

# postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XIV | prosinec 2016

## ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

### PŘEDSEDA

Prof. MUDr. Ondřej Víklický, 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

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

### 3 Dlouhodobá rizika darování ledviny

*Prof. MUDr. Ondřej Víklický, CSc.*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

### 6 AKIKI versus ELAIN aneb je načasování náhrady funkce ledvin zásadní u kriticky nemocných?

*Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., MUDr. Jiří Chvojka, Ph.D.*

### 9 Je koncentrace uremických toxinů ovlivněna věkem, pokud bereme v úvahu funkci ledvin?

*Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.*

### 12 Porovnání rizika nově vzniklého srdečně-cévního onemocnění u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou

*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*

### 15 Jsou inhibitory protonové pumpy pro ledviny nebezpečné?

*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*

### 18 Mykofenolát mofetil nemá v udržovací léčbě lupusové nefritidy lepší výsledky než azathioprin

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

### 22 Poškození vaskulárních funkcí u chronického renálního onemocnění přispívá k intoleranci fyzické zátěže

*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*

### 24 Chaperon migalastat versus enzymová terapie u Fabryho choroby – 18měsíční studie ATTRACT

*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*

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

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



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



Redakce: MUDr. Marta Šimůnková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil

ISSN: 1214-178X

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

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.

# | Dlouhodobá rizika darování ledviny

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Transplantace ledviny od žijícího dárce je spojena s delším přežitím štěpů a příjemců v porovnání s transplantací od zemřelého dárce. Donedávna publikované práce ukazovaly, že riziko selhání ledvin anebo smrti je u žijících dárců nižší než v běžné populaci. Potíž ale spočívá v tom, že dárce ledvin představují velmi selektovanou zdravou populaci, která pochopitelně bude trpět méně komplikacemi než běžná populace a bude žít déle. Recentně dvě studie z Norska a ze Spojených států amerických porovnály přežití a komplikace dárců ledvin s kontrolní zdravou skupinou.<sup>1,2</sup> Výsledky těchto studií přinesly několik otázek spojených s bezpečností živého dárcovství ledvin. Pracovní skupina ERA/EDTA pro transplantace DESCARTES připravila přehledový článek o rizicích dárcovství ledvin vyjadřující názor výboru pracovní skupiny, jehož podstatnou část naleznete zde upravenou pro potřeby Postgraduální nefrologie.*

Tradiční polemikou s živým dárcovstvím ledvin je hyperfiltrační teorie, která je však u lidí zpochybněna, protože hyperfiltrace nevede ke vzniku intraglomerulární hypertenze. Další obtížné dokazatelnou námitkou je obava, zdali nevzniká přetížení solitární ledviny a zdali je toto přetížení spojeno s mnoha možnými budoucími metabolickými abnormalitami. Každý transplantační tým si opakovaně klade otázku, zdali je individuální riziko spojené s dárcovstvím od žijících jedinců akceptovatelné a zdali ospravedlňuje toto dárcovství. Zatímco v případě přítomnosti známých a definovaných rizik je rozhodnutí snadnější, v případě jejich absence je naše rozhodnutí omezeno na předpoklad, že darování je bezpečné, protože známá rizika v momentě rozhodnutí neexistují. Rovněž se málo mluví o výhodách dárcovství. Výhody jsou zjevně psychologické, ale snadno pochopitelné u rodičů nebo partnerů rozhodnutých darovat svému milovanému to nejcennější, co mají, tedy kus vlastního zdraví.

## Retrospektivní studie a riziko vzniku selhání ledvin u dárců

Pro studium rizik dárcovství ledviny je zásadní vytvoření takové kontrolní skupiny, která má stejné genetické pozadí jako skupina dárců. Ideálním případem je pak studie s jednovaječnými dvojčaty, která by buď ledvinu darovala, anebo nikoli. Takové studie provedeny byly a ukázaly, že neexistují rozdíly v hodnotách albuminurie a krevního tlaku během sledování deset a dvacet let po nefrektomii. Kreatininová clearance byla jenom o 10–20 % nižší u dárců. Samozřejmým problémem této studie byl však omezený počet dárců mezi dvojčaty.<sup>3</sup> Jedinou alternativou ke studii s dvojčaty, která mají stejná rizika v době darování ledviny, jsou rozsáhlé populační studie, v nichž lze identifikovat takovou kontrolní skupinu, která nese stejná rizika jako dárce. Je třeba zdůraznit, že se musí jednat o velmi zdravou kontrolní populaci.

Pokud se podaří takovou kontrolní populaci identifikovat, je možno rozdíly mezi skupinami přičíst právě a jenom následkům darování ledviny. V **tab. 1** je uveden popis takových dvou studií, jejichž výsledky byly publikovány v roce 2014. Celkový odhad vzniku chronického selhání ledvin v obou studiích byl podobný. Relativní riziko selhání ledvin bylo rovněž podobné, jedenáctkrát vyšší v norské studii a osmkrát vyšší v americké studii. Studie jednoznačně ukazují, že riziko selhání ledvin u dárců je zvýšené, i když absolutní riziko je velmi nízké. Absolutně šlo například v americké studii o jeden případ selhání ledvin na 300 dárců ledvin. Je třeba rovněž poznamenat, že celoživotní riziko selhání ledvin v kontrolní populaci bylo velmi malé, což reflektuje její dobrý zdravotní stav. Obě zmíněné studie nemohly přizpůsobit složení souboru rodinné anamnéze selhání ledvin, geografickému původu dárců a kontrol a rovněž také době, kdy byly shromážděny údaje. To může být docela důležitým zdrojem chyby především v norské studii, kde dárce byli v 80 % blízkými pokrevními příbuznými pacientů, a tudíž nešlo vyloučit přítomnost dědičné vlohy vedoucí k selhání ledvin. Navíc příčinou selhání ledvin byla mnohem častěji imunologicky mediovaná onemocnění předpokládající genetickou vazbu než progresivní úbytek renální funkce spojený s nefrosklerózou.

Nehledě na možné chyby v uspořádání studií, jejich závěrem je, že darování ledviny je spojeno se zvýšením rizika vzniku selhání ledvin. Zatímco vliv sníženého množství masy funkčních nefronů stěží může vysvětlit toto pozorování, snížená renální funkční rezerva po nefrektomii může uspišit progresi nově vzniklého chronického onemocnění ledvin. Kromě toho, že některá raritní onemocnění, jako jsou nádory nebo trauma ledvin, lze jen sotva předpovědět, je nutné zohlednit všechna možná nezbytná dlouhodobá rizika před rozhodnutím o darování. Dárce v riziku jsou jistě ti s hypertenzí, s obezitou, ve starším věku nebo s hraniční

TAB. 1 Retrospektivní porovnání dlouhodobých rizik vzniku selhání ledvin po darování ledviny

	Mjøen (2014), Norsko	Muzaale (2014), USA
Dárci (n)	1 901	96 217
Vybrané kontroly (zdroj kontrolního souboru)	32 621 (HUNT)	9 364 (NHANES III) resampled to match 1 : 1
Časové období (D/K)	1963–2007/1984–1987	1994–2001/1988–1994
Sledování v letech (max.) u dárců a kontrol	15 (44)/25 (26)	8 (15)/15 (15)
Charakteristika dárců/kontrol	Nemarginální dárci/zdravá populace	Neselektovaní dárci/zdravá populace
Geografický překryv dárců a kontrol	Ne	Ano
Proměnné pro přizpůsobení souborů	Věk, pohlaví, TK, kouření	Věk, pohlaví, rasa, TK, BMI, kouření
Vztah dárců k příjemcům	80 % příbuzní 1. stupně	67 % příbuzní
Přizpůsobení na rodinnou anamnézu ESRD	Ne	Ne
Výskyt ESRD (N) u dárců a kontrol	0,47 % (9)/0,06 % (22)	0,10 % (99)/0,04 % (36)
Relativní riziko ESRD	11,4	8,0

BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti; D – dárci; ESRD – konečné stadium renálních onemocnění; K – kontroly; n – počet; NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey; TK – krevní tlak

glomerulární filtraci v době darování ledviny. Zvýšené riziko může být však přítomno i u dárců se zcela normálními parametry v době darování, a to dokonce také především u mladých dárců. U nich je prakticky nemožné předpovědět jejich dlouhodobá rizika, pokud je jejich věk velmi nízký. Zvláštní pozornost bychom měli věnovat velmi mladým dárcům, kteří chtějí darovat ledvinu svému příbuznému v první linii. U nich lze totiž předpokládat genetickou podobnost, včetně genetických rizik spojených se vznikem progresivní nefropatie. O tom by měli být mladí dárci informováni bez ohledu na negativní výsledky provedených vyšetření. Na druhou stranu, dárci by měli vědět, že rizika je možno snížit při dodržování správné životosprávy, lékařským sledováním funkce ledvin, hypertenze a albuminurie a agresivní léčbou nově se objevivších rizikových faktorů, především hypertenze a albuminurie, pomocí blokátorů systému renin-angiotensin-aldosteron.

### Predikce dlouhodobého rizika selhání ledvin

Recentní retrospektivní studie,<sup>4</sup> která shromáždila informace o pěti milionech subjektů ze Spojených států amerických, analyzovala rizika vzniku selhání ledvin v populaci. Autoři studie vytvořili matematický model, který stanovuje celoživotní a patnáctileté riziko selhání ledvin v populaci. Model je založen na demografických a klinických charakteristikách, které obsahují věk, pohlaví, rasu, odhad glomerulární filtrace (eGFR), systolický TK, antihypertenzní medikaci, BMI, diabetes, močový poměr albuminu ke kreatininu a anamnézu kuřáckého návyku. Kalkulátor rizika je volně dostupný na webu ([www.transplantmodels.com/esdrisk](http://www.transplantmodels.com/esdrisk)). Tento kalkulátor vypočítá riziko před darováním, nikoliv po darování. Každopádně vypočtené riziko u dárců s přítomnými odchylkami (hraniční eGFR, obezita, albuminurie) může být velmi nápomocné transplantacnímu týmu i potenciálnímu dárci

při rozhodování o možnosti darování ledviny. Je samozřejmě, že každé centrum si může stanovit svoji vlastní hranici akceptovatelného rizika. Například podle tohoto kalkulátoru má čtyřicetiletá běloška s léčenou hypertenzí a se systolickým tlakem 130 mm Hg a s eGFR 80 ml/min celoživotní riziko selhání ledvin 0,73 % a patnáctileté riziko 0,10 %. Je třeba zdůraznit, že toto riziko je stanoveno ještě před darováním a v současnosti neexistují dostupná data potřebná k tomu, aby bylo spočítáno riziko po darování ledviny. Je ale pravděpodobné, že riziko vzniku selhání ledvin po nefrektomii se zvýší třikrát až pětkrát nebo o 0,30 %. V uvedeném příkladu by tak patnáctileté riziko vzniku selhání ledvin bylo 0,40 %. To je stále ještě zřejmě akceptovatelné riziko pro většinou transplantačních týmů. Vedle absence výpočtu rizika po darování ledviny má kalkulátor další nedostatky. Především výpočet celoživotního rizika je založen na simulaci s nejdelší dobou sledování 16 let. Proto je docela nejisté předpovědět riziko u velmi mladých dárců, u kterých je předpokládaná doba života delší než 30 let. Recentně Ibrahim a spol.<sup>5</sup> uveřejnili studii o vývoji renální funkce u 3 956 bělošských dárců ledvin, kteří byli sledováni v průměru 17 let (2–51 let). Autoři použili klinické a demografické údaje před darováním ledviny a vypočítali riziko selhání ledvin nebo snížení hodnoty eGFR < 0,5 ml/s po nefrektomii. Nejvyšší riziko bylo u starších dárců s vyšším BMI a s vyšším systolickým krevním tlakem. Kalkulátor rizika ovšem nebyl validován. Dalším problémem recentně používaného kalkulátoru je absence vlivu rodinné anamnézy onemocnění ledvin, která zřejmě hraje roli u velmi mladých dárců.

### Predikce rizika selhání ledvin u starších dárců

Odhady rizika vzniku selhání ledvin jsou postaveny na sběru informací během omezené doby. Proto jsou tyto odhady, na rozdíl od velmi mladých dárců, více použitelné u starších

dárců s již omezenou předpokládanou dobou dožití. Současná studie ukázala na progresivní zvýšení rizika rozvoje konečného stadia renálního onemocnění (ESRD) po deseti letech od nefrektomie, kdy selhání ledvin bylo způsobeno hypertenzí anebo diabetem na rozdíl od ESRD vzniklých do deseti let, kdy hlavní příčinou byla glomerulonefritida.<sup>6</sup> Starší dárči, u kterých by se mohlo vyvinout selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie nebo hypertenzní nefropatie, pravděpodobně již mají v době vyšetření před nefrektomií přítomnou vyšší glykémii nalačno, albuminurii, hypertenzi a již sníženou renální funkci. Nicméně jakkoli je u nich zvýšeno riziko vzniku diabetu, stěží u starších dárců zbyde dostatek času k následnému vzniku selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie, protože jejich očekávaná doba dožití je kratší. Na rozdíl od mladých dárců tak mají starší dárči riziko vzniku selhání ledvin podstatně nižší, pokud jsou uplatňovány současné požadavky na zdraví dárců ledvin. To koneckonců vysvětluje dobré výsledky pozorované u starších žijících dárců ledvin. Proto by dárcovství ledviny i ve vyšším věku mělo být podporováno.

### Riziko mortality u dárců ledvin

V Mjønově<sup>1</sup> studii bylo pozorováno zvýšení mortality u dárců ledvin jenom při sledování trvajícím déle než 15 let od nefrektomie. Toto pozorování je obtížné vysvětlit jenom samotnou nefrektomií. Teoreticky existuje více rizikových faktorů, které se mohou podílet na zvýšené dlouhodobé mortalitě dárců ledvin. Mohou být konsekvencí mírně snížené renální funkce dárců. Mezi tyto rizikové faktory patří zvýšený krevní tlak, zvýšená koncentrace parathormonu, homocysteinu a kyseliny močové. Dalšími rizikovými faktory jsou zvýšená koncentrace endotelinu, asymetrického dimethylargininu, ale také zvětšení levé komory srdeční a snížení distenzibility aorty. Jakkoliv některé studie ukazují na zvýšení výskytu těchto rizikových faktorů u dárců ledvin, nejedná se o uzavřenou problematiku a mnoho nejasností stále zůstává. Proto vysvětlení pozorování z výše jmenovaných studií zatím nemáme.

Ve studii Narkuna-Burgesse a spol.<sup>7</sup> bylo porovnáno přežití amerických vojáků po nefrektomii (příčinou byl úraz během 2. světové války, n = 62) s kontrolním souborem bez nefrektomie. Výhodou této studie bylo velmi dlouhé sledování trvajícím 45–65 let po nefrektomii. Nefrektomie neměla žádný vliv na přežití vojáků. Je třeba poznamenat, že v době nefrektomie byli vojáci mladí (25 let), ale neměli v rodinné anamnéze onemocnění ledvin. Studie s kratší dobou sledování neprokázaly rovněž žádný vliv nefrektomie na přežití v porovnání se zdravou, nikoliv obecnou, populací.<sup>8</sup> V kontrastu s těmito studiemi Mjøn a spol. prokázali nárůst mortality o 30 % (relativní riziko 1,3) v dlouhodobém sledování dárců ledvin. Po 20 letech sledování se absolutní riziko úmrtí zvýšilo o 5 %. Jistě je třeba v norské studii vzít do úvahy genetickou příbuznost dárců (80 %) a příjemců. Pokud mají pokrevní příbuzní pacientů vyšší riziko selhání ledvin, mají také vyšší riziko úmrtí. Rovněž je třeba poznamenat, že 40 % dárců v norské studii tvořili

kuřáci, což mohlo pochopitelně nepříznivě ovlivnit riziko jejich úmrtí.

### Vliv nefrektomie na průběh gravidity

Na základě výsledků studií provedených před delší dobou hovoří Doporučené postupy při posuzování dárců a příjemců pro transplantaci ERBP o mírném zvýšení rizika během těhotenství po nefrektomii na úroveň běžné populace, když zdravé dárcyně měly před nefrektomií riziko nižší než běžná populace. Recentně provedená studie tento názor potvrdila.<sup>9</sup> Ve studii se prokázalo, že nefrektomie zvyšuje riziko vzniku gestační hypertenze a preeklampsie. Absolutní riziko gestační hypertenze nebo preeklampsie se po nefrektomii zvýšilo ze 4,8 % na 11,5 %. Riziko bylo signifikantně vyšší u starších (32 let a více) než u mladších gravidních žen. Nefrektomie neměla žádný vliv na další komplikace gravidity, jako je porod císařským řezem, krvácení po porodu, předčasný porod a konečně také úmrtí matek a novorozenců. Potenciální dárcyně ledvin v reprodukčním věku by tak o tomto riziku měly být informovány.

### Závěr

Transplantace ledviny od žijících dárců zůstávají nejlepší metodou léčby nezvratného selhání ledvin. Rizika pro dárce existují, ale jsou malá a do značné míry předpověditelná v době darování. Pracovní skupina ERA/EDTA pro transplantace DESCARTES doporučuje používat pro posuzování dárcovství recentně zavedené kalkulátory rizika. Nicméně především mladí a geneticky příbuzní dárči by měli být informováni o tom, že predikce rizika je pro ně obtížně stanovitelná. Transplantační tým by měl dárce informovat rovněž o tom, že zdravý životní styl a pravidelné sledování a intervenování rizikových faktorů mohou jejich přítomná rizika snížit.<sup>10</sup>

### LITERATURA

1. Mjøn G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
2. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579–586.
3. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986;105:1–8.
4. Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med* 2016;374:411–421.
5. Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, et al. Renal Function Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2885–2893.
6. Anjum S, Muzaale AD, Massie AB, et al. Patterns of End-Stage Renal Disease Caused by Diabetes, Hypertension, and Glomerulonephritis in Live Kidney Donors. *Am J Transplant* 2016; Jun 11. doi: 10.1111/ajt.13917.
7. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, et al. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993;43:1110–1115.
8. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010;303:959–966.
9. Garg AX, McArthur E, Lentine KL, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015;372:1469–1470.
10. Maggiore U, Budde K, Heemann U, et al. for the ERA-EDTA-DESCARTES working group. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant* 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw429 in press.

# AKIKI versus ELAIN aneb je načasování náhrady funkce ledvin zásadní u kriticky nemocných?

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al.

*Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2016;375:122–133.*  
*Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:2190–2199.*

Většina tradičních učebních textů řadí mezi absolutní indikace k zahájení náhrady funkce ledvin u pacientů s akutním selháním ledvin některé krajní situace, jakými jsou hyperkalémie ( $\geq 6,5$  mmol/l), pokročilá azotémie (urea  $\geq 35$  mmol/l), urémie (encefalopatie, perikarditida), těžká acidóza (pH  $< 7,1$ ), plicní otok. Tyto indikace, zejména arbitrárně zvolené hodnoty některých laboratorních ukazatelů, však nejsou univerzálně aplikovatelné v prostředí intenzivní péče, tj. u většiny kriticky nemocných, u kterých zvažujeme použití kontinuální mimotělní náhrady funkce ledvin (continuous renal replacement therapy, [(C)RRT]). V názorech na optimální načasování zahájení (C)RRT však existuje značná nejednotnost.

Stále není doloženo, zda může časnější napojení pacienta a z toho plynoucí rychlejší kontrola metabolické homeostázy, efektivnější kontrola volémie a v teoretické rovině i kontrola zánětlivé odpovědi příznivě ovlivnit léčebný výsledek a prognózu pacientů. Obhájci zdrženlivější taktiky v indikaci k (C)RRT argumentují riziky, která jsou s metodami náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) spojena (kanylace, antikoagulace, ztráty stopových prvků, vitaminů, aminokyselin, ovlivnění koncentrací antibiotik, bioinkompatibilita, cena), a tím, že časným napojením můžeme léčit i pacienty, u kterých by došlo ke spontánní reparaci renálních funkcí, a kteří by tudíž byli mimotělní eliminaci zbytečně vystaveni.

TAB. 1 Hlavní rozdíly mezi studii ELAIN a AKIKI

Charakteristika	ELAIN	AKIKI
Původ studie	Německo	Francie
Počet pracovišť	1	31
Počet pacientů	231	620
Kritérium pro časné zařazení	KDIGO stadium 2	KDIGO stadium 3
Kritérium pro odložené zařazení	KDIGO stadium 3	Specifická kritéria*
Průměrné SOFA skóre	16	11
Primární cíl	90denní mortalita	60denní mortalita
Mortalita v časné skupině	39,3 %	48,5 %
Mortalita v odložené skupině	54,7 %	49,7 %
Úvodní RRT modalita	CVVHDF	55 % IHD, 45 % CRRT

\* Oligurie/anurie více než 72 hodin, urea  $> 40$  mmol/l, K  $> 6$  mmol/l, pH  $< 7,15$ , akutní plicní otok s hypoxémií.

CVVHDF – kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (continuous venovenous hemodiafiltration); CRRT – kontinuální mimotělní náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy); IHD – intermitentní hemodialýza; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; RRT – náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy); SOFA – skórovací systém umožňující hodnocení závažnosti systémové zánětlivé odpovědi organismu na zátěž (Sequential Organ Failure Assessment)

S velkými nadějemi byly proto očekávány výsledky dvou studií – AKIKI a ELAIN.

Francouzská multicentrická studie Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI trial) zahrnovala 620 pacientů s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) stadia 3 podle definice mezinárodní organizace věnující se zlepšování péče o pacienty s onemocněním ledvin (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO). Všichni pacienti zařazení do studie byli na umělé plicní ventilaci (UPV) a/nebo hemodynamicky nestabilní s potřebou užití vazopresoru. U žádného z nich nebyla přítomna život ohrožující komplikace renální dysfunkce (jinak neřešitelná hyperkalémie, kritická metabolická acidóza, plicní otok atd.), které by byly indikací pro neodkladné zahájení RRT. Následně byli pacienti randomizováni do dvou skupin. V tzv. časně skupině byla RRT zahájena do šesti hodin od stanovení diagnózy AKI stadia 3. V tzv. odložené skupině byla náhrada funkce ledvin zahájena teprve v případě rozvoje komplikací, které byly definovány jako oligurie > 72 ml/h, S-Urea > 40 mmol/l, S-Kalium > 6 mmol/l, pH < 7,15 nebo akutní plicní edém se signifikantní hypoxémií. Primárním cílovým ukazatelem byl vliv na mortalitu v 60. dni. Primární cíl nebyl napojením na RRT ovlivněn (mortalita 48,5 % ve skupině

„časně“ vs. 49,7 % ve skupině „pozdní“). Téměř u poloviny pacientů ve skupině pozdějšího napojení nebyla RRT vůbec zahájena a došlo ke spontánní úpravě ledvinných funkcí.

V německé studii z jediného klinického pracoviště nazvané Early versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy (ELAIN study) bylo zařazeno 231 kriticky nemocných, převážně chirurgických pacientů s AKI stadia 2. Podmínkou zařazení do studie byla současně přítomnost sepse, vazopresorická podpora, k léčbě refrakterní tekutinové přetížení nebo současný nový rozvoj non-renálního orgánového selhání. Zároveň musela být zvýšena koncentrace plazmatického lipokalinu asociovaného s gelatinázou neutrofilů (NGAL) na hodnotu vyšší než 150 ng/ml. Náhrada funkce ledvin byla zahájena „časně“ u 112 pacientů do osmi hodin po dosažení AKI stadia 2, v „pozdní“ skupině pak po 12 hodinách od dosažení stadia AKI 3. V této práci byla pak devadesátidenní mortalita signifikantně nižší ve skupině časnějšího zahájení RRT (39,3 % vs. 54,7 %,  $p = 0,03$ ). Obdobně příznivě byly ovlivněny i další sledované parametry jako kratší doba na UPV, méně dní na RRT, kratší doba pobytu v nemocnici, rychlejší zotavení ledvinných funkcí. Základní srovnání obou studií ukazuje **tab. 1**.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., MUDr. Jiří Chvojka, Ph.D.

*Uvedené studie jsou dosud dvěma největšími zabývajícími se otázkou časování náhrady funkce ledvin (RRT) u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin. Jejich zcela protichůdné výsledky bohužel přinášejí více otázek než odpovědí a současně vybízí k zamyšlení nad tím, co je příčinou a zda vůbec jsou výsledky přínosné pro klinickou praxi. Na prvním místě je nutné zmínit limitace plynoucí z velikosti obou studií. Přesto, že studie byly z hlediska designu pečlivě připraveny, ani jedna nemá statistickou sílu prokázat reálný vliv na mortalitu. Zejména ve studii ELAIN dosahuje tzv. low fragility index hodnoty 3. Jinými slovy, tři nepřezívší v „časně“ skupině navíc či tři přeživší v „odložené“ skupině by již smazali statistickou významnost. Pozornosti nemůže uniknout ani samotný časový rozdíl mezi skupinou časně a pozdější intervence ve studii ELAIN. Medián rozdílu mezi časným a odloženým zahájením RRT byl ve skutečnosti 21 hodin. Je značně nepravděpodobné, že tak malý časový rozdíl bude zodpovědný za tak značný přínos pro snížení mortality (15% snížení absolutní mortality!). Z dalších možných příčin protichůdných závěrů studie je nutné zmínit významné rozdíly mezi populacemi pacientů. Zatímco ve studii AKIKI byl refrakterní plicní otok vylučovacím kritériem, ve studii ELAIN byl přítomen přibližně u tří čtvrtin pacientů. Prospěch z časně intervence bez ohledu na stupeň akutního poškození ledvin (AKI) se u této podskupiny logicky nabízí. Studie ELAIN také zahrnovala významně více pacientů s chronickým onemocně-*

*ním ledvin stadia 3 (41 % vs. méně než 10 % ve studii AKIKI) a na rozdíl od AKIKI (case mix) téměř výlučně chirurgické kriticky nemocné pacienty. V klinické praxi je obtížné si představit, že bychom napojili na RRT pacienta čistě z důvodů AKI ve stadiu 2. Je tudíž také možné, že pacienti zařazení do časně skupiny ve studii ELAIN byli méně nemocní, a nemusí proto překvapit, že klinické výsledky této skupiny jsou celkově lepší. Studie ELAIN tak v sobě nese značné riziko, že lékaři nepřiměřeně nadhodnotí pravděpodobnost, že časnější napojení pacienta na některou z metod RRT je pro pacienty prospěšné. Ani závěry studie AKIKI nejsou jednoduše zevšeobecnitelné a definitivně platné. Za zmínku stojí skutečnost, že více než 50 % hemodynamicky nestabilních pacientů bylo v úvodu léčeno intermitentní hemodialýzou a že modalita RRT nebyla ve studii nijak standardizována. Lze však jen spekulovat, do jaké míry toto ovlivnilo celkový výsledek studie.*

*Klinické rozhodnutí týkající se indikace a načasování (C)RRT zůstává velmi komplexním dějem, který je umocněn absencí definitivních důkazů, podle nichž bychom mohli postupovat. Při rozhodování o zahájení (C)RRT má zcela zásadní význam charakter základního onemocnění, které je příčinou akutního selhání funkce ledvin a reakce na úvodní léčbu. Je nezbytné odlišit izolované akutní poškození ledvin (AKI) od AKI, které je součástí akutního systémového onemocnění s víceorgánovým postižením (sepsa, polytrauma, pooperační komplikace, popáleniny, pankreatitida apod.).*

*Nepříznivý vývoj hemodynamické situace (šokový stav), progredující metabolická acidóza a hyperlaktatémie, trvající oligurie, rozvoj multiorgánové dysfunkce, k diuretikům rezistentní tekutinové přetížení, to jsou příklady okolností, které tvoří základní klinický argument pro zahájení (C)RRT zcela nezávislý na absolutních hodnotách sérové urey či sérového kreatininu. Snaha standardizovat načasování RRT u kriticky*

*nemocných do kategorie „časné“ nebo „odložené“ či „pozdější“ bez jakéhokoliv holistického, individualizovaného vyhodnocení klinického kontextu v sobě nese zjevné riziko obou přístupů. Do doby, než budeme mít k dispozici výsledky dalších velkých randomizovaných studií (STARrrt-AKI a IDEAL-IGU), zůstane načasování náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných z velké části tím pravým „ars medicinae“.*

# Je koncentrace uremických toxinů ovlivněna věkem, pokud bereme v úvahu funkci ledvin?

Rroji M, Eloot S, Dhondt A, et al.

*Association of advanced age with concentrations of uraemic toxins in CKD. J Nephrol 2016;29:81–91.*

Předložená studie řeší otázku vlivu věku na sérové koncentrace uremických toxinů při současném zohlednění funkce ledvin. Východiska studie jsou následující:

- ! Funkce ledvin se snižuje s věkem.
- ! Počet nemocných vyššího věku léčených náhradou funkce ledvin se zvyšuje.
- ! Funkce ledvin souvisí s kardiovaskulárním rizikem.
- ! Kardiovaskulární komplikace u chronického onemocnění ledvin (CKD) souvisejí s retencí uremických toxinů.
- ! Biologické účinky uremických toxinů závisí na jejich koncentraci.
- ! Metabolismus ve stáří má tendenci se zpomalovat a koncentrace uremických toxinů by tak mohla být nižší.

Autoři tuto problematiku považují za důležitou především z hlediska vyhodnocení strategie dialyzační léčby u křehké populace – jde o otázku načasování zahájení dialyzační léčby a její intenzity s ohledem na kvalitu života, pokud by hladiny uremických toxinů byly na základě výše uvedených kritérií u starších nemocných skutečně nižší. Studií zabývajících se srovnáním uremických toxinů u mladší a starší populace s CKD je minimum a jen výjimečně je zohledněna také funkce ledvin. Autoři se proto rozhodli provést studii u mladší a starší skupiny pacientů léčených nejen hemodialýzou (HD), ale též u nemocných s CKD dosud nedialyzovaných se srovnatelnou funkcí ledvin (eGFR).

Do studie bylo zahrnuto 126 nemocných léčených hemodialýzou nebo hemodiafiltrací na Univerzitní klinice v belgickém Gentu a 93 nemocných s CKD z Univerzitní kliniky ve francouzském Amiens. U nemocných léčených HD byly vzorky krve odebrány před dialýzou a po dialýze, u CKD nemocných při ranních odběrech. Urea a kreatinin byly měřeny standardními laboratorními metodami, ADMA, SDMA (asymetrický a symetrický dimetylarginin) a  $\beta_2$ -mikroglobulin pomocí testu ELISA a cystatin C imunonefelometricky. Ostatní látky – kyselina močová, p-kresylglukuronid, kyselina hippurová, kyselina indolctová,

indoxylsulfát, p-kresylsulfát, 3-karboxy-4-metyl-5-propyl-2-furanopropionová kyselina (CMPF) – byly měřeny pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Byla změřena jejich celková koncentrace a volná frakce. U všech nemocných byly získány základní demografické a klinické údaje, u HD nemocných včetně dialyzační dávky, Kt/V pro ureu podle Daugirdase pro single pool (spKt/V), normalizovaný celkový proteinový katabolismus (protein catabolic rate, nPCR) podle Jindala, reziduální funkce ledvin (RRF) a u CKD nemocných eGFR podle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pro kreatinin a cystatin C. Obě populace byly rozděleny na dvě skupiny podle věku (medián jako cut off – 72 let pro HD a 70 let pro CKD) a bylo provedeno srovnání standardními statistickými metodami.

Ve skupině HD nemocných rozdělených podle věku na mladší nemocné ( $\leq 72$  let) a starší nemocné ( $> 72$  let) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v běžných ukazatelích, jako je počet mužů a žen v jednotlivých skupinách, přítomnost diabetiků, dávka dialýzy, BMI (body mass index), nPCR, RRF a spKt/V, nicméně byla doložena tendence k nižšímu BMI u starších nemocných ( $p = 0,095$ ) a k nižšímu nPCR ( $p = 0,116$ ) a byla také nalezena negativní korelace nPCR s věkem. Z hlediska hodnot uremických toxinů byl značně patrný rozdíl v celkové koncentraci CMPF, která byla u starších HD nemocných téměř dvakrát vyšší ( $p < 0,001$ ). Vzhledem ke 100% vazbě CMPF na proteiny není volná frakce zmíněna. Byly patrné také drobné rozdíly pro dusík urey ( $p = 0,021$ ) a kyselinu močovou, u které se ovšem signifikance vytratila, ale zůstala hraniční po vyloučení nemocných užívajících allopurinol. Byl zde také pozorován trend k výskytu hraniční statistické významnosti v kritériu koncentrace kreatininu ( $p = 0,054$ ) a SDMA ( $p = 0,059$ ). Pro všechny tyto látky byly koncentrace na rozdíl od CMPF u starších nemocných nižší. U ostatních měřených uremických toxinů nebyly pozorovány žádné rozdíly. Koncentrace některých látek významně korelovaly s věkem – negativně urea, kreatinin,

kyselina močová (i po vyloučení nemocných užívajících allopurinol), SDMA a pozitivně CMPF. Některé uremické toxiny byly rovněž asociovány s RRF a PCR.

Ve skupině CKD nemocných rozdělených podle věku (hranice 70 let) se mladší a starší pacienti svými charakteristikami nelišili. Byl zde zjištěn pouze trend k nižšímu BMI u starších nemocných ( $p = 0,087$ ). Mezi skupinami ovšem nebyl žádný rozdíl v koncentracích uremických toxinů.

Hlavním sdělením studie je tedy výrazné zvýšení hodnot uremického toxinu CMPF u starších HD nemocných a drobné rozdíly či tendence k rozdílům týkající se hodnot

dusíku urey, kyseliny močové, SDMA a kreatininu, které jsou u starších nemocných nižší. Tyto změny ani žádné jiné rozdíly v koncentracích uremických toxinů ovšem nebyly zjištěny u ještě nedialyzovaných CKD nemocných. Autoři zmiňují, že to neznamená, že koncentrace uremických toxinů není ovlivněna věkem, ale že není doložen vztah k věku ve studovaných populacích srovnaných podle funkce ledvin. Na základě výsledků studie autoři zdůrazňují, že jen podle koncentrací uremických toxinů není důvod uvažovat o odlišných terapeutických přístupech v závislosti na věku nemocných.

### KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Autoři práce sledovali koncentrace uremických toxinů u mladší a starší populace hemodialyzovaných a ještě nedialyzovaných nemocných s chronickým onemocněním ledvin podle funkce ledvin. Zjistili významně vyšší koncentrace CMPF a drobné snížení koncentrací běžných dusíkatých látek, jako je urea, kreatinin a kyselina močová, a dále pak SDMA u starších HD nemocných, ale nebyly pozorovány žádné změny v kritériu mnoha dalších uremických toxinů ani v sérové koncentraci uremických toxinů u dosud nedialyzovaných CKD nemocných.

Uremický toxin je po chemické stránce definovaná látka, kterou je možné přesně změřit v tělních tekutinách. Její koncentrace je vyšší v plazmě u nemocných se selháním ledvin ve srovnání se zdravými jedinci a vysoká koncentrace je spojena s určitými konkrétními projevy – s uremickými symptomy. Tyto symptomy se zmírňují či vymizí po snížení koncentrace toxinu. Při studiu toxicity jednotlivých látek mají být používány koncentrace podobné koncentracím, které se běžně vyskytují u nemocných se selháním ledvin. Uremické toxiny tvoří heterogenní skupinu více než sta konkrétních látek, které se liší svou plazmatickou koncentrací u pacientů se selháním ledvin a toxickým působením jednotlivých látek. Kromě toho existuje celá řada kandidátních látek, jejichž koncentrace je zvýšena u nemocných se selháním ledvin a které jsou dále zkoumány; nicméně pokud nespĺňují kritéria daná pro uremické toxiny, to znamená, že není doposud znám jejich toxický efekt, jsou označovány jako retinované substance. Uremické toxiny mohou přispívat k progresi chronického onemocnění ledvin, mohou mít neurotoxické účinky, mohou zvyšovat kardiovaskulární riziko, mohou se podílet na patogenezi zánětu či indukovat imunitní dysfunkce, mohou zasahovat do koagulačních mechanismů, do glukózové tolerance či do kostního postižení a mohou mít mnoho dalších patologických účinků.

V souvislosti s předloženou studií se můžeme zamyslet nad následujícími fakty:

■ Nebyly zjištěny rozdíly u starších a mladších HD a CKD nemocných, např. v hodnotách asymetrického dimetylar-

gininu, který byl prokázán a je uznáván jako kardiovaskulární rizikový faktor. Rovněž nebyl zaznamenán rozdíl v koncentracích mnoha dalších významných látek, např.  $\beta_2$ -mikroglobulinu, indoxylsulfátu či p-kresylsulfátu.

■ U starších a mladších HD nemocných byly zjištěny určité rozdíly týkající se běžných dusíkatých látek, to znamená, že je patrná určitá souvislost s intenzitou metabolismu, nicméně tyto rozdíly jsou poměrně malé a nejsou autoři považovány za takové, aby mohly mít pro nemocné význam.

■ Koncentrace CMPF je u starších HD nemocných 2× vyšší než u mladších HD nemocných. Celkově se koncentrace u HD nemocných udávají 10× vyšší ve srovnání se zdravými jedinci. Je otázkou, proč tomu tak je, ale studie se tomuto faktu věnuje překvapivě málo. CMPF je endogenním produktem metabolismu furanových mastných kyselin pocházejících z potravy, především z ryb. Bylo prokázáno, že CMPF je významným pro-oxidantem, může dát vzniknout CMPF radikálu a následně superoxidu a tak cestou oxidačního stresu poškozovat buňky proximálního tubulu.<sup>4</sup> Koncentrace CMPF je zvýšena také u diabetiků – vyšší hodnoty byly pozorovány u diabetu 2. typu i u gestačního diabetu.<sup>5</sup> Jiná studie ovšem nezjistila souvislost CMPF s porušením metabolismem glukózy, ale naopak mírné zvýšení po 12 týdnech stravy s vysokým podílem ryb.<sup>6</sup>

■ Jedná se o výběr uremických toxinů, některé do této studie vůbec nebyly zařazeny a nebyla sledována jejich přítomnost. Jde například o konečné produkty pokročilé glykace, polyaminy, dinukleosid polyfosfáty, interleukiny, faktor D komplementu a mnohé další.

V komentované studii nebyly zjištěny zásadní rozdíly v koncentracích vybraných uremických toxinů mezi mladšími a staršími nemocnými s onemocněním ledvin (HD a především ještě nedialyzovanými nemocnými s CKD). Při hodnocení stavu těchto nemocných je proto potřeba se zaměřit na jiné charakteristiky, než je kalendářní věk.

## LITERATURA

1. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24:695–725.
2. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S6–10.
3. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:863–870.
4. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, et al. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. *Biochem Pharmacol* 2012;84:1207–1214.
5. Prentice KJ, Luu L, Allister EM, et al. The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces  $\beta$  cell dysfunction. *Cell Metab* 2014;19:653–666.
6. Lankinen MA, Hanhineva K, Kolehmainen M, et al. CMPF does not associate with impaired glucose metabolism in individuals with features of metabolic syndrome. *PLoS One* 2015;10(4):e0124379.

# Porovnání rizika nově vzniklého srdečně-cévního onemocnění u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou

Wang IK, Lu CY, Lin CL, et al.

*Comparison of the risk of de novo cardiovascular disease between hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. Int J Cardiol 2016;218:219–224.*

Kardiovaskulární choroby jsou hlavní příčinou úmrtí u nemocných s terminálním selháním ledvin, neboť zodpovídají za 40–50 % úmrtí.<sup>1</sup> Nemocní závislí na dialyzačním léčení mají 10–20× vyšší riziko kardiovaskulárního úmrtí než obecná populace.<sup>2</sup> Kromě tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako například diabetes, hypertenze, dyslipidémie, se uplatňují u této skupiny pacientů i netradiční rizikové faktory, jako například urémie, prozánětlivý a zánětlivý stav i dialyzační procedura jako taková.

Hemodialýza (HD) je spojena s opakovaným „omráčením“ myokardu (myocardial stunning), ischemií způsobenou dočasným snížením výkonnosti srdce i při absenci angiograficky prokázaného aterosklerotického postižení koronárních tepen.<sup>3</sup> Tímto jevem je postižena téměř polovina pacientů léčených HD. Intradialytické opakované „omráčení“ myokardu může vést k progresivní ireverzibilní fibróze myokardu, k chronickému srdečnímu selhání, k arytmiím a k náhlé srdeční smrti. Prediktorem myocardial stunning je velikost nastaveného ultrafiltračního objemu a intradialytická hypotenze, naopak chlazení dialyzátu a prodloužení doby HD může omráčení myokardu předejít. Hemodialyzovaní pacienti mohou být ve vyšším riziku kardiovaskulárních onemocnění v důsledku interdialytické akumulace tekutiny, větších hemodynamických změn a hyperdynamické cirkulace navozené rychlou ultrafiltrací a přítomností arteriovenózní píštěle.

Při peritoneální dialýze (PD) k omráčení myokardu akutně nedochází. Delší udržení reziduální renální funkce přispívá k lepšímu odstraňování fosfátů a může vysvětlit nižší prevalenci kalcifikací chlopní ve srovnání s HD. Pacienti léčení PD mají významnější aterogenní lipidový

profil podle hodnocení kritérií v obecné populaci. Nicméně extrapolace dat o vztahu mezi dyslipidemií dialyzovaných a jejich klinickými výsledky není možná a zdá se, že lipidový profil pacientů léčených PD a HD není nutně spojen s jejich vyšší morbiditou a mortalitou.

Bylo prokázáno, že bakteriémie je spojena s vyšším rizikem následného úmrtí, infarktu myokardu, se srdečním selháním, s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) a s iktem.<sup>5</sup> Pacienti léčení HD mají signifikantně vyšší výskyt bakteriémie než PD pacienti, u nichž případná peritonitis je lokální, intraperitoneální záležitost, která v naprosté většině případů k bakteriémii nevede.

Jak je vidět z výše uvedeného, způsob dialyzačního léčení může ovlivnit klinické výsledky nemocných se selháním ledvin. Bylo opakovaně zjištěno, že ve srovnání s hemodialýzou může peritoneální dialýza znamenat delší přežívání zejména v prvních až dvou letech, tento efekt se v následných letech stírá a případně se obrací.<sup>4</sup>

Studii, které zkoumaly vliv vlastní dialyzační modalit (porovnávaly vliv HD vs. PD) na rozvoj kardiovaskulární morbidity a mortality, je pouze několik a jejich výsledky jsou nejednoznačné. Proto byla navržena předkládaná studie s cílem srovnat riziko *de novo* vzniklých kardiovaskulárních onemocnění mezi peritoneální dialýzou a hemodialýzou u incidentních nemocných vstupujících do dialyzačního léčení za využití dat ze systému národního zdravotního pojištění v Tchaj-wanu. Jedná se o univerzální pojišťovací program ustanovený v roce 1995, který pokrývá více než 99 % z 23,7 milionu obyvatel Tchaj-wanu. Diagnózy jsou založeny na Mezinárodní klasifikaci nemocí, konkrétně na její 9. revizi.

Šlo o retrospektivní populační studii, do které byli zařazeni nově diagnostikovaní pacienti se selháním ledvin

mezi lety 2000 a 2010, kteří byli léčeni dialýzou tři měsíce a déle; pacienti dialyzovaní méně než 90 dnů do studie zařazeni nebyli. Také byli vyřazeni pacienti s anamnézou ischemické choroby srdeční, srdečního selhání a transplantací před ukončením studie.

Z celkového počtu 45 309 pacientů byli nemocní přiřazeni do kohorty hemodialýzy, nebo peritoneální dialýzy na základě dialyzační modalit v 90. dni po první dialyzační proceduře, počet hemodialyzovaných činil 38 765, pacientů léčených peritoneální dialýzou bylo 6 544. Pacienti léčení HD byli statisticky signifikantně starší (59 let vs. 49 let), převažovali muži (51,3 %), a dále u nich byl pozorován statisticky vyšší výskyt cévní mozkové příhody (CMP), diabetu, ICHDK a užívání kyseliny acetylsalicylové (ASA) a clopidogrelu.

Podskupina 6 516 pacientů léčených HD byla spárována s 6 516 pacienty léčenými PD (metodou propensity score) – tak, aby nebyly signifikantní rozdíly v pohlaví, věku, komorbiditě a v medikaci, a byla analyzována i separátně.

Všichni pacienti se selháním ledvin byli sledováni do vzniku kardiovaskulární příhody, transplantace ledvin, úmrtí, případně do konce roku 2011. Kardiovaskulární příhody zahrnovaly ischemickou chorobu srdeční, provedení bypassu, perkutánní koronární intervenci nebo srdeční selhání.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

*Jakými mechanismy lze vysvětlit nižší incidenci de novo srdečního selhání při léčení automatickou peritoneální dialýzou či při použití icodextrinu? Na prvním místě je nutné uvažovat o usnadnění kontroly stavu hydratace navozením vyšší ultrafiltrace, zejména u nemocných s vysokou permeabilitou peritonea. Icodextrin funguje na principu koloidní osmózy, o jeho pozitivním vlivu na stav hydratace a hodnoty krevního tlaku není v současnosti již žádných pochyb, byť většina studií k tomuto tématu pochází z minulých dekád. Důležité je pozorování, že icodextrin snižuje celkovou mortalitu, bohužel specifická mortalita z důvodu srdečního selhání sledována nebyla.<sup>7</sup> Automatická peritoneální dialýza (APD) usnadňuje ultrafiltraci pomocí série krátkých výměn v noci, kdy je udržen osmotický tlak roztoku. Větší ultrafiltrace tak může předejít přetížení oběhové soustavy velkým objemem cirkulující tekutiny (hyperhydratací) a z toho vyplývajícím srdečnímu selhání. K hyperhydrataci inklinují spíše pacienti s vyšší permeabilitou peritonea. Jejich přežívání se zlepšilo pomocí APD například ve studii Johnsona,<sup>8</sup> ale i podle recentní studie Wang.<sup>6</sup> Ten při užití APD pozoroval snížení rizika úmrtí o 19 %, šlo však o úmrtí ze všech příčin, nikoliv jen z důvodu srdečního selhání. Subklinická hyperhydratace jako příčina vyšší mortality byla zjištěna i v recentní observační studii z Británie u téměř 200 pacientů léčených PD.<sup>9</sup>*

*V této souvislosti je třeba zmínit, že PD, respektive ultrafiltrace navozená peritoneální dialýzou, ať již s icodextrinem,*

## Výsledky

Při retrospektivním hodnocení celé kohorty se ukázalo, že riziko vzniku srdečního selhání *de novo* je u pacientů léčených HD signifikantně vyšší než u pacientů léčených PD. Obdobný trend byl pozorován i při analýze spárovávaných podskupin pacientů s léčbou HD a pacientů s léčbou PD. Riziko vzniku srdečního selhání bylo u HD pacientů ve věkové kategorii 50–59 let a 60–69 let signifikantně vyšší. Dále bylo vyšší u HD pacientů bez anamnézy CMP ( $p < 0,001$ ), diabetu ( $p < 0,001$ ), ICHDK ( $p < 0,001$ ), kteří neužívali ASA ( $p < 0,001$ ) ani clopidogrel ( $p < 0,001$ ).

Riziko vzniku *de novo* ischemické choroby srdeční se mezi HD a PD kohortou nelišilo.

Autoři své nálezy, které se v případě rizika vzniku *de novo* srdečního selhání liší od studií minulých, vysvětlují tím, že došlo k technologickým zlepšením – k „modernizaci“ peritoneální dialýzy, a to zejména zavedením icodextrinu a automatizované peritoneální dialýzy do klinické praxe, protože oba dva tyto mechanismy snáze kontrolují stav hydratace, a umožňují tedy předejít přetížení cirkulujícím objemem, potažmo srdečnímu selhání. Doklady pro to jsou však pouze nepřímé a nabízí se proto zkoumat tyto aspekty v dalších studiích, stejně jako případný vliv měření stavu hydratace pomocí body composition monitoru.<sup>6</sup>

*nebo pouze s glukózovými roztoky, se příznivě uplatňuje při řešení městnavého srdečního selhání refrakterního k diuretické léčbě.<sup>10</sup>*

*K objektivnímu určení stavu hydratace může napomoci měření pomocí body composition monitoru (BCM). Bylo prokázáno, že klinické vyšetření není schopno detekovat hyperhydrataci až u 36 % pacientů léčených PD, kde následně byla hyperhydratace objektivizována pomocí tzv. body composition monitoru.<sup>11</sup> I zde tedy technologický pokrok usnadňuje kontrolu stavu hydratace, prevenci zvýšené zátěže oběhové soustavy vysokým cirkulujícím objemem a prevenci vzniku srdečního selhání.*

## LITERATURA

- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. Excerpts from the US renal data system 2009 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2010;55:420, (A6-7).
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
- McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:19–25.

4. Wang IK, Kung PT, Kuo WZ, et al. Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without cardiovascular disease. *J Nephrol* 2013;26:331–341.
5. Ischani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: theUSRDS wave 2 study. *Kidney Int* 2005;68:311–318.
6. Wang IK, Lu CY, Muo CH, et al. Analysis of technique and patient survival over time in patients undergoing peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1177–1185.
7. Wang IK, Li YF. Icodextrin decreases technique failure and improves patient survival in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2015;20:161–167.
8. Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, et al. Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1973–1979.
9. Fan S, Davenport A. The importance of overhydration in determining peritoneal dialysis technique failure and patient survival in anuric patients. *Int J Artif Organs* 2015;38:575–579.
10. Viglino G, Neri L, Feola M. Peritoneal ultrafiltration in congestive heart failure—findings reported from its application in clinical practice: a systematic review. *J Nephrol* 2015;28:29–38.
11. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, et al. Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:849–858.

# Jsou inhibitory protonové pumpy pro ledviny nebezpečné?

Xie Y, Bowe B, Li T, et al.

*Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153–3163.*

Vztah mezi užitím inhibitorů protonové pumpy (PPI) a rizikem vzniku akutního poškození ledvin (AKI) či akutní (polékové, alergické) tubulointerstiální nefritidy (ATIN) byl opakovaně popsán v řadě publikací.<sup>1–4</sup> Je tedy nepochybné, že PPI jsou relativně běžnou příčinou vzniku ATIN. Zatímco u většiny nemocných dochází k úplné úpravě renálních funkcí, může u části nemocných přetrvávat reziduální poškození s následným rozvojem chronického onemocnění ledvin (CKD).<sup>5,6</sup> Cílem studie bylo zjistit, zda se expozice PPI projeví na incidenci CKD, na progresi CKD a/nebo na vývoji chronického selhání ledvin (CHSL).

Šlo o retrospektivní sledování, kdy data do studie byla získána z národní databáze veteránů (Department of Veterans Affairs), která byla použita pro vytvoření primární kohorty nových uživatelů PPI (n = 173 321) a nových uživatelů blokátorů histaminových H<sub>2</sub> receptorů (H<sub>2</sub> blokátorů, n = 20 270). Pacienti v primárních kohortách byli sledováni po dobu pěti let a následně byl metodou Coxovy regresní analýzy vyhodnocen vztah mezi užitím PPI a H<sub>2</sub> blokátorů a vývojem vybraných cílových parametrů (incidence CKD, progresse CKD a vývoj CHSL) za předpokladu, že tito nemocní byli při vstupu do studie bez poškození ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGF] > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Další ověřovací a upřesňující analýzy byly uskutečněny za pomoci metody propensity score. Touto metodou bylo jednak analyzováno riziko vzniku AKI u souboru pacientů léčených PPI a dále byly vytvořeny kohorty pacientů s léčbou PPI v porovnání s léčbou H<sub>2</sub> blokátory (v poměru 1 : 1) a kohorty s léčbou PPI v porovnání s kontrolní skupinou (v poměru 1 : 1) ověřeny výsledky získané pomocí Coxovy regresní analýzy.

V adjustovaných Coxových modelech přežívání bylo možno prokázat výskyt zvýšené incidence nižší eGF (eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u uživatelů PPI ve srovnání s uživateli H<sub>2</sub> blokátorů (HR = 1,22; 95% CI 1,18–1,26) a také incidence CKD (definována jako dvě měření eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v rozmezí 90 dnů) byla u pacientů léčených PPI vyšší ve srovnání s pacienty léčenými H<sub>2</sub> blokátory (HR = 1,28; 95% CI 1,23–1,34). Riziko vzniku

incidentní eGF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bylo odhadnuto na 1,83 % a riziko vzniku incidentního CKD na 1,11 % při počtu pacientů nutném k poškození (tzv. NNH) = 55, respektive 90.

V adjustovaných modelech přežívání bylo riziko zdvojení vstupní hodnoty sérového kreatininu a dosažení více než 30% poklesu eGF významně vyšší u pacientů léčených PPI ve srovnání s pacienty léčenými H<sub>2</sub> blokátory (HR = 1,53; 95% CI 1,42–1,65, respektive HR 1,32; 95% CI 1,28–1,37). Riziko vývoje CHSL bylo rovněž významně vyšší u pacientů léčených PPI ve srovnání se skupinou léčenou H<sub>2</sub> blokátory (HR = 1,96; 95% CI 1,21–3,18); těmto údajům odpovídalo riziko vzniku CHSL 0,01 % při NNH = 6 780 pacientů.

U pacientů s nově nasazenou léčbou PPI bylo také možno prokázat závislost mezi délkou léčby PPI a rizikem vzniku renálního poškození. Ve srovnání s iniciálním intervalem léčby (≤ 30 dní) došlo u sledovaných parametrů renálního poškození k jejich odstupňovanému dalšímu vzestupu v intervalech 91–108, 181–360 a 360–720 dní, nikoli však v dalším období. To tedy znamená, že nejrizikovější je léčba PPI v intervalu 30 dní až dva roky, dále se již riziko chronického poškození ledvin nezvyšuje.

Upřesňující analýzy současně potvrdily zvýšený výskyt AKI u pacientů léčených PPI (HR = 2,15; 95% CI 2,0–2,32), dále, že riziko renálního poškození u pacientů léčených PPI zůstává vysoké i přes adjustaci na AKI, a konečně, že užívání PPI představuje vyšší riziko renálního poškození v porovnání s léčbou H<sub>2</sub> blokátory a samozřejmě také v porovnání s pacienty bez léčby antacidy (s kontrolní skupinou).

Výsledky studie tedy potvrzují, že expozice PPI je spojena se zvýšeným rizikem vzniku incidentního CKD, s progresí CKD a se vznikem CHSL, což je v souladu s již dříve publikovanými sděleními.<sup>7</sup> Z hlediska klinické praxe bude patrně třeba při léčbě PPI věnovat zvýšenou pozornost riziku chronického poškození ledvin a vývoje CKD. Mechanismy vedoucí k chronickému poškození ledvin nejsou jednoznačně známy, nicméně nejpravděpodobnějším vysvětlením se jeví rozvoj CKD nasedající na primární akutní poškození navozené polékovou ATIN.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Blokádou protonové pumpy lze dosáhnout téměř úplného potlačení sekrece kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Účinek PPI je proto výrazný a rychlý, metabolizace probíhá jaterní cestou, takže není třeba upravovat dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin, a další výhodou léků z této skupiny je velmi dobrý bezpečnostní profil. Z těchto důvodů jsou PPI úspěšně užívány v široké škále indikací a v klinické praxi již prakticky úplně nahradily  $H_2$  blokátory a jsou dnes řazeny k základním léčebným látkám (například omeprazol je na seznamu WHO zařazen mezi esenciální léky). V průběhu doby od zavedení PPI do klinické praxe v roce 1989 byly pozorovány různé nežádoucí účinky PPI na ledviny, převážně akutního charakteru: hyponatrémie, hypomagnezémie, interakce s kalcineurinovými inhibitory a zvláště ATIN.<sup>5</sup> Prevalence ATIN se v souborech neselektovaných biopsií nativních ledvin udává kolem 2–6 % a představuje 13–16 % u biopsií provedených z indikace AKI. Ačkoli pouze u malé části konzumentů PPI dochází ke vzniku ATIN, představuje ATIN navozená léčbou PPI (PPI-ATIN) jeden z nejčastějších typů lékově navozených ATIN,<sup>8</sup> a to z důvodu velmi vysokého počtu léčených pacientů, kteří jsou často léčeni dlouhodobě či trvale. PPI-ATIN se považuje za buněčnou hypersenzitivní imunologickou reakci na alergen ze skupiny PPI; je patrně nezávislá na dávce a vzniká po různě dlouhé časové expozici alergenu.<sup>9</sup> Asociace mezi užíváním PPI a vznikem ATIN byla poprvé popsána začátkem 90. let minulého století<sup>10</sup> a následně byly v řadě publikací dokumentovány základní charakteristiky této nozologické jednotky. Reakce PPI-ATIN probíhá často bez zřetelnějších klinických příznaků, takže snadno uniká pozornosti, není na ni pomýšleno a není včas diagnostikována. Důležitá je i skutečnost, že klinický obraz a klinické projevy PPI-ATIN jsou poněkud atypické a odlišují se jak od relativně zřetelných projevů alergie pozorovatelných u ATIN navozené antibiotiky, tak i od zcela asymptomatických projevů akutního poškození ledvin způsobeného nesteroidními antiflogistiky.<sup>11</sup> Takzvaná klasická triáda alergických projevů typických pro alergickou ATIN (febrilie, rash, eosinofilie) se u pacientů s PPI-ATIN vyskytuje jen relativně vzácně (< 5–10 % pacientů).<sup>12</sup>

Podle některých údajů se PPI-ATIN vyskytuje častěji u starších pacientů. V recentní novozélandské studii bylo riziko vzniku ATIN u jedinců starších 60 let přibližně 0,2/1 000 pacientských roků, bylo tedy výrazně vyšší než ve věkové kategorii 15–49 let, ve které riziko činilo 0,02/1 000 pacientských roků. Také v jiné recentní observační studii zaměřené na charakteristické projevy ATIN byl v souboru 133 pacientů s ATIN pozorován u starších pacientů ve věku nad 60 let v porovnání s jedinci věkově mladšími (18–64 let) významně vyšší výskyt polékové ATIN (87 % vs. 64 %) a konkrétně také vyšší výskyt reakce PPI-ATIN (18 % vs. 6 %).<sup>13</sup> V porovnání s další častou ATIN, tj. ATIN navozenou antibiotiky, bývá expozice vyvolávající látce (tj. PPI) delší, průběh akutního poškození ledvin mírnější, avšak vyhojení v časovém období šesti měsíců méně časté. Zda je zvýšený výskyt PPI-ATIN ve vyšším věku

odrazem určité specifické vnímavosti na látky typu PPI ve stáří, či spíše je důsledkem masivnějšího užívání léků z této skupiny u starších osob, nelze jednoznačně určit.

Zatímco donedávna se zdály být různé projevy renálního poškození po podávání PPI omezeny na akutně probíhající inzulty, naznačily výsledky tří recentně publikovaných studií,<sup>7,14,15</sup> že užívání PPI může být spojeno s významně vyšším rizikem CKD. Důvodem může být to, že značná část PPI-ATIN probíhá relativně inaparentně, je diagnostikována pozdě či není diagnostikována vůbec, případně léčbou není docíleno úplného vyhojení akutního tubulointersticiálního poškození, které se v následujícím období rozvine do chronické intersticiální fibrózy. Silnou stránkou komentované studie je především kvalitní zdroj dat z veteránských databází a důkladná statistická metodologie, slabou stránkou je nepochybně omezení souboru na převážně bělošskou a mužskou populaci. Závěrem lze uvést, že tyto nové poznatky o možném riziku vzniku CKD při užívání PPI, nejspíše mechanismem fibrotizace tubulointersticia po proběhlé PPI-ATIN, by měly vést nejen k realizaci dalších výzkumných projektů s cílem ověřit a upřesnit toto riziko, ale také k formulaci určitých klinických doporučení. Z hlediska preventivního je racionální omezit užívání PPI pouze na vhodné indikace, omezit léčbu na nezbytnou dobu a na nejnížší nutné dávkování a věnovat větší pozornost situacím, které by mohly naznačovat vznik ATIN (příznaky alergie, neočekávaný pokles glomerulární filtrace apod.). V případě podezření na ATIN je třeba rychle stanovit diagnózu (obvykle cestou renální biopsie) a v případě potvrzení diagnózy PPI-ATIN učinit patřičná léčebná opatření (vysazení PPI, léčba kortikoidy). Po ukončení léčby je potřebné pacienty sledovat, jelikož jsou ohroženi zvýšeným rizikem možného přechodu do chronicity.

## LITERATURA

1. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:E166–E171.
2. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
3. Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested casecontrol study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86:837–844.
4. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956–961.
5. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007;68:65–72.
6. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461–470.
7. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246.
8. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64:558–566.

9. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–823.
10. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992;93:472–473.
11. Moledina DG, Perazella MA. Proton pump inhibitors and CKD. *J Am Soc Nephrol* 27; 2926–2928.
12. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597–604.
13. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015;87:458–464.
14. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:112–120.
15. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153–3163.

# Mykofenolát mofetil nemá v udržovací léčbě lupusové nefritidy lepší výsledky než azathioprin

Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, et al.

*Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2016;75:526–531.*

Vzhledem k vysokému riziku relapsů musejí být pacienti s lupusovou nefritidou po dosažení remise onemocnění léčeni udržovací léčbou. Renální (nefritické) relapsy (spojené se znovuobjevením hematurie a se zhoršením renální funkce) významně zvyšují riziko progresse onemocnění do terminálního selhání ledvin. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy přitom významně přispívá k narůstajícímu (ireverzibilnímu) orgánovému poškození (katarakta, osteoporóza, diabetes aj.).<sup>1</sup> Optimalizace (nekortikosteroidní) imunosuprese je proto pro dlouhodobou prognózu pacientů s lupusovou nefritidou velmi významná. Nejčastěji používanými imunosupresivy v udržovací léčbě lupusové nefritidy jsou v současné době azathioprin a mykofenolát mofetil.

Ve studii ALMS došlo u pacientů s lupusovou nefritidou (kteří odpověděli na šestiměsíční indukční léčbu cyklofosfamidem nebo mykofenolátem) léčených v udržovací fázi mykofenolátem významně méně často k selhání léčby než u pacientů léčených azathioprinem a také tříleté riziko relapsů bylo u pacientů léčených mykofenolátem nižší.<sup>2</sup> V evropské studii MAINTAIN však nevykázal mykofenolát mofetil u pacientů s lupusovou nefritidou léčených indukční tříměsíční režimem nízkodávkovaného cyklofosfamidu (EURO-LUPUS) v průběhu čtyřletého sledování v udržovací fázi onemocnění lepší výsledky než azathioprin.<sup>3</sup>

Komentovaná práce ukazuje výsledky desetiletého sledování pacientů ze studie MAINTAIN, a to jak v průběhu pětiletého období, kdy byli léčeni podle protokolu studie, tak i v průběhu dalšího období, kdy již jejich další léčba nebyla protokolem studie nijak ovlivňována. Dalším cílem práce bylo identifikovat časné faktory predikující dlouhodobou prognózu pacientů s lupusovou nefritidou, zejména riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Mezi roky 2002–2006 bylo 105 evropských pacientů s biopsicky prokázanou proliferativní lupusovou nefritidou (třída III, IV, Vc nebo Vd) a s proteinurií vyšší než

500 mg/24 hodin léčených v indukční fázi podle protokolu EURO-LUPUS randomizováno v rámci investigátorské studie MAINTAIN na konci 12týdenní indukce (bez ohledu na jejich odpověď na indukční léčbu) k léčbě azathioprinem (s cílovou dávkou 2 mg/kg/den) nebo mykofenolátem (s cílovou dávkou 2 g/den). Azathioprin i mykofenolát měly být podávány podle protokolu po dobu pěti let. Rozhodnutí o eventuálním pokračování v udržovací léčbě (nebo o jejím zastavení) po pěti letech bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře. Všem pacientům byly v úvodu indukční léčby podány tři intravenózní pulzy metylprednisolonu v dávce 750 mg a poté byli všichni pacienti léčeni perorálním prednisolonem ve vstupní dávce 0,5 mg/kg/den, která byla postupně snižována na 7,5 mg po 24 týdnech a na 5 mg po 52 týdnech. Kortikosteroidy měly být podle protokolu (pokud to bylo možné) po 76 týdnech od začátku léčby zcela vysazeny. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu byly doporučeny u všech pacientů, jejich použití bylo podle protokolu nezbytné u všech pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/den.

Primárním cílovým parametrem sledovaným ve studii MAINTAIN byl čas do renálního relapsu, který byl definován jako: 1) nový vývoj nefrotického syndromu nebo – u pacientů, kteří měli vstupní proteinurii vyšší než 0,5 g/24 hodin a nižší než 1 g/24 hodin, – trojnásobný vzestup 24hodinové proteinurie během tří měsíců (proteinurický relaps), nebo jako 2) zhoršení renální funkce (vyšší než 33% vzestup koncentrace sérového kreatininu během jednoho měsíce v předpokládaném vztahu k aktivitě lupusu potvrzený opakovaným měřením – nefritický relaps).

Během střední doby sledování (48 měsíců) byl renální relaps pozorován u 25 % pacientů léčených azathioprinem a u 19 % pacientů léčených mykofenolátem (13 pacientů vs. 10 pacientů).<sup>3</sup> V lednu 2014 byli investigátoři požádáni o poskytnutí dat o dlouhodobé prognóze jejich pacientů se zaměřením na úmrtí, nové renální relapsy, renální funk-

ci a proteinurii na konci doby sledování, na kumulativní dávku imunosupresiv (a eventuálně biologických léků) a na závažné nežádoucí účinky. V době sběru dat byli pacienti 3,5–6 let po ukončení pětileté léčby podle protokolu studie MAINTAIN a byli v té době léčeni standardní léčbou podle názoru investigátorů.

Dlouhodobé sledování pacientů ze studie MAINTAIN (střední doba sledování byla 110 měsíců, resp. 18–156 měsíců) neodhalilo rozdíly mezi pacienty léčenými v udržovací fázi mykofenolátem nebo azathioprinem. Z původních 105 pacientů randomizovaných do studie 5 pacientů zemřelo a 13 bylo ztraceno ze sledování. Příčinou smrti byla u čtyř pacientů (dvou léčených mykofenolátem a dvou léčených azathioprinem) sepse (v 36., 47., 92. a 119. měsíci), v jednom případě byla příčinou smrti aktivita systémového lupus erythematoses (v 45. měsíci u pacienta léčeného mykofenolátem).

Doba do dosažení terminálního selhání ledvin se mezi oběma typy léčby nelišila (terminální selhání ledvin se vyvinulo jen u jednoho pacienta léčeného azathioprinem a u tří pacientů léčených mykofenolátem). Průměrná koncentrace sérového kreatininu byla na konci doby sledování 0,85 mg/dl (75 μmol/l) v obou větvích studie. Obě větve studie se nelišily ani v procentu pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (19 % a 11 % ve větví léčené azathioprinem, respektive mykofenolátem,  $p = 0,39$ ). Průměrná proteinurie byla na konci sledování 0,55 g/den u pacientů léčených azathioprinem a 0,7 g/den u pacientů léčených mykofenolátem ( $p = 0,58$ ).

Do konce sledování se renální relaps vyvinul u 22 pacientů léčených azathioprinem (u 18 pacientů šlo o proteinurický a u 4 pacientů o nefritický relaps) a u 19 pacientů léčených mykofenolátem (proteinurický u 12 pacientů, nefritický u 6 pacientů a blíže neurčený u jednoho pacienta).

I po deseti letech od diagnózy lupusové nefritidy byla více než polovina pacientů léčena stále nízkou dávkou kortikosteroidů a/nebo dalším imunosupresivem. Třetina pacientů užívala na konci doby sledování stále svoji původní udržovací léčbu, tedy azathioprin nebo mykofenolát mofetil v průměrné denní dávce 95 mg (azathioprin) a 1,8 g (mykofenolát). Celkem 20 % pacientů bylo převedeno z azathioprinu na mykofenolát a 14 % z mykofenolátu

látu na azathioprin. Potřeba další imunosuprese nebo její změny (v důsledku renálních nebo non-renálních relapsů) byla podobná v obou léčebných větvích. Plánované těhotenství vedlo k převedení z mykofenolátu na azathioprin.

Závažné nežádoucí účinky (definované potřebou hospitalizace) se vyskytly během desetiletého sledování stejně často v obou větvích (42 % při léčbě azathioprinem a 36 % při léčbě mykofenolátem). Úspěšná gravidita proběhla u 19 %, resp. u 21 % patientek primárně randomizovaných k léčbě azathioprinem nebo mykofenolátem. U dvou patientek randomizovaných k podávání azathioprinu byla diagnostikována rakovina děložního čípku, u jedné pacientky léčené mykofenolátem byl diagnostikován karcinom štítné žlázy.

Dobrá (a špatná) dlouhodobá renální prognóza byla definována podle koncentrace sérového kreatininu při poslední laboratorní kontrole: nižší než 120 % vstupní hodnoty u pacientů s dobrou prognózou ( $n = 83$ ) a vyšší než 120 % vstupní hodnoty u pacientů se špatnou prognózou ( $n = 21$ ).

Vstupní data (klinická, laboratorní ani patologická) nepredikovala dlouhodobou renální prognózu pacientů. Vstupní pokles proteinurie měl vysokou prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu. Proteinurie poklesla mnohem rychleji a významněji u pacientů s dobrou dlouhodobou renální prognózou. Pozitivní prediktivní hodnota časného poklesu proteinurie (na méně než 0,5 g/den) pro dobrou dlouhodobou renální prognózu (koncentrace sérového kreatininu při poslední kontrole nižší než 120 % vstupní hodnoty) byla vynikající, 89 % po třech měsících (24 pacientů s dobrou dlouhodobou renální prognózou mezi 27 pacienty, kteří dosáhli tohoto poklesu), 90 % po šesti měsících (38 ze 42 pacientů) a 92 % po 12 měsících (47 z 51 pacientů). Naproti tomu negativní prediktivní hodnota proteinurie vyšší než 0,5 g/den byla nízká (21 %, 29 % a 32 % po 3, 6 a 12 měsících), protože mnoho pacientů bez jednoznačně definovaného poklesu proteinurie také mělo dobrou desetiletou renální prognózu. Pokud byla mezi kritéria časné odpovědi zahrnuta i odpověď hematurie nebo změna renální funkce, predikce dlouhodobě dobré renální odpovědi se významně nezlepšila (s výjimkou mírného zlepšení predikce po třech a šesti měsících po zahrnutí odpovědi hematurie).

## KOMENTÁŘ

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

*Imunosupresivní léčba lupusové nefritidy se v současné době skládá z indukční fáze (která by měla v ideálním případě vést k dosažení kompletní renální remise) a z navazující udržovací fáze, která by měla s přijatelnou toxicitou dosaženou renální remisí udržet (tj. zabránit vývoji renálních, ale pochopitelně i non-renálních relapsů) a tím zamezit vývoji směrem k ter-*

*minálnímu selhání ledvin. Definovat optimální udržovací léčbu je (zejména vzhledem k její délce) obtížnější než definovat optimální indukční léčbu, a o indukční léčbě máme i proto výrazně více informací z randomizovaných klinických studií.*

*Do začátku tohoto století byly nejčastější udržovací léčbou lupusové nefritidy pulzy cyklofosfamidu podávané v třímě-*

síčních intervalech.<sup>4</sup> Průkaz lepší účinnosti (ve smyslu dožití i rizika terminálního selhání ledvin) udržovací léčby azathioprinem nebo mykofenolátem ve srovnání s tříměsíčními pulzami cyklofosfamidu použití pulzů cyklofosfamidu jako udržovací léčby výrazně omezil.<sup>5</sup>

Udržovací léčbu azathioprinem a mykofenolátem srovnávaly dvě randomizované kontrolované studie, které dospěly k různým závěrům.<sup>2,3</sup> Podle studie ALMS je mykofenolát v udržovací léčbě lupusové nefritidy účinnější než azathioprin, podle studie MAINTAIN jsou oba léky v udržovací léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinné. Mezi důvody pro diskrepanci mezi oběma studii patří zejména jejich rozdílný design (ve studii ALMS dva rozdílné indukční režimy a randomizace pouze těch pacientů, kteří dosáhli v šesti měsících předem definované odpovědi, ve studii MAINTAIN stejná indukce u všech pacientů a randomizace k udržovací léčbě již po třech měsících – na konci indukční léčby – bez ohledu na to, jak odpověděli na indukční léčbu) a rozdílná etnicita pacientů (proporce nekavkazských – jiných než bílých – pacientů byla 56 % ve studii ALMS a jen 17 % ve studii MAINTAIN).

Dlouhodobé sledování pacientů zařazených do studie MAINTAIN ukázalo v souladu s histologickou studií založenou na opakovaných renálních biopsiích provedených u pacientů dva roky po zahájení léčby, kde nebyl prokázán rozdíl v rozsahu chronických změn mezi pacienty léčenými mykofenolátem a azathioprinem, srovnatelnou dlouhodobou účinností obou způsobů udržovací léčby lupusové nefritidy.<sup>6</sup> Komentovaná práce je rovněž v souladu s recentně publikovanými metaanalýzami (vycházejícími pouze z dat z pětiletého sledování ve studii MAINTAIN), které také dospěly k závěru, že mykofenolát není v udržovací léčbě lupusové nefritidy lepší než azathioprin.<sup>7-9</sup>

Dlouhodobé sledování pacientů ze studie MAINTAIN také potvrzuje již dříve publikovaná data založená na výsledcích studie EURO-LUPUS<sup>10</sup> a na závěrech americké studie testující efekt plazmaferézy u pacientů s lupusovou nefritidou<sup>11</sup> a dokládající, že časný pokles proteinurie má u pacientů s lupusovou nefritidou vysokou prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu. Pacienti s poklesem proteinurie do 12 měsíců pod 0,5 g/den (polovina sledované kohorty) mají velmi nízké (8%) riziko progresu do (i jen mírně) renální insuficience v průběhu deseti let sledování. Naproti tomu negativní prediktivní hodnota vstupního poklesu proteinurie je nízká, což znamená, že i většina pacientů bez přesně definovaného časného poklesu proteinurie má dobrou dlouhodobou (desetiletou) renální prognózu. Předpověď dlouhodobé renální prognózy nelze (na podkladě dat prezentovaných v komentované studii) významně vylepšit současným hodnocením časné odpovědi hematurie a časného vývoje renální funkce. Pro klinickou praxi to znamená, že pacienti s časným vývojem kompletní renální remise mohou být ujištěni, že jejich dlouhodobá renální prognóza by měla být dobrá, u pacientů bez časného vývoje kompletní renální remise ale přetrvává nejistota o dalším postupu: například vyvstává otázka, zda u nich má být prodloužena indukční léčba, zda mají být převedeni na jiný druh indukční nebo udržovací léčby.

Podle současných doporučení (EULAR/ERA-EDTA) má být hodnocení hematurie zahrnuto do hodnocení terapeutické odpovědi a vymizení hematurie je podmínkou kompletní renální remise.<sup>12,13</sup> Klinické zkušenosti od té doby ale vedly k tomu, že v novějších randomizovaných kontrolovaných studiích není pro dosažení primárního cílového parametru vymizení hematurie vyžadováno.<sup>14</sup> Data z dlouhodobého sledování pacientů ve studii MAINTAIN toto rozhodnutí podporují. Perzistující hematurie 12 měsíců po zahájení léčby lupusové nefritidy by tedy neměla ovlivňovat rozhodování o terapeutickém postupu.

Hodnocení dlouhodobého sledování pacientů, kteří byli původně zahrnuti do randomizované kontrolované studie, má pochopitelně řadu nedostatků. Prvním z nich je, že studie byla poměrně malá a tzv. tvrdých cílových ukazatelů (smrti, terminálního selhání ledvin) bylo velmi málo. Dalším problémem je, že po pěti letech léčby podle protokolu byli pacienti dále léčeni podle rozhodnutí ošetřujících lékařů, kteří iniciovali různé obtížně hodnotitelné změny léčby, často v důsledku extrarenální aktivity onemocnění, což ztěžuje interpretaci pozorovaných dat. Pozorovaná absence rozdílů v prognóze mezi pacienty léčenými udržovací léčbou mykofenolátem nebo azathioprinem však podporuje doporučení EULAR/ERA-EDTA i ACR (European League Against Rheumatism, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association i American College of Rheumatology), která považují udržovací léčbu mykofenolátem a azathioprinem za rovnocennou.<sup>12,13</sup> Komentovaná studie tedy ukázala, že ani při dlouhodobém sledování nejsou rozdíly v prognóze mezi pacienty léčenými udržovací terapií mykofenolátem a azathioprinem, že časný pokles proteinurie má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu pacientů s lupusovou nefritidou a že pokles proteinurie dostatečně dobře definuje kompletní remisi jako ukazatel dlouhodobé renální prognózy.

Další studie by měly mezi jiným optimalizovat délku udržovací léčby lupusové nefritidy, identifikovat biomarkery predikující renální prognózu u pacientů, u kterých nedojde k časnému poklesu proteinurie, a biomarkery, které umožní bezpečně ukončení mnohaleté udržovací léčby, ať už azathioprinem, mykofenolátem, nebo (v budoucnu) i jinými léky.

### LITERATURA

1. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560–564.
2. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–1895.
3. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
4. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
5. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

6. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAIN-TAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1924–1930.
7. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:104–110.
8. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.
9. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:834–838.
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934–3940.
11. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a  $\geq 50\%$  reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2313–2318.
12. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus-nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782.
13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797–808.
14. Access Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3096–3104.

# Poškození vaskulárních funkcí u chronického renálního onemocnění přispívá k intoleranci fyzické zátěže

Craenenbroeck AHV, Craenenbroeck EMV, Ackeren KV, et al.

*Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. Nefrol Dial Transplant 2016;31:2064–2072.*

Intolerance fyzické zátěže je důležitou charakteristikou nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD), která negativně predikuje zvýšenou morbiditu i mortalitu. Příčinné mechanismy nejsou dostatečně prozkoumány.<sup>1</sup> Snížená fyzická zdatnost vede k neschopnosti provádět běžné denní aktivity a splnit nároky, které vyžaduje zaměstnání nemocného, a to má značný negativní vliv na kvalitu života. Navíc fragilní pacienti s CKD inklinují k sedavému životnímu stylu a uvíznou v circulus vitiosus únavy a sníženého fyzického fungování.

Maximální spotřeba kyslíku ( $VO_{2\max}$ ) je zlatým standardem pro hodnocení tolerance tělesné zátěže. Je to výborný indikátor kardiovaskulárního zdraví a silný prediktor kardiovaskulární mortality. Maximální spotřeba kyslíku je dána součinem srdečního výdeje a rozdílem mezi arteriální a venózní koncentrací kyslíku. Intolerance zátěže může být vysvětlena proměnnými, které ovlivňují tyto faktory. Tudíž jak mechanismy dodávky kyslíku (srdeční výdej, funkce periferních cév, počet erytrocytů), tak faktory ovlivňující utilizaci kyslíku (kosterní sval) mohou přispět ke snížení tolerance tělesné zátěže. U nemocných s CKD jsou známými determinantami intolerance zátěže anémie a uremická myopatie. Podíl cévní dysfunkce charakterizovaný dysfunkcí endotelu a tepennou tuhostí byl zatím přehlížen, přestože by bylo teoreticky možné jej terapeuticky ovlivnit. Navíc jak endoteliální dysfunkce, tak tepenná tuhost jsou v přímém vztahu ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě u nemocných s CKD.

MicroRNAs jsou endogenní nekódující jednovláknové RNA, které potlačují genovou expresi na posttranskripční úrovni.<sup>2,3</sup> MicroRNAs detekované v cirkulaci jsou uvolňovány následkem buněčné smrti nebo poškození, ale jsou také aktivně secernovány a přenášejí genetickou informaci z jedné buňky do druhé, čímž fungují jako klíčové regulátory mezibuněčné komunikace. Jako takové jsou aktivní součástí mnoha kardiovaskulárních funkcí, ale je-

jich role v cévním onemocnění spojeném s CKD nebyla zatím detailněji studována. Bye s kolegy nedávno popsal, že některé microRNAs jsou v těsném vztahu k aerobní kapacitě zdravých osob.<sup>4</sup>

V předkládané studii se autoři snažili získat informaci o faktorech určujících intoleranci zátěže u nemocných s CKD se zaměřením na cévní funkci. Proto zkoumali endoteliální dysfunkci a tuhost cévní stěny. Následně byl objasňován vztah mezi těmito ukazateli a koncentrací microRNAs v cirkulaci.

## Soubor nemocných a metodika

Diagnóza CKD byla stanovena podle kritérií Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), glomerulární filtrace byla odhadována podle vzorce CKD-EPI. Vylučovacím kritériem byla anamnéza zřejmého kardiovaskulárního onemocnění, závislost na náhradě funkce ledvin, gravidita, imunosupresivní nebo antikoagulační léčba a aktivní malignita. Mezi dubnem 2012 a červencem 2014 bylo vyšetřeno 966 pacientů, z nichž 63 splňovalo vstupní a vylučovací kritéria a mohlo být zařazeno do studie. Kontrolním souborem bylo 18 zdravých dobrovolníků. U nemocných byl vyšetřen kardiopulmonální zátěžový test, proveden rozbor krve a moče a u pacientů s CKD také echokardiografie. Dále byl prováděn test endoteliální dysfunkce – flow-mediated dilation brachiální tepny a vyšetření tepenné tuhosti.

## Výsledky

Pacienti s CKD byli rozděleni do dvou podskupin podle glomerulární filtrace: nižší než 45 ml/min ( $n = 31$ ) nebo vyšší než 45 ml/min ( $n = 32$ ). Pacienti v první skupině měli nižší koncentraci hemoglobinu a rovněž nižší výskyt IgA nefropatie.

Exercise capacity – ve srovnání se zdravými jedinci měli všichni pacienti trpící CKD sníženou maximální spotřebu kyslíku už od počátečních stadií renální nedo-

statečnosti (CKD 1–3), která statisticky významně korelovala s odhadovanou glomerulární filtrací (GFR;  $r = 0,525$ ,  $p < 0,001$ ). Podobně flow-mediated dilation a tepenná tuhost významně korelovaly s odhadovanou glomerulární filtrací ( $r = 0,319$ ,  $p = 0,007$  a  $r = -0,365$ ,  $p = 0,001$ ). Při multivariační regresní analýze zůstala tepenná tuhost nejsilnějším nezávislým prediktorem maximální spotřeby kyslíku ( $\beta = -0,301$ ,  $p = 0,01$ ). Koncentrace cirkulujících microRNAs-164 a -150 byly vyšší než u zdravých jedinců a korelovaly s glomerulární filtrací, s tepennou tuhostí a také s  $VO_{2\max}$  – tato poslední korelace však zmizela, pokud byla provedena adjustace na tepennou tuhost.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Nemocní s CKD mají menší fyzickou sílu a sníženou kapacitu pro tělesnou zátěž, což představuje časný a multifaktoriální znak této choroby. Za příčiny byly považovány původně komorbidita – systémová metabolická acidóza, zánětlivý stav, malnutrice a kachektizace, dříve často zvrázněné nedostatečnou dialyzací při neadekvátní dávce dialýzy, které se jistě uplatňují, nevysvětlují však situaci kompletně. Dříve než byl k dispozici erythropoetin, byl stav potencionován renální anémií. Nicméně poté, co je erythropoetin univerzálně dostupný, se ukazuje, že ani korekce hemoglobinu k téměř normálním hodnotám, což bylo svého času považováno za správné, nevede k úplné korekci funkční kapacity pacientů s CKD.<sup>5</sup> Zdá se, že kromě snížené dodávky kyslíku se uplatňuje nedostatečná svalová hmota a izometrická síla. Vlastně se ukázalo, že pro stupeň cvičení je dodávka kyslíku přiměřená a pravděpodobně dostatečná.<sup>6</sup> Proximální myopatie dolních končetin je u dialyzovaných častou komplikací. Jako další faktory nedostatečné výkonnosti se ukazují abnormality myocytů a enzymatická dysfunkce (zejména  $Na^+/K^+$ -ATPáza), subklinická systémová inflamace a mitochondriální dysfunkce.<sup>7</sup>

V předkládané studii autoři doložili, že při CKD je přítomna porucha jak endoteliální funkce, tak zvýšená tepenná tuhost, ale pouze tepenná tuhost přispívá jako nezávislý faktor ke snížení maximální aerobní kapacity.

Prioritním aspektem studie je studium microRNA v této souvislosti. MicroRNAs jsou RNAs o 18–25 nukleotidech, které se podílejí na regulaci posttranskripční genové exprese. Zdájí se být slibnými biomarkery nemocí, protože do cirkulace se mohou dostat velká kvanta stabilní microRNA. Je známo, že microRNAs jsou důležité pro erythropoézu. Mnohé microRNAs jsou přítomny ve vyvíjejících se erytroidních buňkách, koncentrace většiny z nich klesá s tím, jak prekursor dozrávají, což podporuje představu, že mohou regulovat načasování genů

Autoři uzavírají, že tepenná tuhost přispívá k celkovému snížení aerobní kapacity u nemocných s CKD v predialýze nezávisle na věku, na koncentraci hemoglobinu a na endoteliální funkci, a domnívají se, že představuje slibný terapeutický cíl pro zlepšení zátěžové kapacity v této populaci. Příčiny, proč korelují cirkulující koncentrace microRNA-146 a microRNA-150 se sníženou funkcí ledvin a se zvýšenou tepennou tuhostí, navrhuje autoři objasnit v dalších studiích. Retenci microRNAs v organismu při snížené glomerulární filtraci jako možnou příčinu jejich zvýšených koncentrací v organismu v diskusi kupodivu nezvažují.

důležitých pro syntézu proteinů erytroidních buněk v pozdějších fázích. MicroRNAs jsou studovány v souvislosti s různými malignitami, jejich koncentrace se zvyšuje u infarktu myokardu, u srdečního selhání, ale i u zdravých jedinců, právě například v souvislosti s aerobní výkonností.<sup>4</sup> MicroRNAs jsou uvolňovány do cirkulace z různých buněk za fyziologických podmínek nebo při poškození a v cirkulaci zůstávají v překvapivě stabilní formě. V předkládané studii autoři zjistili vztah studovaných microRNAs právě k  $VO_{2\max}$  ale i ke glomerulární filtraci a k tuhosti tepen. Vztah ke glomerulární filtraci je pravděpodobně do značné míry výrazem jejich retence při snížené clearance. Je otázkou, zda budou moci být microRNAs využity jako spolehlivé biomarkery, či dokonce jako terapeutický cíl.

## LITERATURA

1. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;59:126–134.
2. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNA in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997–1006.
3. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011;469:336–342.
4. Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, et al. Circulating microRNAs and aerobic fitness—the HUNT-Study. *PLoS One* 2013;8(2):e57496.doi:10.1371/journal.pone.0057496. Epub 2013 Feb 28.
5. McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, et al. Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1182–1187.
6. Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, et al. Isokinetic muscle strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16:109–114.
7. Diesel W, Knight BK, Noades TE, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;22:677–684.

# Chaperon migalastat versus enzymová terapie u Fabryho choroby – 18měsíční studie ATTRACT

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al.

*Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT. J Med Genet doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178.*

Migalastat je malá molekula, farmakologicky chaperon, která se reverzibilně váže na aktivní místo v enzymu  $\alpha$ -galaktosidáze. Gen je lokalizován na chromosomu X (*GLA* gen). Chaperon je však účinný jen u specifických záměnných mutací genu.

ATTRACT, studie fáze III, trvala 18 měsíců, následně pak byli pacienti 12 měsíců v otevřené fázi studie léčeni migalastatem. Pacienti, kteří byli původně léčeni agalsidázou  $\alpha$  nebo  $\beta$  (enzyme replacement therapy, ERT), byli randomizováni v poměru 1,5 : 1 k terapii migalastatem, který se užívá v tabletách po 150 mg ob den. Pacienti ve věkovém rozmezí 16–74 let museli být léčeni před vstupem do studie minimálně 12 měsíců ERT a jejich odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) musela činit minimálně 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (do stadia CKD 3b). Pokud pacienti užívali ACEI (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu), pak museli užívat stejnou dávku aspoň po čtyři poslední týdny.

U všech pacientů byla nalezena mutace v *GLA* genu a stanovena odpověď na migalastat v buněčné esaji HEK-293 (human embryonic kidney). Pokud v esaji po podání migalastatu došlo k vzestupu aktivity enzymu na 1,2násobek původní aktivity, byli pacienti označeni jako senzitivní k chaperonům a mohli být vybráni do studie.

Z 60 pacientů s Fabryho chorobou senzitivních na chaperony užívalo nakonec 36 pacientů migalastat a 24 zůstalo na léčbě ERT. Celkem 36 % pacientů senzitivních na chaperony mělo klasický fenotyp Fabryho choroby (časný nástup příznaků, nízká aktivita  $\alpha$ -galaktosidázy, multiorgánové postižení). Po 18 měsících byla renální funkce hodnocena jak výpočtem pomocí vzorce CKD-EPI, tak měřena scintigraficky. Dále bylo provedeno porovnání významných klinických událostí (jako infarkt myokardu, nová symptomatická arytmie, kardiální insuficience III–IV, mozková příhoda, z renálních událostí po-

kles eGFR o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vzestup proteinurie o více než třetinu), nemocní byli vyšetřeni echokardiograficky a byla stanovena koncentrace plazmatického globotriaosylsfinhosinu (lyso-Gb3).

Změny v glomerulární filtraci se významně nelišily mezi pacienty léčenými migalastatem (mGFR  $-4,35 \pm 1,64$ ) nebo ERT ( $-3,24 \pm 2,27$ ). U skupiny léčených migalastatem byl nárůst proteinurie významně nižší než u pacientů léčených ERT (49,2 mg versus 194,5 mg).

Celkem 29 % pacientů s léčbou migalastatem a 44 % pacientů léčených ERT prodělalo během 18 měsíců významnou renální, kardiální nebo cerebrovaskulární událost. U pacientů léčených migalastatem došlo k významně většímu poklesu hmoty levé srdeční komory, než tomu bylo u pacientů, kteří byli stále léčeni ERT ( $-6,6$  g/m<sup>2</sup> versus  $-2,0$  g/m<sup>2</sup>). Pokles hmoty levé srdeční komory koreloval i se zmenšením tloušťky septa levé komory, nekoreloval však se zmenšením tloušťky zadní stěny levé komory. U pacientů s genovou mutací citlivou na chaperon užívajících migalastat zůstaly plazmatické koncentrace lyso-Gb3 nízké a stabilní. Časté pálivé bolesti plosek a dlaní byly ovlivněny stejně migalastatem i ERT.

Léčba migalastatem byla bezpečná a byla pacienty dobře tolerována. Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný u pacientů užívajících migalastat jako u léčených ERT (94 % versus 95 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem migalastatu byla nazofaryngitida (u 33 % pacientů) a bolest hlavy (u 24 % pacientů). Všechny nežádoucí účinky byly však mírné nebo střední závažnosti a nevedly k přerušení léčby.

Závěrem studie tedy bylo, že migalastat je účinný a bezpečný perorální lék u pacientů s vhodnými mutacemi *GLA* genu. Léčba migalastatem byla spojena s významným zmenšením hypertrofie levé komory a vedla k výraznějšímu poklesu proteinurie než ERT.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Perorální migalastat je farmakologicky chaperon a byl vyvinut jako alternativa k intravenózní enzymatické terapii. Váže se reverzibilně na aktivní místa  $\alpha$ -galaktosidázy a u některých mutací enzym stabilizuje a umožní nasměrování aktivního enzymu do lysozomu, místa jeho působení.

Pacienti s Fabryho chorobou jsou už více než deset let léčeni enzymovou substituční terapií (ERT, enzyme replacement therapy). Na trhu jsou dostupné dva přípravky: agalsidáza  $\beta$  (Genzyme), která se podává v dávce 1 mg/kg, a agalsidáza  $\alpha$  (Shire), která se podává v dávce 0,2 mg/kg. Rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci. Lék se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Jak však ukázala pětiletá retrospektivní analýza, až u 40 % mužů se vytvářejí protilátky proti podávané agalsidáze, což je spojeno s vyšší koncentrací lyso-Gb<sub>3</sub> a následně s progresí hypertrofie levé komory a s poklesem renální funkce.<sup>1</sup>

Výhodou tablety migalastatu je tedy její snadnější aplikace (podávání doma) a účinnost i u pacientů s protilátkami proti agalsidáze. Režim podávání migalastatu ob den vytváří jistě fyziologičtější situaci v organismu než nárazové podávání ERT jednou za dva týdny. Další výhodou je možnost podávání migalastatu u pacientů s alergickou reakcí na infuzi s ERT.

Pokles glomerulární filtrace u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT činil  $-2,2$  až  $-2,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a podobný pokles eGFR byl zaznamenán i u pacientů léčených migalastatem.

Ve studii s migalastatem, kde pacienti nebyli před nasazením chaperonu vůbec léčeni ERT, vedl přípravek k obdobné stabilizaci poklesu glomerulární filtrace.<sup>2</sup> V této studii však původně nebyly dostupné eseje ke stanovení vhodných mutací, což mohlo ovlivnit nejednoznačné výsledky. Na druhou stranu byly hodnoceny renální biopsie a byla stanovována

hodnota lyso-Gb<sub>3</sub> v různých buňkách po šesti měsících léčby migalastatem, kdy došlo k významnému poklesu střádání až u 50 % pacientů nejčastěji v mezangiálních buňkách a nejméně v podocytech, což ale určitě bylo ovlivněno i krátkou dobou podávání migalastatu.

Další výhodou malé molekuly migalastatu je větší distribuční objem ve srovnání s ERT, a proto se předpokládá lepší průnik této molekuly do orgánů a tkání. Je to jeden z dalších důvodů, proč pravděpodobně došlo při terapii migalastatem k významnější redukci hypertrofie levé komory, a to opět i u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni ERT.<sup>2</sup>

Ke stabilizaci koncentrací plazmatických lyso-Gb<sub>3</sub> dochází pouze u pacientů se senzitivními mutacemi GLA genu, což je nutné ověřit v GLP HEK esaji. Nyní se odhaduje, že asi 35–50 % pacientů trpících Fabryho chorobou má odpovědnou mutaci v GLA genu a bude pozitivně odpovídat na léčbu migalastatem.

Závěrem lze tedy říci, že migalastat bude mít u pacientů s Fabryho chorobou a s vhodnou genovou mutací jistě velký význam. Povede k možnosti léčby Fabryho choroby v tabletách v domácím prostředí a jeho účinek především na hypertrofii levé komory je dokonce významnější než vliv ERT. Nezastupitelné místo bude mít zejména u pacientů s alergickými reakcemi na ERT a s protilátkami proti ERT.

## LITERATURA

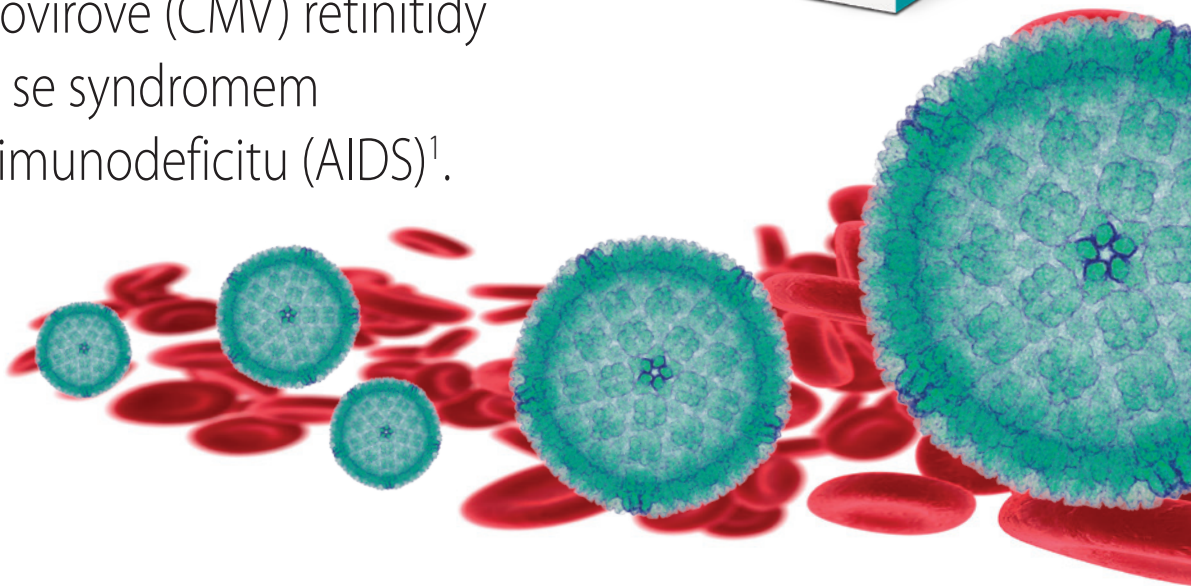
1. Lenders M, Stypmann J, Duning T, et al. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:256–264.
2. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacological chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545–555.



# Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety

## Vaše volba pro:

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



### 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 valgancicloviru 450 mg. Přípravek obsahuje laktosu. **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. Proloužení 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. Pokud se zvláštnímu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledviny; 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 mydlem 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 teroukoli 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 valganciclovir, ganciclovir nebo na teroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacicloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. **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 spojené 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 zahajována 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 přinášejí 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 postižení 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 bariérovou antikoncepci 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:** Žadate zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, www.sukl.cz/nahlasiť-nezadouci-ucinek. Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, jsou vhodné metody 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 seznamte se Souhrnem údajů o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

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