba

Substituční enzymová terapie (enzyme replacement therapy, ERT) je dostupná teprve v posledním desetiletí. Na trhu jsou k dispozici dva přípravky – β -galaktosidáza (Genzyme), která se podává v dávce 1 mg/kg, a α -galaktosidáza (Shire), která se podává v dávce 0,2 mg/kg. Rozdíly v jejich složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci. Lék se podává v nitrožilní infuzi 1krát za 14 dní. Lék dokáže vyčistit tkáň od Gb3 a zpomalit progresi onemocnění. Dochází ke zmírnění neuropatických bolestí, ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace, ke zpomalení progresu hypertrofie myokardu. Klinické studie prokazují i zlepšení kvality života a účinek na prognózu nemocných (pokles výskytu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod). Při šestiměsíčním podávání placebo pacientům s Fabryho chorobou představoval pokles odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) -7 ml/min/1,73 m². Při léčbě α -galaktosidázou po dobu 1–4,5 roku dosáhl pokles poloviční hodnoty, a to $-2,9$ ml/min/1,73 m². Nejdéle trvající – desetiletá – studie s β -galaktosidázou prokázala významné zpomalení poklesu eGFR hlavně u pacientů mladších 25 let s lehkým renálním postižením (proteinurie $< 0,5$ g/24 h, < 50 % sklerotických glomerulů), u kterých představoval pokles eGFR při podávání ERT za rok $-1,89$ ml/min/1,73 m².³ Ukončení ERT je zvažováno u pacientů se selháním ledvin s kontraindikovanou transplantací a s pokročilým srdečním selháním (NYHA IV), pokud je pravděpodobná doba dožití kratší než jeden rok.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, které vznikají zpravidla na alergickém podkladě. Vyskytují se ve více než v 5 % případů. Nejobvyklejší se jedná o třesavky, zimnice, febrilie, bolesti hlavy či o bolesti kloubů a nevolnost. Tyto reakce zpravidla odezní po zpomalení infuze a podání antipyretik, antihistaminik či kortikoidů. Někdy se vyskytne kopřivka, svědění kůže, dušnost nebo otok hrtanu. Nejzávažnější reakcí je anafylaxe.

Z renálního hlediska je určité důležité myslet na ovlivnění proteinurie a progresu chronické renální insuficience inhibitory ACE (angiotensin konvertujícího enzymu) a sartany. K dispozici však není žádná kontrolovaná klinická studie. Tahir a kol. poukázali na fakt, že ERT samotná nedokázala kontrolovat proteinurii a že teprve po přidání inhibitorů ACE nebo sartanů do léčby došlo k její regresi.⁴ Všichni pacienti trpící Fabryho chorobou by měli být při proteinurii (nejlépe již při zachycení mikroalbuminurie) léčeni inhibitory ACE nebo sartany. Nižší proteinurie je spojena i s lepším ovlivněním renální prognózy finančně náročnou ERT.

Péče o pacienty s Fabryho chorobou je soustředěna do Centra pro Fabryho chorobu na II. interní klinice kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze. Léčbu je možné zahájit jen se souhlasem příslušné pojišťovny a vedení nemocnice po posouzení indikace k léčbě. Léčba se zahajuje po zjištění symptomů nebo jasných laboratorních známek onemocnění. U pacientů mužů s klasickou formou Fabryho choroby je možno od věku 16 let zahájit ERT, ačkoli nejsou přítomny známky orgánového poškození

a pacienti jsou bez symptomů. Infuze s enzymem jsou podávány v nejbližší nemocnici, nejčastěji v ambulantním režimu v dialyzačním středisku.

Nyní probíhá několik studií s chaperony, které vazbou na α -galaktosidázu zvyšují její účinnost. Fungují jen u pacientů s některými missense mutacemi. Výhodou je možnost podávání v tabletách. Výsledek šestiměsíční studie s chaperonem Migalastat nebyl zcela jednoznačný.⁵

Velkou nadějí pro pacienty s Fabryho chorobou představuje genová terapie. Problémem však zůstává imunitní reakce, která vede k poškození vektoru.

Strádavé choroby projevující se renálními tubulárními defekty

Cystinóza

Jedná se o nejčastější vrozenou příčinu Fanconiho syndromu. Cystinóza je choroba, která vzniká v důsledku intralysosomální akumulace aminokyseliny cystinu, k níž dochází následkem defektního transportu cystinu přes lysosomální membránu. Podle klinického průběhu se rozlišují tři formy cystinózy – nejtěžší infantilní cystinóza, juvenilní cystinóza a okulární cystinóza. Onemocnění je přenášeno autosomálně-recesivní dědičností (AR). Prevalence infantilní formy je asi 1 : 200 000. Gen pro cystinosin (tzv. CTNS gen) je umístěn na 17. chromosomu. Bylo popsáno více než 100 různých mutací. Nejčastější mutací vyskytující se u evropských pacientů je rozsáhlá delece (od exonu 1 do exonu 10), která byla zjištěna u 76 % evropských pacientů. Pacienti s juvenilní nebo s okulární cystinózou mají alespoň jednu missense mutaci ve funkčně nedůležité oblasti proteinu. Cystinosin je lysosomální transportér, který je vysoce specifický pro L-cystin a je řízen protony. Prvními klinickými projevy klasické infantilní nefropatické cystinózy jsou projevy Fanconiho syndromu, který se většinou plně rozvine do jednoho roku věku dítěte. Rachitida a porucha růstu jsou velmi běžné, později se vyvíjí porucha renálních funkcí se vznikem chronického selhání ledvin. Do věku tří let se rovněž vyvíjejí fotofobie, vzácně i poruchy zraku. Mezi pozdní komplikace patří hypofunkce štítné žlázy, diabetes mellitus (většinou až po transplantaci ledviny), hepatosplenomegalie, dysfagie, respirační insuficience a ulcerace rohovky.

Diagnózu lze stanovit na podkladě biochemického průkazu zvýšených nitrobeněčných koncentrací cystinu v leukocytech. Oční projevy – přítomnost krystalků cystinu v rohovce – lze prokázat vyšetřením štěrbínovou lampou. Dále je možno provést mutační analýzu genu CTNS. Z technických důvodů zatím není dostupný neonatální screening. V současné době tvoří základ terapie podávání cysteaminu (Cystagon – nutno podávat jednou za 6 hodin, Procysbi – podává se jednou za 12 hodin). Do očí se podávají kapky s cysteaminem. S léčbou je nutné začít co nejdříve. Terapie cysteaminem je často doprovázena zažívacími obtížemi ze zvýšené sekrece gastrinu a bohužel nevede k úpravě Fanconiho syndromu. Oddálí

dobu selhání ledvin o 6–10 let. Po transplantaci je renální prognóza velmi dobrá, je ale nutno pokračovat v léčbě cysteaminem z důvodů extrarenálních projevů.

Glykogenóza typu I (nemoc z ukládání glykogenu) – von Gierkeho choroba

Nemoc z ukládání glykogenu (glycogen storage disease, GSD) zahrnuje 12 různých genetických defektů zasahujících do metabolismu glykogenu s primárním postižením jater, svalů či obou struktur. Dochází k epizodám těžkých hypoglykemií, protože je poškozena jak glykogenolýza, tak glukoneogeneze. Glykogenóza typu I je jedinou GSD, při které jsou primárně postiženy i ledviny. Jde o vzácné AR onemocnění (výskyt 1 : 100 000). Biochemickou podstatou poruchy u GSD-Ia je deficit aktivity glukózo-6-fosfatázy v játrech, v ledvinách a ve střevech, s průvodním ukládáním glykogenu v těchto orgánech.

Onemocnění lze stanovit sníženou aktivitou enzymu v jaterní biopsii. Renální postižení u GSD-I zahrnuje sekundární Fanconiho syndrom, renální tubulární acidózu distálního typu, hyperurikemii, případně fokálně segmentální glomerulosklerózu. Častěji je popisována i hyperkalcie s nefrokalcinózou, která může vést k progresi renální insuficience. U části pacientů se rozvíjejí cysty ledvin a dochází k selhání ledvin. Terapie spočívá v podávání syrového kukuřičného škrobu a maltodextrinů. Nutná jsou častá jídla během dne a na noc se začíná podávat postupně se uvolňující kukuřičný škrob, který umožní pacientům spát až 7 hodin v noci bez jídla. Ve stravě je nutné eliminovat galaktózu a fruktózu, omezuje se příjem tuků.

Galaktosémie

Galaktosémie je AR onemocnění metabolismu galaktózy. Onemocnění je nejčastěji způsobeno sníženou aktivitou enzymu galaktózo-1-fosfáturidylyltransferázy (incidence 1 : 62 000 živě narozených dětí), jehož gen je lokalizován na 9. chromosomu. U postižených dětí, které konzumují mléko (nejběžnější zdroj galaktózy v dietě), se vyvíjejí trávicí obtíže (zvracení, průjem), děti neprosplívají. Mohou být přítomny známky hemolýzy, žloutenka z přítomnosti nekonjugovaného bilirubinu, vyvíjí se splenomegalie a katarakta. Galaktosémie způsobuje zvýšené vylučování aminokyselin a albuminu močí, z hlediska ztrát cukrů do moči je prokazatelná galaktosurie. Potvrzení suspektní diagnózy lze uskutečnit průkazem deficitu enzymu. Léčba spočívá v eliminaci galaktózy z diety.

Hereditární intolerance fruktózy

Hereditární intolerance fruktózy (cukrovinky) je další vrozená AR forma poruchy metabolismu sacharidů, která je spojena s obrazem Fanconiho syndromu.

Tyrosinémie

Hereditární tyrosinémie typu I představuje defekt metabolismu tyrosinu postihující játra, ledviny a periferní nervy. Podstatou onemocnění je deficit fumarylacetoacetátové

hydrolázy (FAH), který se dědí AR typem dědičnosti. Gen pro tento enzym je lokalizován na 15. chromosomu. Snížená nebo chybějící aktivita FAH je spojena s hromaděním maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu v postižených tkáních. Tyto sloučeniny mohou působit jako alkylační látky. Hlavním poškozeným orgánem bývají játra, porucha funkce proximálního tubulu je prokazatelná u všech pacientů s tyrosinemií. Zavedení dietního režimu o nízkém obsahu fenylalaninu a tyrosinu zmírňuje poruchu tubulární funkce. Dále se používá nitisinon, který inhibuje tvorbu maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu. U pacientů se selháním jater se provádí transplantace jater, která vede i ke korekci Fanconioho syndromu.

Wilsonova choroba

Wilsonova choroba je vrozená porucha metabolismu mědi, která vede k multiorgánovému postižení (postižení jater, extrapyramidové příznaky, psychiatrické poruchy). Wilsonova choroba představuje defekt ATPázy typu P, transportéru pro měď v játrech. Tento defekt vede k poruše vylučování mědi a k zabudování mědi do ceruloplasminu. Tyto abnormality způsobují nadměrné hromadění mědi v játrech s následným ukládáním i do mozku, dále do rohovky a renálního proximálního tubulu. Nadměrné hromadění mědi v ledvinách vede k tubulární dysfunkci a u některých pacientů k vývoji úplného Fanconioho syndromu. Sérové koncentrace ceruloplasminu jsou sníženy u 90 % pacientů s Wilsonovou chorobou. Výrazně zvýšené hodnoty mědi v moči rovněž přispívají ke stanovení diagnózy, zvláště stoupají-li při podání D-penicilaminu. Koncentrace mědi v játrech (diagnostika z jaterní biopsie) jsou zvýšené u neléčených pacientů. Je možné provést i molekulárně-genetickou diagnostiku onemocnění. Terapie D-penicilaminem může vést pozvolna k úpravě ledvinných poruch i ovlivnit průběh jaterního a neurologického postižení. Většina i léčených pacientů s Wilsonovou chorobou zůstává sledována nefrology pro často přetrvávající, i když mírné projevy renální tubulární acidózy.

Loweho syndrom

Pro Loweho syndrom (okulocerebrorenální syndrom) je typická konstelace vrozené oboustranné katarakty a glaukomu, mentální retardace, hypotonie a renální abnormality. Gen pro Loweho syndrom, lokalizovaný v oblasti Xp24-26 (gen OCRL1), je přenášen X-recesivním typem přenosu. Onemocnění se však výjimečně projevuje i u žen. Tento gen kóduje fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát-5-fosfatázu lokalizovanou v Golgiho komplexu. Zpočátku se renální

postižení projevuje změnami v rámci Fanconioho syndromu, proteinurie se objevuje v prvních měsících po narození. Často se vyskytuje hyperkalciurie, nefrolitiáza, nefrokalcinóza. Později dochází k poklesu glomerulární filtrace se vznikem chronického selhání ledvin (ve 3.–4. dekádě). Léčba je pouze symptomatická.

Vyskytují se i formy bez postižení mozku a oka, které jsou označovány jako Dentova choroba typu 2. Mutace jsou opět v genu OCRL1, ale pouze v prvních sedmi exonech.

Deficit lecithin-cholesterol acyltransferázy

Deficit lecithin-cholesterol acyltransferázy (LCAT) je vzácné AR onemocnění, které se projevuje korneálními opacitami, anémií, dyslipidemií (koncentrace HDL cholesterolu jsou velmi nízké nebo neměřitelné) a v časně dospělosti dochází k rozvoji proteinurie a renální insuficience s renálním selháním, které nastává ve věku mezi 3.–4. decenniem. Při deficitu LCAT je přítomna porucha esterifikace cholesterolu a dochází k ukládání lipidů v různých orgánech. Renální postižení může být potvrzeno z renální biopsie, ve světelné mikroskopii je přítomna expanze mesangia a ztlustění glomerulární bazální membrány (GBM), po speciálním nabarvení jsou patrné nepravidelné vakuoly. Výsledek vyšetření pomocí imunofluorescence je negativní, v elektronovém mikroskopu jsou patrná elektron-denzní depozita v mesangiu a v glomerulární bazální membráně.

Nyní je dostupná pouze symptomatická léčba hypertenze a léčba statiny. Probíhají studie s ERT.⁶

LITERATURA

1. Merta M, Reiterová J, Ledvinová J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:179–186.
2. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:505–517.
3. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.
4. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–2617.
5. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545–555.
6. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ. Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol* 2016;10:356–367.

Empagliflozin zpomaluje progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.

Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323–334.

Studie EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015) byla již podrobně prezentována v Postgraduální nefrologii 4/2015, kde byly komentovány její kardiiovaskulární výsledky. Recentně byly publikovány její renální výsledky, které určitě stojí za samostatný komentář. Ohledně detailního popisu studie odkazují na Postgraduální nefrologii 4/2015.

Pro připomenutí, studie EMPA-REG OUTCOME randomizovala 4 124 pacientů s diabetem 2. typu a s odhadovanou glomerulární filtrací alespoň 30 ml/min/1,73 m² buď k empagliflozinu (v dávce 10 nebo 25 mg), nebo k placebo podávaným jednou denně. Předem specifikovanými renálními cílovými ukazateli byly nová nebo horšící se nefropatie (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, zahájení náhrady funkce ledvin nebo úmrtí způsobené onemocněním ledvin) a nová (incidentní) albuminurie.

Nová nebo horšící se nefropatie se v průběhu studie vyvinula u 12,7 % pacientů léčených empagliflozinem a u 18,8 % pacientů užívajících placebo. Empagliflozin tedy snížil riziko rozvoje nové nebo horšící se nefropatie o 39 % ($p < 0,001$). K zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u 1,5 % pacientů léčených empagliflozinem a u 2,6 % pacientů užívajících placebo (snížení relativního rizika o 44 %, $p < 0,001$). Náhradu funkce ledvin bylo nutno zahájit u 0,3 % pacientů léčených empagliflozinem a u 0,6 % pacientů užívajících placebo (snížení relativního rizika o 55 %, $p = 0,04$). Nebyl rozdíl v riziku nově vzniklé albuminurie.

Empagliflozin tedy ve studii EMPA-REG OUTCOME statisticky významně snížil riziko progrese diabetického onemocnění ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Diabetické onemocnění ledvin je dnes nejčastějším chronickým onemocněním ledvin a ve vyspělých zemích je mezi pacienty léčenými náhradou funkce ledvin 30–40 % diabetiků.

Renální riziko (riziko rozvoje chronického selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací) výrazně stoupá s albuminurií a s poklesem glomerulární filtrace, je ale u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin srovnatelné jako u jiných pacientů s proteinurií. Pacienti s diabetickou nefropatií mají ale ve srovnání s jinými nefropatiemi výrazně vyšší kardiiovaskulární riziko (Haynes et al., 2014). Velká část diabetiků s chronickým onemocněním ledvin se tedy selhání ledvin nedožije, protože dříve umírá zejména na kardiiovaskulární komplikace. Ideální lék by tedy u pacientů s diabetickou nefropatií měl současně snižovat renální i kardiiovaskulární riziko.

V roce 2001 byly publikovány výsledky studií RENAAL (Brenner et al., 2001) a IDNT (Lewis et al., 2001), které ukázaly, že blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (losartan,

resp. irbesartan) snižují ve srovnání s placebem (standardní antihypertenzní léčbou) u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin o cca 30 % riziko progrese renální insuficience. Další velké randomizované studie fáze III u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin ale skončily zklamáním. Studie s inhibítorem reninu aliskirenem (ALTITUDE, Parving et al., 2011), s kombinací inhibitoru ACE lisinoprilu s blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II losartanem (VA NEPHRON-D, Fried et al., 2013), antagonistou endotelinu avosentanem (ASCEND, Mann et al., 2011) a s bardoxolenem (BEACON, De Zeeuw et al., 2015) byly předčasně ukončeny pro nežádoucí účinky: vyšší výskyt hyperkalémie a vyšší riziko akutního zhoršení funkce ledvin (ALTITUDE, VA NEPHRO-D) nebo vyšší výskyt retence tekutin a srdečního selhání (ASCEND, BEACON).

Také léčba perorálními antidiabetiky je u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin obtížná. Metformin doporučený u diabetiků 2. typu jako lék první linie je spojen u pacientů

s akutním zhoršením funkce ledvin s výrazně zvýšeným rizikem laktátové acidózy (Kalantar-Zadeh, 2016), deriváty sulfonylurey zřejmě ve srovnání s metforminem zvyšují riziko progresu chronické renální insuficience (Hung et al., 2012). Zvýšené riziko retence tekutin a srdečního selhání vedlo také u slibného antidiabetika, agonisty PPAR γ rosiglitazonu, k jeho stažení z trhu (Komajda et al., 2010). Gliptiny mohou mít podle experimentálních a některých klinických studií renoprotektivní účinky (Cooper et al., 2015). Klinická data, která by tyto naděje potvrdila, zatím chybějí.

V tomto kontextu je třeba chápat výsledky studie EMPA-REG OUTCOME jako opravdu průlomové. Po 15 letech neúspěchů máme k dispozici lék, který je u pacientů s diabetickým onemocněním současně kardioprotektivní (Zinman et al., 2015) a renoprotektivní (Wanner et al., 2016).

Výsledky studie jsou stále intenzivně diskutovány (např. poradní výbor pro endokrinní a metabolická onemocnění Food and Drug Administration vydal 28. 6. 2016 celkově pozitivní hodnocení), je ale třeba vzít v úvahu určité rozdíly proti předchozím studiím u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Např. populace pacientů ve studii EMPA-REG OUTCOME se lišila od pacientů ve studiích primárně orientovaných na diabetickou nefropatii (např. jen 29 % pacientů mělo alespoň mikroalbuminurii, renální cílový ukazatel (nová nebo zhoršující se nefropatie) byl ve studii zastoupen hlavně přechodem z mikroalbuminurie do makroalbuminurie (který může být reverzibilní), v některých případech nebylo možno jasně rozhodnout, zda zhoršení renální funkce bylo akutní (potenciálně reverzibilní), nebo chronické, pacienti byli léčeni inhibitory systému renin-angiotensin, ale nebylo garantováno, že byli na maximální tolerované dávce těchto léků. Celkově jsou důkazy pro renoprotektivitu empagliflozinu velmi silné, i když jejich potvrzení dalšími probíhajícími studiemi bude pro širší použití gliфлоzinů v klinické praxi velmi důležité.

V současné době probíhají další randomizované kontrolované studie fáze III s glifloziny, např. studie CREDENCE s canagliflozinem a s primárně renálními výslednými ukazateli, které by měly kardiovaskulární i renální přínosy empagliflozinu potvrdit. Recentně publikovaná sekundární analýza studie CANTATA-SU (Heerspink et al., 2016) ukázala také možný antialbuminurický a renoprotektivní účinek canagliflozinu (De Boer, 2016).

Zajímavý je pravděpodobný renoprotektivní mechanismus účinku gliflozinů, tj. aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby (vyšší dodávka sodíku do distálního tubulu indukuje konstriktci aferentní arterioly glomerulu a snižuje glomerulární tlak), který je aditivní k účinku inhibitorů ACE či blokátorů receptoru AT $_1$ pro angiotensin II (snižují glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly) a potvrzuje opět po více než 30 letech teorii o glomerulární hypertenzi jako hlavním mechanismu progresu chronických nefropatií (Brenner et al., 1982).

V situaci, kdy máme po publikaci výsledků studie EMPA-REG OUTCOME k dispozici silná klinická data o kardiopro-

tektivním i nefroprotektivním účinku empagliflozinu, měl by být (podle mého názoru) pro pacienty s diabetem (a s časnou fází diabetického onemocnění ledvin) empagliflozin dostupný zatím alespoň jako lék druhé linie.

Otázkou do budoucna je, zda by glifloziny neměly být u diabetiků 2. typu léky první linie, do jak pokročilé renální insuficience jsou kardioprotektivní a renální účinky gliflozinů ještě významné a zda by nebylo možno využít renoprotektivní účinky gliflozinů i u nediabetiků. Budoucnost pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je nyní v každém případě možno vidět mnohem pozitivněji, než tomu bylo ještě nedávno.

LITERATURA

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652–659.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
3. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015;66:441–449.
4. De Boer IH, Kahn SE. SGLT2 inhibitors – sweet success for diabetic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2016;28: doi: 10.1681/ASN.2016060650.
5. De Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2492–2503.
6. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.
7. Haynes R, Staplin N, Emberson J, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2014;64:40–48.
8. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2016; 28: doi: 10.1681/ASN.2016030278.
9. Hung AM, Roumie CL, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney Int* 2012;81:698–706.
10. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Should restrictions be relaxed for metformin use in chronic kidney disease? No, we should never again compromise safety! *Diabetes Care* 2016;39:1281–1286.
11. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;7:824–831.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
13. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
14. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

Význam sklerostinu u nemocných s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou

Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, Wanner C, Ketteler M, Marx N, Floege J, Dekker FW, Brandenburg VM; NECOSAD Study Group.

High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. Nephrol Dial Transplant 2015;30:288–293.

Minerálová kostní choroba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MBD) úzce souvisí s kardiovaskulárním postižením a také se zvýšenou morbiditou a mortalitou u nemocných s pokročilým chronickým onemocněním ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Řada studií prokázala vztah mezi koncentracemi cirkulujících kostních biomarkerů a prognózou nemocných, např. vysoké koncentrace kostní alkalické fosfatázy, vysoké koncentrace fosfátů a kalcia, zvýšené hodnoty fibroblastového faktoru 23 (FGF-23) nebo velmi nízké či velmi vysoké koncentrace parathormonu (PTH) jsou spojeny se zvýšenou mortalitou. I když se jedná o markery kostní choroby, mají význam také u cévních kalcifikací, které představují jednu z komplikací při selhání ledvin. Jedním z nových faktorů v této problematice je sklerostin, který potlačuje aktivitu osteoblastů a snižuje kostní obrát. Je antagonistou Wnt/ β -katenin signální cesty. Myši s chybějícím genem pro sklerostin (sklerostin knockout mice) mají velmi silné kosti bez dalších hrubých fenotypových abnormalit. Wnt signalizace má význam také v cévní patologii: bylo prokázáno, že cirkulující sklerostin koreloval s valvulárními kalcifikacemi a v ektopických kalcifikacích byla prokázána lokální exprese sklerostinu v kardiovaskulárním systému. Autoři ve své práci hodnotí vliv různých koncentrací sklerostinu na mortalitu dialyzovaných nemocných ve studii NECOSAD (The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis).

NECOSAD je prospektivní observační studie u nemocných s ESRD v Nizozemsku. Do této studie byli zahrnuti pacienti nově vstupující do dialyzačního programu (hemodialýza – HD i peritoneální dialýza – PD) v 38 dialyzačních centrech od roku 1997. Nemocní byli sledováni do úmrtí, do transplantace ledviny či do okamžiku přesunu do jiného dialyzačního centra neúčastnícího se studie, nebo byli sledováni do ukončení studie k datu 1. ledna 2009.

Pro předloženou studii autoři použili vzorky a klinická a laboratorní data z doby tří měsíců po zahájení dialyzační léčby. Běžné biochemické ukazatele byly stanoveny standardními metodami v jednotlivých dialyzačních centrech. Koncentrace sklerostinu byla měřena centrálně v Univerzitní nemocnici Aachen v Německu s využitím kitu HS EIA od TECOmedical Group. Mortalita nemocných byla definována jako kardiovaskulární nebo nekardiovaskulární. V rámci statistické analýzy byla provedena standardní analýza přežití – Kaplanova–Meierova analýza a analýza s využitím Coxova regresního modelu – s určením poměru rizik (hazard ratio, HR) a 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval, CI), a to pro krátké období 18 měsíců a pro dlouhé období čtyř let. Skupina nemocných s nejnižšími hodnotami sklerostinu byla brána jako referenční. Rovněž byla provedena adjustace na potenciální matoucí faktory. Za statisticky významné byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$.

Z celkového počtu 2 021 nemocných, kteří se účastnili studie NECOSAD, byla hodnota sklerostinu změřena u 673 nemocných (= studovaná populace), u kterých byl k dispozici dostatek materiálu pro analýzu. Z celkového počtu analyzovaných nemocných jich bylo 59 (8,8 %) léčeno peritoneální dialýzou. Průměrný věk sledovaných nemocných byl 63 ± 14 let, 57 % z celkového počtu nemocných tvořili muži. Průměrná koncentrace sklerostinu v séru byla $1,24 \pm 0,57$ ng/ml, což představuje zhruba dvojnásobné hodnoty proti zdravým jedincům popsaným v předchozí studii autorů (Koos, et al., 2013). Nemocní s nízkou hodnotou sklerostinu byli mladší, měli nižší krevní tlak a byly mezi nimi více zastoupeny ženy. Nízká hodnota sklerostinu byla asociována s nízkými hodnotami hemoglobinu, albuminu a cholesterolu, ale naopak s vyššími hodnotami PTH, alkalické fosfatázy a s vyšší reziduální funkcí ledvin. Koncentrace sklerostinu byla významně vyšší u mužů, ale nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty léče-

nými HD a PD a mezi dialyzovanými diabetiky a nediabetiky. Hodnota sklerostinu pozitivně korelovala s věkem, s celkovou sérovou koncentrací kalcia a slabě s fosfáty a inverzně s reziduální glomerulární filtrací a s hodnotou imunoreaktivního PTH. Nemocní s nízkým PTH a současně s nízkou hodnotou alkalické fosfatázy měli významně vyšší koncentrace sklerostinu ve srovnání se skupinou s vysokým PTH a s vysokými hodnotami alkalické fosfatázy. Nemocní s hodnotou sklerostinu v nejvyšším tercilu dosahovali významně lepšího přežití v krátkodobém (18 měsíců) i v dlouhodobém (4 roky) časovém horizontu: HR (95% CI) pro celkovou mortalitu po adjustaci na věk a pohlaví 0,42 (0,25–0,71) a 0,62 (0,43–0,89). Rovněž kardiovaskulární mortalita byla signifikantně nižší u nemocných s vysokými koncentracemi sklerostinu: HR (95% CI) 0,30 (0,14–0,61) při 18měsíčním sledování a 0,60 (0,37–0,97)

při čtyřletém sledování, obojí po adjustaci na věk a pohlaví. Pacienti s koncentracemi sklerostinu pohybujícími se v prostředním tercilu měli rovněž lepší kardiovaskulární prognózu než nemocní s nejnižšími hodnotami sklerostinu. Při separátní analýze nemocných léčených HD a PD byly pozorovány podobné vztahy mezi koncentracemi sklerostinu a kardiovaskulární mortalitou, ale statisticky významné výsledky byly získány pouze při současném hodnocení obou skupin HD i PD dohromady. Vztah sklerostinu k nekardiovaskulární mortalitě nebyl statisticky významný, ale byl pozorován trend k nižší mortalitě nemocných s nejvyššími koncentracemi sklerostinu.

Studie zjistila souvislost vysokých koncentrací sklerostinu s nižším rizikem celkové a kardiovaskulární mortality u pacientů nově vstupujících do dialyzačního programu, především v krátkodobém časovém horizontu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

V komentované práci byly měřeny sérové koncentrace nového kostního biomarkeru sklerostinu u dialyzovaných nemocných a byl hodnocen jejich význam ve vztahu k mortalitě. Bylo zjištěno, že vysoké koncentrace sklerostinu jsou spojeny s nižší celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Sklerostin je znám od roku 2001 jako produkt SOST genu a je zmiňován především v souvislosti s osteoporózou. I když toho o sklerostinu již dost víme, jistě stále zůstává celá řada věcí, které bychom chtěli vědět. Podívejme se proto na sklerostin ze tří úhlů pohledu:

1. Metody stanovení koncentrace sklerostinu

V dosavadních klinicko-laboratorních studiích byla koncentrace sklerostinu měřena imunochemicky metodou ELISA od tří výrobců (především Biomedica a TECOMedical Group, v poslední době též R&D Systems). Bylo provedeno několik srovnávacích studií a výsledky získané jednotlivými kity se liší (Moysés, et al., 2015; Piec, et al., 2016), tzn. je nutná standardizace. Stanovení hodnoty sklerostinu na automatických analyzátoch, které by umožnilo jeho zavedení do rutinní praxe, je sice ve vývoji, ale zatím není k dispozici.

2. Klinický význam sklerostinu – výsledky studií u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Je znám význam sklerostinu u kostních chorob, především v léčbě osteoporózy. Minerálová kostní choroba provázející chronické onemocnění ledvin a vaskulární kalcifikace ale představuje zcela specifickou problematiku. Jasná je negativní korelace s PTH, již trochu problematičtější je vztah ke kostní denzitě a bohužel ne jednoznačný je prognostický význam u pacientů s onemocněním ledvin. Určité rozdíly ve výsledcích jednotlivých studií mohou být dány také metodicky. V metaanalýze devíti studií u nemocných trpících CKD (celkem zahrnuto 1 788 nemocných) bylo zjištěno, že sérové koncentrace sklerostinu nesouvisí s celkovou a s kardiovaskulární mortalitou (Kanbay, et al., 2016).

3. Terapeutické ovlivnění hodnoty sklerostinu u pacientů s onemocněním ledvin?

Co se týče léčby osteoporózy, klinická studie s využitím monoklonální protilátky romosozumab u 7 180 postmenopauzálních žen ukázala ve skupině, kde byl romosozumab podáván, po 12 měsících léčby snížené riziko vzniku vertebrálních fraktur; přitom nežádoucí účinky včetně kardiovaskulárních byly v léčené a neléčené skupině srovnatelné (Cosman, et al., 2016). Problematika CKD-MBD a vaskulární kalcifikace je ale stále dosti neprobádaná na to, abychom mohli říct, zda by mělo smysl hodnotu sklerostinu ovlivňovat a jak.

Závěrem můžeme shrnout, že sklerostin se jeví jako potenciálně významný biomarker také u pacientů s onemocněním ledvin. Nicméně pro dobré využití sklerostinu v klinické praxi bychom potřebovali mít k dispozici srovnatelné laboratorní metody, doplnit ještě další informace o sklerostinu především u extraoseálních kalcifikací a na základě toho se pak zabývat případným terapeutickým ovlivněním sklerostinu ve specifické populaci nemocných s ESRD.

LITERATURA

1. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. *J Heart Valve Dis* 2013;22:317–325.
2. Moysés RM, Jamal SA, Gracioli FG, et al. Can we compare serum sclerostin results obtained with different assays in hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol* 2015;47:847–850.
3. Piec I, Washbourne C, Tang J, et al. How Accurate is Your Sclerostin Measurement? Comparison Between Three Commercially Available Sclerostin ELISA Kits. *Calcif Tissue Int* 2016;98:546–555.
4. Kanbay M, Solak Y, Sirtopol D, et al. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016 Aug 6. [Epub ahead of print] Review.
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016 Sep 18. [Epub ahead of print]

Vliv oxidovaného albuminu na stav hydratace pacientů léčených PD

Hassan K, Kristal B, Hassan F, Abo Saleh S, Michelis R.

The impact of oxidized serum albumin on the oncotic pressure and hydration status of peritoneal dialysis patients. Ther Clin Risk Manag 2016;12:463–469.

Hypoalbuminémie, převodnění a oxidační stres mají vztah ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD). Převodnění je u pacientů léčených PD poměrně časté a je nezávislým a významným prediktorem mortality (Paniagua, 2010). Oxidační stres (OS) u dialyzovaných pacientů způsobuje modifikaci molekuly albuminu, jako například karboxylaci, vznik pokročilých produktů glykace (advanced glycation end products, AGE) a pokročilých produktů oxidace proteinů (advanced oxidation protein products, AOPP). Oxidace sérového albuminu porušuje jeho biologické funkce v důsledku například zvýšení negativního náboje a expozici hydrofobních oblastí, snížení antioxidační aktivity a snížení vazebné schopnosti pro léky (Lim, 2007, Mera, 2005, Anraku 2001). Takto modifikovaný albumin také uniká detekci běžně používanými metodami k jeho stanovení, např. bromkresolovou zelení. Index detekovatelného albuminu (ADI) může být využit k posouzení frakce oxidovaného albuminu (FOA). Cílem studie bylo určit vliv FOA na stav hydratace a jeho měření u pacientů léčených PD.

Soubor nemocných a metodika

Do studie bylo zařazeno 24 pacientů s hypoalbuminémií (albumin < 35 g/l) léčených PD alespoň jeden rok, a to jak pomocí kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (continual ambulatory peritoneal dialysis, CAPD; 14 pacientů, tak pomocí automatizované peritoneální dialýzy (automated peritoneal dialysis, APD; 10 pacientů). Stav hydratace byl měřen pomocí bioimpedance přístrojem Body Composition Monitor firmy Fresenius Medical Care. Tato metoda je považována za spolehlivou, přesnou a je neinvazivní. Byl stanovován stav hydratace a převodnění (fluid overload, FO) a dále edema index – poměr extracelulární (mimobuněčné) vody (extracellular water, ECW) k celkové tělesné vodě (total body water, TBW) vyjádřený jako ECW/TBW, který slouží jako nezávislý a srovnatelný indikátor stavu hydratace nezávisle na velikosti těla. Onkotický tlak séra byl měřen pomocí koloidního osmometru. Stran metodiky stanovení celkového albuminu a oxidovaného albuminu, který není

detekovatelný běžnými metodami, a výpočtu indexu detekovatelného albuminu (ADI) odkazují na popis ve studii.

Výsledky

Studované podskupiny byly srovnatelné z hlediska věku, indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), typu PD (CAPD vs. APD), délky léčení peritoneální dialýzou, reziduální renální funkce (RRF), ultrafiltrace (UF) a z hlediska transportních charakteristik peritonea a indexu Kt/V (poměr clearance močoviny za týden a distribučního objemu močoviny).

Z celkem 24 sledovaných pacientů jich pět mělo hodnotu FO nižší než 1,5 litru a nebyly u nich přítomny otoky, dvanáct pacientů bylo převodněných o více než 1,5 litru a neměli otoky a 7 sedm pacientů mělo hodnotu FO vyšší než 1,5 litru a současně u nich byly přítomny otoky. Při FO převyšujícím hodnotu 1,5 litru bylo toto u pacientů s otoky i bez otoků podobné, bez statisticky významného rozdílu ($p = 0,395$). Poměr extracelulární vody a celkové tělesné vody (ECW/TBW) byl u nemocných s převodněním převyšujícím 1,5 litru statisticky vysoce významně vyšší u pacientů s otoky než u pacientů bez otoků ($p = 0,004$). Onkotický tlak byl signifikantně vyšší u pacientů s hodnotou FO > 1,5 litru, ale bez otoků ve srovnání s pacienty se stejným stupněm převodnění, ale s otoky ($p < 0,001$). Při srovnání podskupin pacientů převodněných o 1,5 litru se zjistilo, že detekční index albuminu je u pacientů bez otoků signifikantně nižší než u pacientů s otoky ($p = 0,034$). Navíc poměr extracelulární a celkové tělesné vody koreloval pozitivně s detekčním indexem albuminu ($r = 0,60$, $p = 0,001$) a negativně s onkotickým tlakem ($r = 0,54$, $p = 0,002$).

Autoři předkládané studie uzavírají, že převodnění může být u pacientů léčených PD klinicky nedetekovatelné. Proto by měly být při objektivizaci stavu hydratace užívány přesnější metody, jako je např. biomedanční analýza, společně s přesným měřením sérového albuminu včetně jeho oxidované frakce, která detekci rutinními biochemickými metodami uniká. Periferní otoky nemusejí být přítomny ani u převodněných hypoalbuminemických pacientů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Je obecně přijato, že u nezanedbatelného procenta pacientů léčených PD je obtížné dosáhnout eurolémie, na kterou kladou důraz doporučení evropské Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) i americká doporučení National Kidney Foundation známá jako KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Z observačních studií vyplynulo, že menší odstraňování soli a tekutiny je nezávislé na reziduální renální funkci spojeno s horším přežíváním (Brown, 2003, Paniagua, 2008). Není jasné, zda je tento vztah podmíněn kauzálně tím, že nadbytečná hydratace tkání nebo expanze plazmatického objemu urychluje orgánovou dysfunkci, nebo zda pouze dokládá, že dosažení eurolémie je obtížné při srdeční dysfunkci, zánětu a nedostatečném příjmu potravy. Také se uplatňuje individuální variabilita v transportních charakteristikách peritonea, přestože dnes je možné nedostačující ultrafiltraci spojenou s vysokým (rychlým) peritoneálním transportem překonat užitím automatizované peritoneální dialýzy nebo icodextrinového roztoku (Yang, 2008). Při peritoneální dialýze je situace komplikována hypoalbuminemií, která je u těchto pacientů přítomna častěji než u pacientů hemodialyzovaných. Hypoalbuminémie je statisticky vysoce významným negativním rizikovým faktorem přežívání hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných pacientů (Iseki, 1993, Mehrotra, 2011). Je zřejmé, že hypoalbuminémie nereflktuje pouze malnutrici, ale i převodnění, zánět a ztráty albuminu transperitoneálně u peritoneálně dialyzovaných.

Pomocí bioimpedanční analýzy (BIA) lze získat dvě základní informace: 1) celkový obsah vody ve tkáních, což je údaj ekvivalentní hodnotě celkové tělesné vody (total body water, TBW), a 2) masu buněk, která hlavně na končetinách reflektuje svaly. Poměr mezi těmito dvěma ukazateli, vyjadřovaný různými způsoby, je u dialyzovaných pacientů abnormální v důsledku kachektizace v kombinaci s převodněním tkání. Jak u hemodialyzovaných, tak u peritoneálně dialyzovaných pacientů je spojen s pokročilým věkem, komorbiditou a se zánětem. Současně dochází k určitému dilematu mezi snahou o dosažení eurolémie ke zlepšení kontroly krevního tlaku a o prevenci vzniku hypertrofie levé komory srdeční na jedné straně a rizikem vzniku hypovolémie a ztráty reziduální renální funkce na straně druhé. Stanovování stavu hydratace pomocí BIA je v klinické praxi důležité jednak proto, že umožňuje identifikovat změny hydratace jako důsledek nějaké konkrétní terapeutické intervence, a dále proto, že může zachytit spontánní pokles TBW

v důsledku ztráty svalové hmoty nezachycené klinicky, což by jinak mohlo vést k nesprávnému stanovení suché hmotnosti.

Jak vyplývá z komentované studie, měření BIA může být zkresleno hypoalbuminemií a ta pak může být dále zkreslena přítomností oxidovaného albuminu, který uniká detekci běžnými laboratorními metodami; tyto okolnosti komplikují interpretaci stanovení stavu hydratace klinicky i pomocí bioimpedanční analýzy. Vysvětluje to i nále v předchozí studii, která ukázala, že hypoalbuminémie je důležitou determinantou tkáňového převodnění u pacientů léčených PD, přičemž tato hyperhydratace nemusí být nutně spojena se zvýšením plazmatického objemu (John, 2010). Naopak pokusy normalizovat hyperhydrataci posuzovanou poměrem ECW/TBW u hypoalbuminemických pacientů léčených PD může vést k intravaskulární hypovolémii a ke ztrátě reziduální renální funkce.

Závěrem lze shrnout, že objektivizace stavu hydratace dialyzovaných pacientů pomocí bioimpedanční analýzy představuje velký pokrok. Aby byla v klinické praxi správně využita, je třeba si být vědom jejích teoretických omezení.

LITERATURA

1. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients: Nephrol Dial Transplant 2010;25:551–557.
2. Lim PS, Cheng YM, Yang SM. Impairment of the biological properties of serum albumin in patients on haemodialysis. Nephrology (Carlton) 2007;12:18–24.
3. Mera K, Anraku M, Kitamura K, et al. The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. Biochem Biophys Res Commun 2005;334:1322–1328.
4. Anraku M, Yamasaki K, Maruyama T, et al. Effect of oxidative stress on the structure and function of human serum albumin. Pharm Res 2001;18:632–639.
5. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: The European APD Outcome Study. J Am Soc Nephrol 2003;14:2948–2957.
6. Paniagua R, Amato D, Mujais S, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis. Results from the ADEMEX trial. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:407–415.
7. Yang X, Fang W, Bargman JM, et al. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2008;28:82–92.
8. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. Kidney Int 1993; 44:115–119.
9. Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, et al. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. Am J Kidney Dis 2011;58:418–428.

Peritoneální zánět a EPS: výsledky studie GLOBAL Fluid Study

Lambie MR, Chess J, Summers AM, Williams PF, Topley N, Davies SJ; GLOBAL Fluid Study Investigators.

Peritoneal inflammation precedes encapsulating peritoneal sclerosis: results from the GLOBAL Fluid Study. Nephrol Dial Transplant 2016;31:480–486.

Enkapsulující peritoneální skleróza (EPS) je neobvyklá, ale závažná komplikace, která je primárně spojena s dlouhodobým prováděním peritoneální dialýzy (PD). Vyznačuje se fibrotizačním ztlustěním střeva, což vede k poruše funkce provázené malnutricí a obstrukcí. Histologicky bylo potvrzeno, že enkapsulující peritoneální skleróza má významnou zánětlivou komponentu (Reimold, 2013). Peritoneální dialýza běžně vyvolává intraperitoneální zánět, není však jisté, zda je tato zánětlivá odpověď výraznější u pacientů, kteří následně onemocní EPS.

Narůstající fibróza se manifestuje jako snížená osmotická konduktance pro glukózu a je uznaným rizikovým ukazatelem pro EPS (Lambie, 2010, Sampimon, 2011). Jsou silné důkazy pro to, že zánět podporuje fibrotizaci při řadě patologických stavů. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že klíčovým faktorem je interleukin 6 (Fielding, 2014).

Enkapsulující peritoneální skleróza je také spojena se zvýšením koncentrací systémových markerů zánětu jak před stanovením diagnózy, tak po něm; není však jasné, jak se toto vztahuje k intraperitoneálnímu zánětu (Habib, 2013).

S cílem objasnit etiopatogenezi navrhli autoři studii zaměřenou na intraperitoneální a systémovou inflamaci před manifestací EPS v plazmě a v dialyzátu, konkrétně na interleukin 6 (IL-6), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interferon gama (IFN γ) a na interleukin 1-beta (IL1- β), protože tyto cytokiny hrají v akutní zánětlivé odpovědi klíčovou roli. Byly analyzovány vzorky plazmy a dialyzátu pacientů, kteří se účastnili studie GLOBAL Fluid Study (Lambie, 2013). Byla to mezinárodní, multicentrická prospektivní kohortová studie incidentních a prevalentních pacientů zahájená v roce 2002 a uzavřená v roce 2011. Enkapsulující peritoneální skleróza byla diagnostikována na základě doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (symptomy dysfunkce gastrointestinálního traktu s radiologickým nebo s chirurgickým nálezem) (Kawaguchi, 2000). Pacienti s prokázanou EPS byli v rámci jednoho centra přiřazeni k pacientům léčeným po stejně dlouhou dobu PD bez vzniku EPS.

Výsledky

Pacienti, kteří onemocněli EPS ($n = 11$), byli průměrného věku 53,6 roku, 50 % z nich byli muži, léčba PD trvala $69 \pm 35,4$ měsíce, pacienti prodělali 4 (1–4) epizody peritonitidy a užívali ve 45,5 % případů icodextrin a v 18,2 % případů byli léčeni automatizovanou peritoneální dialýzou (APD). Pacienti v kontrolní skupině (shodnou dobu léčeni PD ve stejném centru) bez EPS ($n = 26$) byli průměrného věku 63 let, 57,5 % z nich byli muži, doba léčby PD byla 69,9 měsíce, v anamnéze měli 3 (1–7) epizody peritonitidy, méně často užívali icodextrin (28 % případů) a stejně často byli léčeni APD (20 % případů).

Rozdíly mezi pacienty s EPS a kontrolami

Koncentrace všech cytokinů v dialyzátu byly vyšší u pacientů trpících EPS, ale statistické významnosti bylo dosaženo pouze u hodnot IL-6 (10,67 pg/ml vs. 6,05 pg/ml) a TNF α . V plazmě pacientů s EPS byla signifikantně vyšší pouze hodnota IL-6.

Determinantami cytokinů v plazmě byl dále vyšší věk (s výjimkou hodnoty IL1- β), vyšší věk byl dále asociován s koncentrací TNF α v dialyzátu.

Peritoneální transport malých solutů se v průběhu PD kontinuálně zvyšoval, mezi pacienty s EPS a kontrolami se nelišil a nebyl prediktorem vzniku EPS.

Autoři uzavírají, že v peritoneální dutině pacientů, u kterých se později vyvine EPS, jsou zvýšené koncentrace prozánětlivých cytokinů, ale ani zánětlivé cytokiny, ani peritoneální transport onemocnění EPS jednoznačně neodliší a její riziko nepredikují. Studie tak nenaplnila svůj primární cíl – najít biomarker, který by byl schopen identifikovat, predikovat a odlišit pacienty s větší pravděpodobností rozvoje EPS. Žádný z vyšetřovaných markerů se neukazuje být v tomto smyslu slibným. Cytokiny v dialyzátu vykazují značný překryv v hodnotách mezi pacienty v kontrolní skupině a pacienty s EPS, vysokou intraindividuální a malou interindividuální variabilitu. Není tedy možné zodpovědně navrhnout žádnou cut-off hodnotu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Ani tato studie stejně jako velká předchozí studie zabývající se touto problematikou (Goodlad, 2014) neidentifikovala jednoznačně marker, který by mohl spolehlivě predikovat riziko rozvoje EPS, aby bylo možné včas peritoneální dialýzu ukončit a vzniku EPS tak snad předejít. Goodlac vyšetřoval dialyzát, který byl prospektivně shromažďován u 151 pacientů v letech 2003–2010. Enkapsulující peritoneální skleróza se následně vyvinula u 17 pacientů za dobu sledování 27–113 měsíců. Dialyzátové koncentrace IL-6, monocytárního chemoatraktantního proteinu 1 (MCP-1) a leukotaktinu (CCL15) byly zvýšeny u pacientů, u nichž se následně rozvinula EPS, ale v modelu logistické regresní analýzy nebyly cytokiny přesnějším prediktorem EPS než klinické faktory (doba léčby peritoneální dialýzou a peritoneální transport). Průměrná doba léčby PD do vzniku EPS byla v této studii prakticky shodná jako ve studii komentované, 76 měsíců.

Jak autoři uvádějí, najít spolehlivý marker mezi cytokiny je obtížné zejména pro overlap, vysokou interindividuální variabilitu a malý interindividuální rozdíl. Enkapsulující peritoneální skleróza představuje nepochybně závažnou komplikaci PD, potenciálně letální, našťastí však zatím poměrně vzácnou. Důsledkem toho je, že předkládaná studie zahrnovala pouze malý počet pacientů – 11, a to také snižuje výtečnost studie. Navíc pacienti s EPS se od pacientů v kontrolní skupině mohou lišit ve velikosti reziduální renální funkce, v anamnestické kumulativní expozici glukózy a icodextrinu a stupněm aktivace zánětu z jiných příčin než v důsledku peritoneální dialýzy – tyto parametry nebyly v předkládané studii zvažovány. Zajímavé je, že skupina pacientů s EPS se oproti kontrolám nelišila v incidenci peritonitid. To však nemění nic na skutečnosti, že peritonitidám bychom se měli snažit v každém případě předejít.

Doba léčby PD do vzniku EPS byla také v postižené skupině 69 měsíců, tedy 5,75 let. Kontrolní skupina byla vybírána tak, aby délka léčby PD byla u pacientů ve skupině postižené EPS i ve skupině kontrolní shodná. Doba léčby PD 5,7 roku není příliš dlouhá; v japonské studii se zdálo, že riziko vzniku EPS se zvyšuje až po osmi letech PD, a tomuto nálezu bude nutné věnovat ještě pozornost. Jsou pracoviště, která skutečně po uplynutí určité doby léčby PD pacienty preventivně převádějí na léčbu hemodialýzou (HD) například již po pěti letech, jiná po osmi letech. Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) vydala doporučení, v němž od této praxe odrazuje (Brown, 2009). Zda je to správné, ukáže teprve čas.

Z hlediska predikce EPS zklamává i další marker, jehož snížení bylo u EPS popsáno, a to CA-125 (Ho-dac-Pannekeet, 1997). V současné době jsou ohledně markeru CA-125 v peritoneální dialýzatu jisté pouze následující skutečnosti: jeho koncentrace se postupně snižuje s dobou léčby PD, jeho koncentrace se řádově zvyšuje při epizodě peritonitidy v důsledku deskvamace a nekrózy mezoteliálních buněk a jeho koncentrace se alespoň dočasně většinou zvyšuje při užití roztoků s vyšším stupněm biokompatibilitu – není však jisté, zda to není podmíněno rozpadem mezoteliálních buněk (přehledně Popperlová, 2015).

Bezpečná a jednoznačná časná diagnostika enkapsulující peritoneální sklerózy tedy není ani po publikaci předkládané studie známa a není známa ani spolehlivá prevence. Jistě ale panuje shoda v tom, že bychom se v každém případě měli maximálně snažit předejít epizodám peritonitidy.

LITERATURA

1. Reimold FR, Braun N, Zsengeller ZK, et al. Transcriptional patterns in peritoneal tissue of encapsulating peritoneal sclerosis, a complication of chronic peritoneal dialysis. *PLoS One* 2013;8:e56389.
2. Lambie ML, John B, Muschahar L, et al. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int* 2010;78:611–618.
3. Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, et al. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:291–298.
4. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity* 2014;40:40–50.
5. Habib SM, Korte MR, Betjes MGH. Lower mortality and inflammation from post-transplantation encapsulating peritoneal sclerosis compared to the classical form. *Am J Nephrol* 2013;37:223–230.
6. Lambie M, Chess J, Donovan KL, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2071–2080.
7. Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *International Society for Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int* 200;20(Suppl 4):S43–S55.
8. Goodlad C, Tam FW, Ahmad S, et al. Dialysate cytokine levels do not predict encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2014;34:594–604.
9. Brown EA, Biesen WV, Finkelstein FO, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int* 2009;29:595–600.
10. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, et al. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888–893.
11. Popperlová A. Jaké faktory ovlivňují hladiny CA125 v séru a v dialyzátu? *Aktuality v nefrologii* 2015;21:12–15.

Ovlivňuje dialyzační léčba přežívání nemocných podstupujících autologní transplantaci periferních kmenových buněk z důvodu AL amyloidózy?

Leung N, Kumar SK, Glavey SV, et al.

The impact of dialysis on the survival of patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation. Nephrol Dial Transplant 2016;31:1284–1289.

Amyloidóza s ukládáním lehkých řetězců imunoglobulinů (AL amyloidóza) je systémové onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. Patří mezi plazmadyskrázická onemocnění, přičemž asi v 10 % případů může mít plazmatický klon buněk ve dřeni maligní charakter (mnohočetný myelom). Chybné prostorové uspořádání lehkých řetězců, které zvyšuje jejich agregabilitu a tím formování do nerozpustných amyloidových fibril, může být navíc umocněno jejich zvýšenou produkcí v kostní dřeni. Amyloidové fibrily se ukládají extracelulárně prakticky v kterémkoli orgánu a mohou vést k selhání jeho funkce. Pokud se onemocnění adekvátně neléčí, odhaduje se medián celkového přežití (OS) na méně než 13 měsíců od stanovení diagnózy (Kyle, 1997). Standardní léčba v minulosti zahrnovala vysokodávkovaný dexamethason či kombinaci melfalan + dexamethason. Tato léčba zvýšila pravděpodobnost navození hematologické odpovědi (hematologic response, HR) a vedla k prodloužení celkového přežití (overall survival, OS) na 18 měsíců. Zavedení vysokodávkované chemoterapie (high-dose melphalan) s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT) výrazným způsobem zlepšilo jak odpověď na léčbu (až 40 % kompletních HR), tak prodloužilo OS nemocných na 4,6 roku, resp. 6,3 roku (Skinner, 2004; Cibeira, 2011). Pokud se po ASCT navodí kompletní HR, pak se přežívání může ještě prodloužit (na skoro 10 let). Tato léčba ale nemůže být použita u všech pacientů s AL amyloidózou, protože pak je zatížena velmi vysokou peritransplantační mortalitou (TRM; mortalita 100 dní po ASCT). Ta v počátcích zavedení této léčby do praxe u neselektovaných nemocných dosahovala až 40 %. Jedince starší 70 let (v našem centru nad 65 let) a s více než třemi postiženými orgány standardně k ASCT neindikujeme právě z důvodu vysoké TRM. Velmi riziková jsou také jedinci se srdečním postižením, ti se stadiem III dle klasifikace Mayo Clinic jsou

kontraindikováni k provedení ASCT. Pokud se dodržují výše zmíněná kritéria, TRM významně klesá a v současné době dosahuje maximálně 6–7 % ve většině velkých center. Kromě jedinců se srdečním postižením přibývá i těch s renálním postižením. Akutní renální selhání vyžadující dialyzační léčbu během ASCT mortalitu jedinců také významně zvyšuje.

V komentované studii autoři z Mayo Clinic hodnotili OS nemocných podstupujících ASCT pro AL amyloidózu v závislosti na čase, kdy byla zahájena dialyzační léčba. Medián sledování všech nemocných byl 52 měsíců. Data byla získávána retrospektivně z databáze pacientů a z elektronické dokumentace. Mezi roky 1996–2010 podstoupilo ASCT v tomto zařízení celkem 428 jedinců s bioticky ověřenou AL amyloidózou (z různých orgánů), přičemž 408 jich bylo zařazeno do výsledného hodnocení. Podmínky provádění ASCT (zejména „conditioning“) se během let mírně měnily v závislosti na doporučeních dostupných v té době. Proto nemocní, kteří podstoupili jiný režim přípravy před ASCT (například použití celotělového ozáření 12 Gy), byli z hodnocení vyřazeni (17 nemocných), aby byla zajištěna „homogenita“ souboru. „Conditioning“ byl tedy u všech hodnocených nemocných proveden pouze melfalanem podávaným v dávce 100–200 mg/m² v závislosti na věku a na komorbiditách (redukce u pacientů s CKD). Glomerulární filtrace byla odhadována podle vzorce CKD-EPI; ASCT jako první linie léčby byla použita celkem u 62,7 % jedinců, ostatní byli již „předléceni“ jinou léčbou (většinou vysokodávkovaným dexamethasonem anebo kombinací alkylačního cytostatika a dexamethasonu). Jen 4,7 % jedinců dostalo před ASCT imunomodulační léčbu (thalidomid nebo lenalidomid) a jen 0,7 % léčbu na bázi bortezomibu.

Celkem 72 nemocných ve sledovaném souboru (17,6 %) potřebovalo dialýzu. Podle času, kdy zahájili dialyzační

léčbu s ohledem na provedenou ASCT, byli rozděleni do tří skupin a byli srovnáváni s pacienty, kteří dialýzu během ASCT nepotřebovali (skupina I): nemocní, kteří zahájili dialýzu více než 30 dní před ASCT, byli zařazeni do skupiny II (8 jedinců); nemocní, kteří zahájili dialýzu přibližně za 30 dní po ASCT, byli označeni jako skupina III (36 jedinců), a pacienti, u nichž byla dialýza zahájena za dobu delší než jeden měsíc od provedení ASCT, tvořili skupinu IV (28 jedinců). Mezi skupinami nebyl významný rozdíl ve věku či v pohlaví. Medián OS všech pacientů od provedení ASCT byl 97,9 měsíce; zatímco ve skupině I a II nebylo OS ještě dosaženo, ve skupině III činil OS jen 7,0 měsíců ($p < 0,001$, relativní riziko [RR] 2,57 v porovnání se skupinou I) a ve skupině IV byl 48,5 měsíce ($p = 0,004$, RR 2,02 v porovnání se skupinou I). Podobných výsledků bylo dosaženo i tehdy, když byli vyloučeni nemocní s významným srdečním postižením. Obdobný trend byl zjištěn u skupiny dialyzovaných nemocných i tehdy, pokud se sledoval jejich OS od zahájení dialyzační léčby: u skupiny II nebylo dosaženo, u skupiny III představovala tato hodnota 6,5 měsíce a 14,9 měsíce u skupiny IV ($p = 0,046$). Určité obnovení renální funkce s možností odpojení od dialýzy bylo pozorováno u 11 nemocných (15,3 %), všichni byli ze skupiny III. Sedm dalších nemocných podstoupilo následnou transplantaci ledviny (dva ze skupiny II, tři ze skupiny III a dva ze skupiny IV). Nezávislost na dialýze vý-

znamným způsobem zlepšila přežívání těchto nemocných; celkové přežívání všech nemocných vyžadujících dialýzu (ať již dočasně, či trvale) bylo 48,2 měsíce, zatímco ti, co zůstali na dialýze závislí, přežívali jen 30 měsíců.

Peritransplantační mortalita v celém souboru byla 9,8 %, přičemž nejvyšší TRM byla ve skupině III, a to 44,4 % (6× vyšší mortalita než v druhé nejhorší skupině IV, $p < 0,001$). Nejčastějšími příčinami TRM byly: srdeční selhání (či arytmie), sepsy a krvavé příhody.

V univariantské analýze rizikových faktorů pro OS byla zaznamenána řada parametrů ukazatelů negativně ovlivňujících přežívání nemocných (troponiny, NT-proBNP atd.). V multivariantské analýze rizikových faktorů predikujících potřebu zahájení dialýzy po ASCT anebo TRM vyšly jako signifikantní hypoalbuminémie $< 25 \text{ g/l}$ ($p < 0,001$) a odhadovaná glomerulární filtrace $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$). Pokud je přítomen jen jeden z těchto faktorů, pak je riziko potřeby dialýzy zvýšeno o 10,0 %, resp. o 9,4 % pro případ TRM; pokud jsou přítomny oba rizikové faktory, pak je riziko 43,8 % pro nutnost zahájení dialýzy a 28,1 % pro TRM (obě rizika s hodnotou významnosti $p < 0,001$).

Závěrem tedy autoři konstatovali, že jednoznačně nejvyšší TRM je u nemocných, kteří musejí zahájit dialýzu v období ± 30 dní po ASCT, v porovnání s těmi, kteří již dialyzováni byli před ASCT anebo k ní dospěli později.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Autologní transplantace periferních kmenových buněk se stala nedílnou součástí kauzální terapie nemocných s AL amyloidózou. Poté, co se jasně vymezila pravidla pro indikování nemocných (věk, počet postižených orgánů, bez manifestního srdečního postižení), se peritransplantační mortalita významně snížila a v současné době nepřekračuje ve většině zkušených center 7 %. Po zavedení nových léků do terapeutických režimů AL amyloidózy (bortezomib, thalidomid, lenalidomid) byl v řadě zemí trend ASCT spíše utlumovat, v poslední době se ale zdá, že tato kauzální léčba, která může vést ke kompletnímu vyléčení nemocných, zažívá určitou renesanci. Poté, co se k ASCT neindikují nemocní se srdečním postižením stadia III dle klasifikace Mayo Clinic (N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP $\geq 332 \text{ ng/l}$ a současně troponin T $\geq 0,035 \text{ } \mu\text{g/l}$), zůstávají určitým problémem nemocní, kteří mají renální postižení, a to jak ti s nefrotickým syndromem, tak ti se sníženou glomerulární filtrací. Jejich mortalita v souborech nemocných podstupujících ASCT bývá totiž zvýšená a celková odpověď na léčbu, a také OS, velmi závisí na tom, zda se dosáhne nejenom HR, ale zejména odpovědi renální (Leung, 2007). Pacienti, u kterých se rozvine během ASCT akutní renální selhání, mají až 80% mortalitu bez ohledu na základní diagnózu; nemocní s AL amyloidózou pak mají toto riziko zvýšené ještě osmkrát.

Jak jsou na tom ale nemocní, kteří již před ASCT podstupují pravidelné dialyzační léčení, zatím mnoho dat nevypovídalo, jelikož takovýchto nemocných je velmi málo. Komentovaná studie ukázala, že tito nemocní přežívají stejně jako nemocní, kteří nikdy během ASCT dialýzu nepotřebovali. Dokonce se zjistilo, že z krátkodobého pohledu (týdnů až několika málo měsíců po ASCT) bylo lepší přežívání ve skupině I, ale v horizontu několika let dosahovala nejlepšího OS právě skupina II (tedy nemocní dialyzovaní již před ASCT). Proč tomu tak je, není z dat zcela jasné, spekulovat můžeme o tom, že těmto nemocným byly při vstupu do studie podány nižší dávky melfalanu, a měli tedy menší riziko infekčních komplikací, nebo že díky pravidelnému sledování a vyšetřování na dialýze se případné komplikace odhalily včas a nemocní je lépe zvládli. Případné provedení transplantace ledviny či obnova renální funkce zde roli hrát nemůže, jelikož obojího bylo více ve skupinách III a IV, tedy v těch s nejvyšší mortalitou. To, že dialyzační léčbu bylo možné ukončit jen u nemocných ze skupiny III (11 nemocných, 15,3 %), svědčí pro to, že u nich šlo velmi pravděpodobně o složku akutního poškození ledvin (akutní tubulární nekróza, toxicita ATB či analgetik), a ne o poškození základním onemocněním.

Zajímavé je také to, že nemocní ze skupiny II měli nejvyšší hodnoty natriuretického peptidu NT-proBNP a troponinu T

v porovnání s ostatními skupinami, a přesto měli nejlepší OS. To do značné míry vysvětluje známý fakt, že zvýšení obou markerů u nich nebylo způsobeno větším kardiálním postižením, ale renálním selháním, kdy se oba markery v těle kumulují.

Velmi důležitým momentem zůstává identifikace rizikových faktorů pro OS i TRM, a to hypoalbuminémie $< 25 \text{ g/l}$ a odhadovaná glomerulární filtrace (eGF) $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Pacienti s těmito rizikovými faktory (zejména, pokud mají oba současně) by k ASCT indikováni být neměli a léčba by se měla odložit. Tyto závěry do určité míry korespondují s novým stagingovým systémem renálního postižení a renální prognózy, který vytvořilo pracoviště v italské Pavii (Palladini, 2014). Stádium III renálního postižení zde je klasifikováno jako proteinurie $> 5 \text{ g/den}$ (většinou doprovázená hypoalbuminémií) a eGF $< 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Ukazuje se tedy, že ASCT není vhodnou metodou léčby AL amyloidózy nejen u nemocných s manifestním srdečním postižením, ale ani u nemocných s renálním postižením a s přítomností rizikových faktorů (viz výše). U těchto nemocných by v léčbě měla být dána přednost konvenčním režimům terapie (melfalan + dexamethason) anebo novějším kombinacím (bortezomib + melfalan/cyklofosfamid + dexamethason nebo lenalidomid + dexamethason). Jiná situace je u pacientů, kteří již jsou dialyzováni. Zde se zdá být provedení ASCT (za předpokladu, že nemají manifestní srdeční postižení) vhodnou a vcelku i bezpečnou metodou léčby. Načasování ASCT i s ohledem na provedení případné transplantace ledviny (TxL) je dalším

problematickým bodem. Leung a kol. ve svém sdělení na amyloidovém sympoziu 2010 (Amyloid 2010;17[Suppl1]:168) nicméně ukázal, že hodnota OS pacientů i renálních štěpů se nelišila v závislosti na souslednosti, v jaké byly procedury provedeny (ASCT následovaná TxL nebo TxL předcházející po ASCT a nebo TxL následující po kompletní HR navozené nemyeloablativní terapií). Medián přežívání štěpů byl 7,4 roku a přežívání štěpů i jedinců po třech letech od TxL bylo ve všech skupinách obdobné (kolem 79 %).

LITERATURA

1. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine (comment). *N Engl J Med* 1997;334:1202–1207.
2. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85–93.
3. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118:4346–4352.
4. Leung N, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Severity of baseline proteinuria predicts renal response in immunoglobulin light chain-associated amyloidosis after autologous stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:440–444.
5. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325–2332.

Má význam léčba asymptomatické infekce močových cest po transplantaci ledviny?

Origüen J, et al.

Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. Am J Transplant 2016;16:2943–2953.

Infekce močových cest (IMC) jsou nejčastější infekční komplikací po transplantaci ledviny. Asymptomatická bakteriurie se vyskytuje často (až u 50 % nemocných) během prvního roku po transplantaci ledviny. V klinické praxi se má za to, že detekce a léčba asymptomatické bakteriurie má význam u gravidních a rovněž u nemocných podstupujících urologickou intervenci. Studie u diabetiků, u starších žen nebo u nemocných s katétry neprokázaly žádné výhody léčby asymptomatické bakteriurie a recentní práce u těhotných rovněž relativizují předchozí doporučení.

Podobné kontroverzní názory jsou zaznamenávány také u nemocných po transplantaci ledviny, kde zbytečná léčba asymptomatické bakteriurie může vést ke zbytečnému nadužívání antibiotik a ke vzniku zvýšené bakteriální rezistence, klostridiové infekce a k vyšším ekonomickým nákladům.

Poslední doporučení Americké infektologické společnosti uzavírají, že není možné učinit žádná relevantní doporučení pro léčbu asymptomatické bakteriurie po transplantaci ledviny, protože nejsou k dispozici žádné relevantní studie. Klinické zkušenosti ale svědčí pro to, že opakované asymptomatické bakteriurie mají za následek symptomatickou infekci močových cest u transplantovaných pacientů. Zůstává tedy nejasné, zdali léčba asymptomatické močové infekce po transplantaci má nějaký význam.

Proto byla uskutečněna randomizovaná klinická studie s detekcí a s léčbou asymptomatické bakteriurie po transplantaci s cílem snížit výskyt symptomatické IMC a ověřit, zdali tento postup snižuje výskyt komplikací po transplantaci ledviny.

Jednalo se o otevřenou randomizovanou studii uskutečněnou v letech 2011–2013 v Madridu. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří vyvinuli alespoň jednu epizodu asymptomatické bakteriurie po dvou měsících po transplantaci ledviny. Pacienti, kteří měli zaveden JJ stent v neoureteru nebo ještě měli močovou cévku, nebyli do studie zařazeni, stejně tak jako ti, co již epizodu asymptomatické bakte-

riurie po dvou měsících prodělali a byli léčeni antibiotiky. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě asymptomatické bakteriurie podle citlivosti nebo do kontrolní skupiny. Nemocní byli sledováni na ambulanci centra podle nám známého schématu. První epizoda asymptomatické bakteriurie byla léčena 3–7 dní a první relaps pak 14 dní. Další relaps znamenal urologické vyšetření k vyloučení obstrukce a antibiotika byla podávána po dobu šesti týdnů. V kontrolní skupině byli nemocní sledováni a vyšetřováni stejně, ale nebyla jim podávána antibiotika. Všichni byli léčeni trimethoprimem/sulfamethoxazolem podávaným jako profylaxe pneumocystové infekce po dobu prvních devíti měsíců. Nemocní byli sledováni po 24 měsíců. Primárním cílem studie byla kumulativní incidence první epizody akutní pyelonefritidy do konce 24měsíčního sledování. Sekundárními cíli byly renální funkce štěpu ve 12. a 24. měsíci, mortalita a kumulativní incidence infekce dolních močových cest, akutní rejekce štěpu, klostridiová infekce, infekce rezistentními kmeny a ztráta štěpu.

Celkem mohlo být do studie zařazeno 392 nemocných, alespoň jedna epizoda asymptomatické bakteriurie po druhém měsíci byla zaznamenána u 154 nemocných (39,3 %). Nakonec bylo randomizováno 112 nemocných, 53 z nich do léčené skupiny a 59 nemocných do kontrolního ramene. Protokol studie striktně dodrželo 26 z 53 nemocných v intervenované skupině a 50 z 59 nemocných v kontrolní skupině; 112 nemocných vyvinulo celkem 439 epizod asymptomatické bakteriurie a nebyl zaznamenán rozdíl v jejich počtu mezi skupinami. Nejčastějším patogenem byla *Escherichia coli* (43,3 % epizod), *Klebsiella pneumoniae* (17,9 %), *Enterococcus faecalis* (11,4 %) a *Pseudomonas aeruginosa* (7,3 %).

Z 296 neléčených epizod asymptomatické bakteriurie přetrvával bakteriologický nález ve 175 případech. Pokud byla léčba podávána, tento močový nález vymizel častěji (35 % vs. 59 %). Pravděpodobnost vymizení močového

nálezu byla nižší v případě infekcí *K. pneumoniae*, a to jak u intervenované, tak u kontrolní skupiny. Kumulativní incidence akutní pyelonefritidy byla 8 % a infekce dolních močových cest 15,2 %. Ze 439 epizod asymptomatické bakteriurie (v obou skupinách) došlo ke klinicky významné IMC způsobené stejným patogenem pouze v 16 (3,6 %) případech; 6 z těchto nemocných pak vyvinulo akutní pyelonefritidu za 8,5 dne po detekci asymptomatické bakteriurie. Z těchto 16 případů bylo léčeno 5 nemocných pro asymptomatickou bakteriurii a 11 nemocných léčeno nebylo, 3 epizody akutní pyelonefritidy a 12 epizod IMC se vyskytlo bez předchozí přítomnosti asymptomatické bakteriurie způsobené stejným mikroorganismem.

Ve studii nebyly pozorovány žádné rozdíly ve výskytu akutní pyelonefritidy v obou skupinách (7,5 % vs. 8,4 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Infekce močových cest (asymptomatická bakteriurie, cystitida a pyelonefritida) představují nejčastější formy bakteriálních infekcí u nemocných po transplantaci ledviny. Tyto infekce jsou nepochybně spojeny s expozicí mnoha patogenům bezprostředně po transplantaci ledviny a rovněž s imunosupresivní léčbou. I když jsou infekce močových cest v časném potransplantačním období považovány svou povahou za benigní onemocnění, v pozdním období jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí. Ukázalo se také, že akutní pyelonefritida je nezávislým rizikovým faktorem poklesu funkce štěpu.¹ Akutní pyelonefritida představuje suverénně nejčastější příčinu hospitalizací nemocných po transplantaci ledviny. Patogeny, které ji způsobují, se liší centrem od centra, ale problémem je jejich rezistence. Léčba komplikovaných infekcí močových cest a pyelonefritid vyvolaných rezistentními kmeny bakterií rodu Klebsiella, Enterococcus, E. coli a Pseudomonas představuje pro poskytovatele zdravotní péče významné ekonomické náklady, a navíc je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí nemocných po transplantaci ledviny.²

Zdalo by se proto logické asymptomatické infekce močových cest léčit, ale neexistují žádná data, která by tento postup ospravedlňovala. Je rovněž žádoucí vědět, zdali v klinické praxi často pozorované epizody asymptomatické bakteriurie mají nějaký prognostický význam. V komentované studii byl výskyt akutní pyelonefritidy zaznamenán jenom u minima pacientů s předchozí asymptomatickou bakteriurií stejným kmenem. Třetina případů pyelonefritidy dokonce nepředcházela asymptomatickou bakteriurií. Studie také ukázala, že vymizení asymptomatické bakteriurie po antibiotické léčbě není až tak

Nebyly pozorovány ani žádné rozdíly v sekundárních cílech studie. Asociace mezi pyelonefritidou a rejekcí byla pozorována jenom u 4 nemocných; 7 z 50 nemocných v kontrolní skupině nemělo nikdy IMC během sledování.

Kumulativní incidence výskytu klostridiové infekce byla 5,7 % v intervenované skupině a 8,5 % v kontrolní skupině. V jednom případě léčby asymptomatické bakteriurie přípravkem ertapenem se vyvinula klostridiová enterokolitida; u 38,4 % nemocných byla během sledování zachycena přítomnost multirezistentní bakterie v moči, rozdíly ve skupinách ale nebyly zaznamenány.

Tato studie ukázala, že léčba asymptomatické bakteriurie u nemocných, u nichž za více než dva měsíce po transplantaci ledviny nebyl zjištěn cizorodý materiál v močových cestách, nepřináší žádné zjevné výhody.

odlišné od spontánního vymizení (51 % vs. 32 %). Compliance s léčebným protokolem byla ve studii nízká a to odráží složitost uspořádání studie a také běžnou klinickou praxi, kdy řada benigních obtíží nemocných je vydávána za IMC.

Tato ale jinak pečlivě a rigorózně provedená randomizovaná studie ukázala, že léčba asymptomatické bakteriurie nemá valnou cenu. Důvodů pro toto zjištění je asi více. Nemocní jsou léčeni imunosupresí, která se na častějším výskytu infekcí zjevně podílí. Hlavním důvodem je ale asi samotná transplantace – operace na močových cestách, urologické anatomické abnormality a poruchy struktury a vyprazdňování močového měchýře. Zdá se, že urologické abnormality přítomné před transplantací jsou hlavním rizikovým faktorem pro potransplantační komplikace včetně infekcí močových cest a pyelonefritid štěpu. Dalším rizikem je kvalita dárcovské ledviny, především kvalita močovodu, která je do určité míry řešena insercí JJ stentu, což opět představuje signifikantní riziko osídlení patogenními mikroorganismy. Zdá se tak, že komplikované infekce močových cest zůstanou i nadále hlavní příčinou časně morbidit a hospitalizací po transplantaci ledviny, protože preemptivní antibiotická léčba nepřináší žádné výhody.

LITERATURA

1. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7:899–907.
2. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:353–362.

Rhabdomyolýza jako příčina akutního renálního selhání

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc., MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Rhabdomyolýzou rozumíme rychlý rozpad vláken kosterního svalstva vedoucí k uvolnění velkého množství myoglobinu a jeho pronikání do moči s následným rizikem akutního renálního selhání. Příčinou může být trauma, velká fyzická zátěž, porucha vědomí s dlouhodobě neměnou polohou, déletrvající křeče, některé léky či infekce aj. Jedná se o většinou reverzibilní příčinu akutního renálního selhání, která ale může postihnout i mladé zdravé jedince. My zde prezentujeme tři kasuistiky, s nimiž jsme se setkali v posledním roce.

Dvačtyřicetiletý muž, dosud zdravý, povoláním hasič, byl přijat na naši kliniku překladem z interního oddělení v místě bydliště. Kromě občasného užívání nimesulidu pro bolesti Achillovy šlachy neužíval žádné léky ani drogy. Šest dní před přijetím absolvoval fyzicky vysoce náročný běh do schodů, po němž uvádí kolaps s nutností aplikace infuze s rychlým účinkem a s úpravou stavu. Dva dny po závodě se ale objevila nevolnost, průjem, únava, pro trvající obtíže byl následně přijat k hospitalizaci. Při přijetí byla zjištěna sérová koncentrace urey (S-urey) 33 mmol/l, kreatininu (S-krea) 1 420 μ mol/l, oligoanurie, koncentrace hemoglobinu 120 g/l, hodnota S-myoglobinu vstupně 236 μ g/l, asparátaminotransferáza (AST) byla v normě, kreatinkináza (CK) s hodnotou 1,9 μ kat/l v normě. Doplněna byla ultrasonografie ledvin s normálním nálezem, s normální velikostí ledvin. Přes parenterální hydrataci trvala oligurie, při překladu k nám dosahovala hodnota S-krea již 1 742 μ mol/l, hodnota draslíku (K) 6,3, proto byla indikována akutní hemodialýza, která byla provedena celkem sedmkrát. Dále bylo pokračováno v hydrataci, podpoře diurézy kličkovým diuretikem, empiricky jsme zahájili terapii kortikosteroidy (i.v. pulsy SoluMedrolu s následným převodem na p.o. formu). Pro jen pozvolný nárůst diurézy a kvůli nejisté diagnóze byla pátý den po překladu indikována renální biopsie s nálezem morfologie akutní tubulární nekrózy se susp. myoglobinovými válcí a ojediněle s oxalátovými krystaly. Hodnocení stavu bylo přes téměř normální koncentraci myoglobinu v séru uzavřeno jako rhabdomyolýza po velké fyzické zátěži a dehydrataci, po 10 dnech dochází k rozvoji polyurické fáze renálního selhání, kortikoterapie

rychle detrahována, 25. den pacient propuštěn s hodnotou S-krea 135 μ mol/l, při kontrole po roce byla hodnota S-krea 96 μ mol/l a klinický stav pacienta velmi dobrý.

Čtyřicetiletý pacient s negativní osobní anamnézou byl na naši kliniku odeslán k hospitalizaci pro akutní renální selhání. V týdnu před přijetím měl vysoké pracovní zatížení, opakované noční služby ve skladu, poté tři dny před přijetím hrál fotbalový zápas. Již během zápasu pociťoval slabost v dolních končetinách, následující den se objevila silná píchavá bolest v lumbosakrální oblasti páteře, zvracení, zimnice a zvýšená teplota 37,2 °C. Následně byl pacient vyšetřen v místě bydliště, kde byly zjištěny následující hodnoty: S-urea 8,7 mmol/l, S-krea 315 μ mol/l s malým smíšeným močovým nálezem, při přijetí k nám nastala další progresse hodnoty S-krea na 525 μ mol/l, CK 31,77 μ kat/l, myoglobin 283 μ g/l, diuréza zachována. Na našem pracovišti bylo pokračováno v parenterální hydrataci, podán byl rovněž bikarbonát, postupně dochází k pozvolné reparaci renálních funkcí, 5. den byl pacient dimitován s hodnotou S-krea 259 μ mol/l, kontrola po měsíci prokazuje normální renální funkci, S-krea 85 μ mol/l, pacient byl klinicky bez obtíží.

Poslední zmíněnou pacientkou byla osmadvacetiletá žena, která po několik dní trvající konzumaci většího množství alkoholu užila pro nespavost 8 tablet melperonu (Buronil 25 mg). Následující den ráno se probudila s bolestí a s otokem pravé dolní končetiny, nebyla schopna vstát, přivolala Rychlou zdravotnickou pomoc. Při přijetí do nemocnice byla pacientka hospitalizována na resuscitačním oddělení, byl zjištěn kompartmentový syndrom, provedena fasciotomie. Vstupně byla pacientka anurická s následujícími hodnotami: AST 31 μ kat/l, S-krea 251 μ mol/l, CK 1 861 μ kat/l, myoglobin > 40 000 μ g/l, na resuscitačním oddělení byla 2x provedena extendovaná denní dialýza, následně byla pacientka přeložena na naši kliniku. U nás byla zpočátku nutná i nadále dialyzační terapie, postupně ale dochází

k rozvoji diurézy až k polyurické fázi renálního selhání a dále k úpravě renálních ukazatelů k normě. Po dobu hospitalizace byla ošetřována dolní končetina, kde došlo k pozvolné regresi otoku a k mírné úpravě hybnosti,

24. den hospitalizace byla pacientka dimitována s normální hodnotou S-krea a s plánem řešení nálezu na dolních končetinách cestou plastické chirurgie.

KOMENTÁŘ

Rhabdomyolýza je stav, při kterém dochází k rozpadu vláken příčně pruhovaného svalstva. Poprvé byla popsána začátkem 20. století jako součást crush syndromu. Příčinou může být, jak již uvedeno v komentované práci, poškození svalu – při crush syndromu, zhmoždění svalu, velká fyzická zatížení svalu (posilování, chůze s kopce, posilování v tělocvičně – dřepy, kliky apod.), dlouhodobá imobilizace, toxické vlivy jako alkohol v kombinaci s některými drogami (kokain, extáze), léky (statiny, fibráty, byla popsána i rhabdomyolýza po gabapentinu u pacienta se selháním ledvin (Choi, 2016), infekce. Další možnou příčinou mohou být vrozené enzymatické poruchy (porucha β -oxidace mastných kyselin – myopatie z deficitu CPT I a CPT II, porucha glykolýzy, deficit fosfofruktokinázy a další), kdy dochází k rhabdomyolýze i při menší fyzické zátěži. Rhabdomyolýza je v 7–10 % příčinou akutního selhání ledvin. Přítomnost akutního selhání ledvin zvyšuje mortalitu u pacientů s rhabdomyolýzou o 59 % oproti pacientům, u kterých se akutní renální selhání nerozvine (22 %) (Kroužek, 2003).

Při rhabdomyolýze dochází k poškození myocytu, zvyšuje se intracelulárně koncentrace kalcia, snižuje se koncentrace adenosintrifosfátu (ATP), který je nezbytným zdrojem energie pro Na-K pumpu a pro intracelulární Na-Ca pumpu. Dochází k aktivaci proteáz, k uvolnění volných kyslíkových radikálů a k poškození a následné nekróze myocytu. Do extracelulární tekutiny se uvolňuje kalium, fosfor, myoglobin, CK. Koncentrace myoglobinu se zvyšuje rychleji než koncentrace CK, která se zvyšuje za 2–12 hodin a maximální hodnoty dosáhne za 24–72 hodin. Myoglobin představuje hlavní toxickou noxu, jež velmi dobře proniká do moči. Chemicky myoglobin reaguje peroxidázovou reakcí jako krev, v sedimentu chybějí erytrocyty, a naopak jsou zde přítomny pigmentové válce (Jabor, 2008). Přesun vody do nekrotických svalů pak vede k hypovolémii a následně k hypoperfuzi ledvin a dalších orgánů. Otok svalu může vést ke kompartmentovému syndromu s rizikem útlaku nervově-cévního svazku. Při podezření na kompartmentový syndrom je zapotřebí provést dekompresi svalu protětin fascie a tak zabránit poškození nervových vláken a další ischemizaci tkáně (Bosch, 2009).

Příčina akutního selhání ledvin při rhabdomyolýze je multifaktoriální. Podílí se na ní hypoperfuze ledvin s následnou intrarenální vazokonstrikcí, obstrukce tubulů odlitkovými válci a přímé toxické působení myoglobinu na výstelku renálních tubulů (Vanholder, 2000).

Postižení ledvin a riziko selhání ledvin závisí na tíži svalového postižení. O velikosti svalového poškození nás informuje sérová koncentrace CK. Při vysoké koncentraci CK (vyšší než

250–330 μ kat/l) v séru se zvyšuje pravděpodobnost renálního selhání. K akutní renální insuficienci může dojít i při nižších hodnotách CK při spolupůsobení dalších faktorů, jako je dehydratace, sepsa nebo kombinace dvou vyvolávajících příčin (velká fyzická zátěž v kombinaci s alkoholem) (Chvojka, 2010; Beetham, 2000). Obecně se doporučuje sledovat kinetiku CK, jiní autoři doporučují sledovat hodnoty myoglobinu, který je hlavní toxickou noxou, ale má menší specifitu. Onemocnění se projevuje bolestí svalů, otokem svalů, teplotou, nechutenstvím, moč má tmavě červenou barvu, může dojít k oligurii až k anurii a následně k retenci tekutin.

V komentované práci jsou prezentovány tři kasuistiky pacientů s rhabdomyolýzou, které vedly k akutní renální insuficienci a k dalším komplikacím. Vyvolávající příčiny byly různé i průběh onemocnění se lišil podle tíže postižení svalové tkáně.

V první kasuistice došlo k poškození svalů nepřiměřenou fyzickou zátěží u člověka trénovaného, přítomnost genetického onemocnění nebyla potvrzena. Na svalovém postižení se pravděpodobně podílela kromě extrémní fyzické zátěže i dehydratace a přehřátí organismu. V době přijetí do nemocnice již pacient trpěl selháním ledvin s anurií a byl převodněný. V této době byly hodnoty myoglobinu a CK již v normě. Pacient byl přijat na kliniku až 6 dní po infarktu, je možné, že v tomto období se hodnoty myoglobinu a CK normalizovaly. Ve druhém případě se jednalo o postižení zdravého mladého muže, nepříliš trénovaného, po velké fyzické zátěži. Hodnoty myoglobinu ani kreatininkinázy nebyly vysoké a při včasném zahájení léčby se stav upravil bez potřeby hemodialýzy. Ve třetím případě došlo k poškození svalů pravděpodobně kombinací několika faktorů, jimiž byly alkohol, imobilizace postižené při intoxikaci alkoholem a hypnotiky, dehydratace v kombinaci s nedostatkem energie. Došlo k rozvoji kompartmentového syndromu, který byl řešen fasciotomií. Akutní renální selhání bylo léčeno opakovanou hemodialýzou. Renální funkce se zcela upravila, ale léčba byla vzhledem k nutné rozsáhlé fasciotomii náročná a dlouhodobá.

Terapie rhabdomyolýzy spočívá v doplnění tekutin. Obvykle se podává fyziologický roztok s roztokem bikarbonátu k navození alkalizace moči. Metabolická acidóza, která se rozvíjí při rhabdomyolýze, usnadňuje precipitaci myoglobinu v tubulech. Někteří autoři doporučují podání mannitolu k rozvoji diurézy, ale jeho podání není jednoznačně doporučeno. Pro užití bikarbonátu a mannitolu nejsou v literatuře jasná data. Nicméně podání bikarbonátu je doporučováno (Brown, 2004). Diuretika nejsou indikována. Hydratace musí být dostatečná, minimálně 200–300 ml/h, tak, aby došlo k obnovení diurézy. Intermittentní dialýza je indikována při akutním selhání ledvin

s oligurií nebo s anurií, při hyperhydrataci a hyperkalémii. Preferuje se high-fluxová hemodialýza nebo postdiluční hemodiafiltrace a u oběhově nestabilních pacientů kontinuální hemofiltrace. Hemodialýza se neužívá preventivně k odstranění myoglobinu, neboť zatím neexistuje studie, která by prokázala výhodu preventivního odstranění myoglobinu mimotělní očišťovací metodou (Chvojka, 2010; Petejová, 2014). Nedoporučuje se podávat léky, které mohou vést k dalšímu tubulointersticiálnímu poškození (jako nesteroidní antiflogistika, cefalosporinová antibiotika) (Scharman, 2013). U většiny pacientů dojde k úplné úpravě renální funkce. Důležitá je prevence rhabdomyolýzy. Fyzickou zátěž je nutné stupňovat průběžně, při fyzické aktivitě je třeba dbát na přísun nealkoholických nápojů a na přísun energie. Nesmějí se kombinovat toxické látky (alkohol, drogy) s fyzickou aktivitou (posilovna). Nesmějí se kombinovat léky, které mohou způsobit rhabdomyolýzu (Janko, 2015). V diferenciální diagnostice akutního selhání ledvin hlavně u mladých, dosud zdravých jedinců je třeba zvažovat rhabdomyolýzu. Mladí jedinci, u kterých dojde k rhabdomyolýze i po menší fyzické námaze, by měli být vyšetřeni na přítomnost vrozené metabolické poruchy.

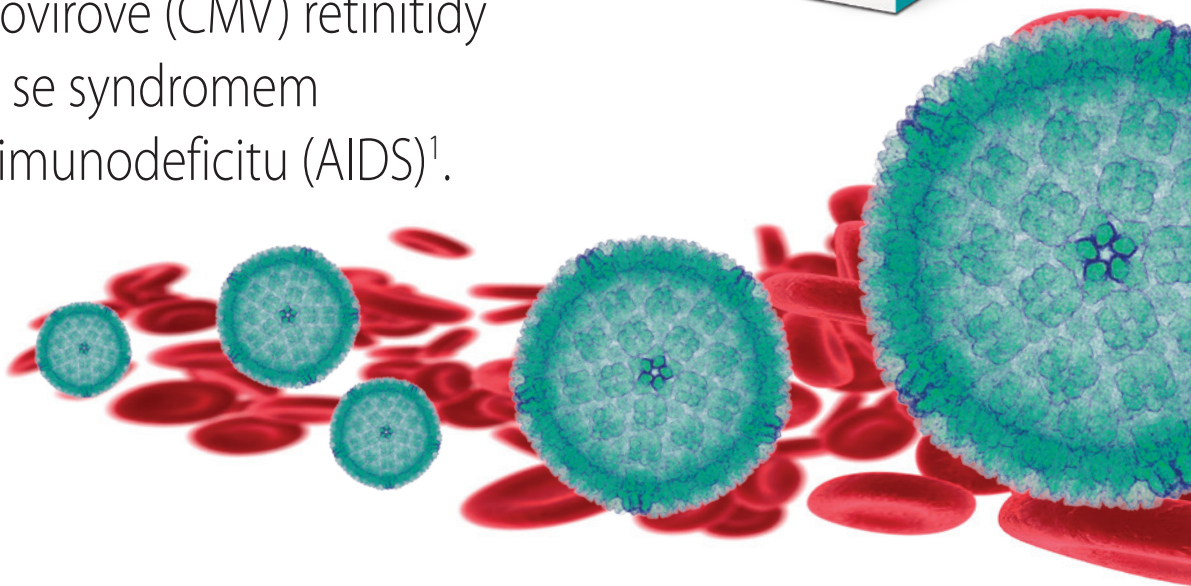
LITERATURA

1. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;5:581–587.
2. Bosch X, Poch E, Grau JML. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
3. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make difference? *J Trauma* 2004;56:1191–1196.
4. Choi MS, Jeon H, Kim HS, et al. A case of gabapentin-induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2016; doi: 10.1111/hdi.12458. [Epub ahead of print].
5. Chvojka R, Raděj J, Kroužecký A, et al. Akutní poškození ledvin u kriticky nemocných – update 2009. *Anest Intenziv Med* 2010;21:146–152.
6. Jabor A. Rhabdomyolýza. In: *Vnitřní prostředí*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2008;339–341.
7. Janko V, Nagyová G, Kovács L. Rhabdomyolýza po nadmernej telesnej námahe vo fitness centre. *Čes-slov Pediat* 2015;70:33–35.
8. Kroužecký A, Matějovič M, Rokyta R Jr, et al. Rhabdomyolýza – mechanismy vzniku, příčiny, důsledky a léčba. *Vnitř Lék* 2003;49:668–672.
9. Petejová N, Martínek A. Rhabdomyolýza intoxikovaných a akutní poškození ledvin. *Vnitř Lék* 2014;60:189–191.
10. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2013;47:30–105.
11. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553–1561.

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety

Vaše volba pro:

- ▶ prevenci CMV onemocnění u CMV-negativních příjemců orgánových transplantátů od CMV pozitivních dárců¹.
- ▶ indukční a udržovací léčbu cytomegalovirové (CMV) retinitidy u pacientů se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS)¹.



Zkrácená informace o přípravku

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety.

Název: Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje valgancicloviri hydrochloridum 496,3 mg, což odpovídá valganciclovirum 450 mg. Přípravek obsahuje laktosou. **Dávkování a způsob podání:** Standardní dávkování u dospělých: **Indukční léčba u CMV retinitidy:** U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancicloviru (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dní, podávaných dle možnosti společně s jídlem. Prodloužení indukční léčby může zvyšovat riziko poškození kostní dřeně. **Udržovací léčba u CMV retinitidy:** Po předcházející indukční léčbě nebo u pacientů se stabilizovanou CMV retinitidou je doporučena perorální udržovací dávka 900 mg valgancicloviru (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená dle možnosti společně s jídlem. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno indukční léčbu zopakovat, je však třeba vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru. **Prevence CMV onemocnění u příjemců transplantovaných solidních orgánů:** U pacientů po transplantaci ledviny se doporučuje dávka 900 mg (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200 dnů po transplantaci. U pacientů-příjemců transplantovaných solidních orgánů (kromě ledviny) se doporučuje dávka 900 mg (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Kdykoli to je možné, mají být tablety podávány s jídlem. Pokyny ke zvláštnímu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin; poruchou funkce jater; u pacientů podstupujících hemodialýzu; u pediatrické populace a u starších pacientů; stejně jako u pacientů s abnormálním krevním obrazem, naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). Pokud se během léčby přípravkem Valganciclovir Teva objeví významné odchylky v počtu krevních buněk, je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušit léčbu. Tablety se nemají pít ani drtit. Vzhledem k tomu, že valganciclovir je považován u lidí za potenciální teratogen a karcinogen, je třeba věnovat velkou pozornost manipulaci s poškozenými tabletami (viz bod 4.4). Zabraňte přímému kontaktu poškozených či rozdrčených tablet s kůží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mýdlem a vodou, důkladně vypláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň čistou vodou, není-li sterilní voda k dispozici. **Kontraindikace:** Přípravek Valganciclovir Teva je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacicloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. Proto je přípravek Valganciclovir Teva kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na aciklovir a valaciclovir. Valganciclovir Teva je kontraindikován v době kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby valganciclovirem je třeba poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancicloviru prokázána mutagenita, teratogenita, aspermatogenita, karcinogenita a potlačení ženské fertility. Valganciclovir proto má být u člověka považován za potenciální teratogen a karcinogen, který může způsobit vrozené defekty a maligní onemocnění. Z dlouhodobého hlediska je používání valgancicloviru spojeno s možným rizikem karcinogenity a reprodukční toxicity. U pacientů léčených valganciclovirem (a ganciclovirem) byla pozorována těžká leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, útlum kostní dřeně a aplastická anémie. Léčba proto nemá být zahájována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/μl nebo počet trombocytů nižší než 25 000/μl, nebo pokud je hladina hemoglobinu nižší než 8 g/dl. Během léčby se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů. Další zvláštní upozornění pro použití přípravku Valganciclovir Teva naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Interakce:** Imipenem/cilastatin: Tato léčiva se nemají podávat současně s přípravkem Valganciclovir Teva, pokud přinos léčby nepřeváží možná rizika. Probenecid: Pacienti, kteří užívají současně probenecid a přípravek Valganciclovir Teva mají být pečlivě sledováni pro možné toxické účinky gancicloviru. Další informace o účincích gancicloviru na jiné léčivé přípravky naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Nejsou k dispozici žádné informace o podávání valgancicloviru těhotným ženám. Valganciclovir Teva nemá být podáván v těhotenství, pokud možno pozitivní efekt léčby matky nepřeváží možná rizika teratogenního poškození dítěte. Kojení musí být při užívání přípravku Valganciclovir Teva ukončeno. Fertilita: Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používat v průběhu léčby účinnou antikoncepci. Mužům musí být doporučeno používat bariérové antikoncepce v průběhu léčby přípravkem Valganciclovir Teva a ještě nejméně 90 dní po jejím ukončení, pokud není jisté, že partnerka nemůže otěhotnět. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po podání valgancicloviru u dospělých jsou neutropenie, anémie a průjem. Těžká neutropenie (absolutní počet neutrofilů nižší než 500/μl) se vyskytuje častěji u pacientů s CMV retinitidou léčených valganciclovirem než u příjemců transplantovaného orgánu léčených valganciclovirem. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žadatelé zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, jsou vhodnými metodami snížení plazmatických koncentrací léku hemodialýza a hydratace. Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, které se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciclovir. Hlášení o předávkování intravenózním ganciclovirem byla získána v klinických studiích a během post-marketingového sledování. U většiny pacientů došlo k výskytu jednoho či více nežádoucích účinků. Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti:** Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, a proto je možno účinky pozorované u gancicloviru vztáhnout i na používání valgancicloviru. Toxicita valgancicloviru v předklinických studiích bezpečnosti byla stejná jako u gancicloviru a byla způsobena expozicí gancicloviru v hladinách obdobných či nižších než jaké jsou dosahovány při indukčních dávkách u lidí. Mezi ireverzibilní toxické účinky patří toxicita vůči gonádám (ztráta testikulárních buněk) a nefrotoxicita (uremie, buněčná degenerace), mezi reverzibilní patří myelotoxicita (anémie, neutropenie, lymfocytopenie) a gastrointestinální toxicita (nekróza slizničních buněk). Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Velikost balení:** Velikost balení: 10, 30 a 60 tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.; Radlická 1c, 150 00 Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 42/173/14-C. Datum první registrace: 11. 6. 2014. Datum revize textu: 1. 9. 2015. **Před předepsáním léku se seznámte se Souhrnnou údajou o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Valganciclovir Teva 450 mg, 1. 9. 2015