

# postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XV | červen 2017

## ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

### PŘEDSEDKYNĚ

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

### ČLENOVÉ

**Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

**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 LF UK Praha a FN Plzeň

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

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

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

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

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

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

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

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



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** aHUS a C3 nefropatie: doporučení pro diagnostiku a léčbu  
*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*

## NÁZOR HOSTA

- 8** Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci diabetologa  
*Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 11** Prognostický význam pentosidinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin  
*Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.*
- 13** Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin způsobená mutacemi PKD2 – prevalence, klinický průběh, spektrum mutací a prognóza  
*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*
- 15** Intradialyzační magnetická rezonance srdce prováděná ke zhodnocení kardiovaskulární odpovědi v krátkodobé studii srovnávající hemodiafiltraci a hemodialýzu  
*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*
- 18** Koncentrace CA125 v effluentu a v séru klinicky stabilních pacientů léčených peritoneální dialýzou  
*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*
- 20** Terapeutický přístup k membranózní nefropatii by měl být založen na hodnocení titru protilátek proti PLA2R  
*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*
- 23** Nedostatek důkazů nás neopravňuje k nečinnosti  
*Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA*
- 26** Ambulantně měřený TK ve spánku je nezávislým prognostickým markerem CKD  
*Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.*
- 29** Intravenózní hydratace v prevenci kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin  
*Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.*
- 31** Zhodnocení rizika vývoje kontrastem indukované nefropatie  
*MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

## KAZUISTIKY

- 34** Antikoagulancii indukovaná nefropatie navozená duální antiagregační terapií  
*MUDr. Ivan Zahrádka; MUDr. Vojtěch Petr; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.; MUDr. Martin Havrdá; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*

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



**MEDICAL TRIBUNE CZ**

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: MUDr. Marta Šimůnková, Mgr. Klára Procházková, 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 © 2017 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

---

# aHUS a C3 nefropatie: doporučení pro diagnostiku a léčbu

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

## SOUHRN

Diagnostika a léčba onemocnění spojených s nadměrnou aktivací komplementu se stále posouvá dopředu, nicméně s ohledem na to, že jde o vzácná onemocnění, je povědomí o těchto chorobách poměrně malé. Poškození ledvin mohou tyto choroby způsobovat buď formou trombotické mikroangiopatie (všechny formy hemolyticko-uremického syndromu), nebo depozicí složek komplementu (zejména C3) v různých částech ledvin (C3 glomerulopatie). Pochopení základních patogenetických mechanismů nám může pomoci v diagnostice, ale i v léčbě těchto stavů.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** atypický hemolyticko-uremický syndrom – C3 nefropatie – trombotická mikroangiopatie – komplement – ekulizumab

V roce 2015 se sešel panel expertů zastoupených v iniciativě KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) na konferenci věnované sporným otázkám, kde se snažili definovat problémy spojené s onemocněními komplementu (zejména atypického hemolyticko-uremického syndromu – aHUS – a C3 glomerulopatie – C3G) a navrhnout doporučení pro jejich diagnostiku a léčbu. Závěry této konference pak publikovali v roce 2017 v souhrnném článku.<sup>1</sup>

Jak u aHUS, tak u C3G hraje aktivace komplementu zásadní roli v patogenezi onemocnění. Atypický hemolyticko-uremický syndrom je velmi vzácné onemocnění s incidencí přibližně 0,5 pacientů/milion, které se většinou manifestuje akutním poškozením ledvin, trombocytopenií, trombotickou mikroangiopatií (TMA) s hemolytickou anémií. Ostatní onemocnění patřící do skupiny TMA zahrnují hemolyticko-uremický syndrom způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shigatoxin (STEC-HUS), trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP), antifosfolipidový syndrom (APS) a řadu dalších, většinou systémových onemocnění. Více než 50 % nemocných s aHUS má vrozenou či získanou abnormalitu v komplementu, která způsobuje aktivaci alternativní cesty komplementu a aktivaci endotelu. Existují ale i vrozené abnormality proteinů nepatřících do komplementové kaskády, např. mutace v genu DGKE (diacylglycerol kinase  $\xi$ ), které mají fenotyp shodný s aHUS. Do nedávné doby byla prognóza nemocných s aHUS velmi špatná a u řady nemocných

onemocnění progredovalo do terminálního selhání ledvin během dvou let od stanovení diagnózy. Se zavedením inhibitorů komplementu do léčby se významně zlepšila možnost kontrolovat průběh onemocnění a zabránit rozvoji ireverzibilního renálního poškození.

C3 glomerulopatie patří rovněž mezi extrémně vzácná onemocnění (incidence přibližně 1,0 pacient/milion/rok), pro které je typické progredující renální postižení spojené s nekontrolovanou aktivací komplementové kaskády s depozicí C3 v glomerulech. Geneticky navozený či získaný defekt postihuje zejména C3 konvertázu a je rovněž spojen s aktivací alternativní cesty komplementu. V závislosti na interindividuální variabilitě pak vznikají dvě různé podskupiny tohoto onemocnění: nemoc s ukládáním denzních depozit (DDD) a C3 glomerulonefritida (C3GN). Rozlišení obou forem onemocnění je možné jen pomocí renální biopsie.

## Renální patologie

### Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Atypický hemolyticko-uremický syndrom je typickým představitelem TMA a může způsobovat jak akutní, tak chronické poškození ledvin. Poškozené bývají zejména glomeruly, arterioly i arterie, druhotně pak dochází k poškození i dalších struktur ledvin, např. tubulů a intersticia. Mezi akutní formy poškození v renální biopsii (RB) patří zejména všudypřítomné tromby, intramurální

depozita fibrinu, edém a „odloupání“ buněk endotelu, mezangiolyza, přítomnost fragmentovaných erytrocytů či vznik mikroaneuryzmat. Mezi chronické formy poškození lze zařadit rozšíření stěny kapilárních kliček až se zdvojením jejich kontury, rozšíření subendoteliálních prostor, hyalinní depozita v arteriolách či fibrózní ztlustění intimy cév s jejich koncentricky laminární strukturou (vzhled cibulových vrstev jako projev myofibrilární proliferace). K diagnóze přispívá přítomnost depozit pozitivně se barvících na C5b-9, jež se ale běžně nestanovuje. Přítomnost známek TMA v renální biopsii významným způsobem přispívá k diagnostice těchto chorob, ale jednotlivé formy TMA nemají své specifické rysy, a tudíž z RB nelze určit etiologii vzniklé TMA. Renální biopsie ale může pomoci v odhadu rozsahu poškození ledvin a předpokládané renální prognózy.

### C3 glomerulopatie

Pro C3G je typické ukládání fragmentů C3 složky komplementu ve formě depozit v ledvinách při imunofluorescenčním vyšetření (IF), zatímco ostatní vyšetřované složky jsou negativní či silně potlačeny (zejména imunoglobuliny či C1q složka komplementu). Imunofluorescenční vyšetření je klíčové pro stanovení diagnózy C3G. Podle místa, kde se depozita dominantně kumulují při vyšetření elektronovou mikroskopií, pak mluvíme o DDD (denzní depo-

zita intramembranózně v bazální membráně glomerulů) anebo o C3GN (světle denzní amorfní depozita zejména v mezangiu, paramezangiálně, subendoteliálně a subepiteliálně). U některých pacientů mohou být přítomny v RB i nekrózy, srpky a poměrně často i subepiteliální depozita označovaná jako „humps“. Imunofluorescenční kritéria pro C3 dominanci ale nesplňují všechny C3G, zejména v iniciálních fázích onemocnění, a tak se doporučuje (zejména u onemocnění s atypickým průběhem) RB časem opakovat. Načasování RB je velmi důležité, jelikož C3G se často manifestují v průběhu nějaké závažnější infekce. I zde se můžeme s přechodnou dominantní depozicí C3 v RB setkat, ale u parainfekčních typů postižení se depozita časem vymyjí a renální parametry se upravují, zatímco u C3G zůstávají či přibývají. Určitou pomocí může být i vyšetření na přítomnost C4d složky komplementu, jelikož její pozitivita svědčí pro GN mediovanou imuno-komplexy.

### Klinická manifestace

#### Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Termín aHUS byl původně používán pro všechny formy hemolyticko-uremického syndromu (HUS) s výjimkou STEC-HUS. Současná klasifikace ale reflektuje novější poznatky o etiopatogenezi a mechanismu vzniku těchto

TAB. 1 Klasifikace trombotických mikroangiopatií podle etiologie<sup>2</sup>

Trombotické mikroangiopatie	
<b>Trombotická trombocytopenická purpura</b> Aktivita ADAMTS13 < 10 %	Kongenitální deficit ADAMTS13 (mutace v genu pro ADAMTS13) Anti-ADAMTS13 protilátky
<b>HELLP syndrom</b>	HUS asociovaný s koexistujícími chorobami Transplantace kostní dřeně Transplantace solidních orgánů Malignity/protinádorová terapie Autoimunitní choroby (SLE, antifosfolipidový syndrom, sklerodermie, dermatomyositida) Léky (CNI, sirolimus, anti-VEGF protilátky, tiklopidin, interferon β...) Maligní hypertenze Infekce HIV
<b>Hemolyticko-uremický syndrom</b>	Streptococcus pneumoniae – HUS Influenza A/H1N1 – HUS STEC-HUS HUS s deficitem kobalaminu C HUS při mutaci v DGKE HUS s aktivací či dysregulací v alternativní cestě komplementu (atypický HUS) Anti-CFH protilátky Mutace ve faktorech: CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD Nejasné příčiny HUS

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; C3 – faktor komplementu C3; CFB – faktor komplementu B; CFH – faktor komplementu H; CFI – faktor komplementu I; CNI – kalcineurinové inhibitory; DGKE – diacylglycerol kinase ε; HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count; MCP – membránový proteinový kofaktor (membrane cofactor protein); SLE – systémový lupus erythematosus; STEC – Escherichia coli produkující shigatoxin; THBD – trombomodulin; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.

onemocnění spolu se znalostí jejich genetického podkladu a spouštěcích faktorů. S ohledem na tyto poznatky někteří klinici používají termín „primární aHUS“ pro stavy spojené striktně s prokázanými odchylkami v alternativní cestě aktivace komplementu (geneticky způsobené, s přítomností protilátek) a na „sekundární aHUS“, tedy ty ostatní. Problém ale je, že jen u zhruba 60 % nemocných se podaří prokázat genetickou abnormalitu přesto, že se jasně chovají jako primární aHUS (relabující či refrakterní formy aHUS). Navíc u řady nemocných s primárním aHUS dochází k manifestaci onemocnění až po zásahu jakéhosi „spouštěče“ a do té doby je choroba asymptomatická. Mezi tyto spouštěče (někdy také nazývané *complement amplifying conditions*) patří třeba určité typy infekcí, léků, autoimunitních chorob, těhotenství či transplantace (**tab. 1**). Tyto choroby pak samy mohou být příčinou vzniku časově omezeného sekundárního aHUS. První manifestace TMA u primárních forem aHUS bývá většinou nejzávažnější a může být spojena s vysokou morbiditou (zejména s rizikem renálního selhání u 70 % jedinců), ale i mortalitou. Klinické projevy onemocnění jsou uvedeny v **tab. 2**. Dosud není zcela jasné, zda tyto klinické projevy jsou způsobeny aktivací komplementu, TMA či jinými faktory, jako je maligní hypertenze či uremie.

### C3 glomerulopatie

C3 glomerulopatie je onemocnění s chronickým průběhem, které má ve většině případů progresivní charakter. Typicky se projevuje trvalou aktivitou alternativní cesty komplementu (snížení hodnoty C3 složky v séru) s deseti-letým přežíváním pacientů s onemocněním ledvin přibližně v 50 %.<sup>3</sup> Nejčastějšími nálezy v moči je hematurie a jiná než nefrotická proteinurie (35 %), nefrotický syndrom (35 %), ale někdy se objevuje i nefritický syndrom a u 20 % jedinců jde o poměrně rychle progredující glomerulonefritidu (GN). Často bývá přítomna i těžká arteriální hypertenze (50–80 %). Jako extrarenální manifestace je u DDD popisován výskyt parciální lipodystrofie a přítomnost drúz v retině, což je oboje důsledkem aktivace komplementu. Získaná parciální lipodystrofie se nejčastěji vyskytuje u jedinců, kteří mají pozitivní C3 nefritický faktor (C3Nef; protilátka proti C3 konvertáze).

### Laboratorní testy

#### Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Po potvrzení přítomnosti TMA je na prvním místě potřeba vyloučit TTP stanovením aktivity ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*) a případně přítomnost protilátek proti ADAMTS13; diagnózu TTP potvrzuje jeho koncentrace pod 10 % běžné aktivity. Dále bychom měli vyšetřit expresi CD46 na povrchu makrofágů a odebrat sérum na stanovení přítomnosti protilátek proti komplementárnímu faktoru H (anti-CFH). Současně vylučujeme další příčiny HUS, zejména STEC-HUS (kultivace stolice na přítomnost *E. coli*

TAB. 2 Nejčastější klinické projevy vyskytující se u nemocných s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem

Poškozený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšená koncentrace kreatininu Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difúzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjem Nauzea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

s produkcí shigatoxinu) a jiné sekundární formy aHUS (viz **tab. 1**). Po stanovení diagnózy „primární aHUS“ by mělo následovat genetické vyšetření nemocných, jehož znalost není podmínkou zahájení specifické terapie. Nezbytností ale je znalost výsledků genetiky v případě, že onemocnění progredovalo do terminálního selhání ledvin a plánujeme u něj transplantaci ledviny (TxL), zejména pokud by mělo jít o živého dárce. Vyšetřování anti-CFH protilátek by mělo být prováděno opakovaně (zejména u dětí a v období před TxL).

### C3 glomerulopatie

Typickým laboratorním nálezem u nemocných s C3G je snížení plazmatické koncentrace C3 složky komplementu (až u 75 % nemocných). Rovněž u aHUS, STEC-HUS či jiných chorob ledvin (např. parainfekčních) může být koncentrace C3 v plazmě snižena, takže jde o ukazatel nespecifický, nicméně tento nález diagnózu výrazně podporuje. U nemocných s DDD by měla být vyloučena přítomnost C3Nef. Pro aktivaci alternativní složky komplementu také svědčí snížená aktivita složky CH50 komplementu. U některých pacientů s C3G může být onemocnění spojeno s přítomností anti-CFH protilátek anebo s pozitivitou monoklonálních lehkých řetězců kappa či lambda v séru. Genetické vyšetření u nemocných s C3G není rutinně doporučováno, nicméně může napomoci v případě rozhodování o léčbě (blokáda komplementu versus imunosupresivní léčba). Jednoznačně namísto je ale pak u onemocnění

TAB. 3 Profylaktická terapie u aHUS po transplantaci ledviny<sup>1</sup>

Riziko rekurence	Léčba
<b>Vysoké riziko rekurence (50–100 %)</b>	
Předchozí časná rekurence ve štěpu bez ohledu na typ mutace Patogenní mutace Mutace v genech aktivujících komplement (C3, CFB)	Profylaktické podávání ekulizumabu (podat nejpozději v den transplantace)
<b>Střední riziko rekurence</b>	
Bez identifikované mutace Izolovaná mutace v CFI Mutace s nejasným patogenetickým podkladem Perzistující nízký titr anti-CFH protilátek	Profylaktické podávání ekulizumabu nebo provádění výměnných plazmaferéz
<b>Nízké riziko rekurence (&lt; 10 %)</b>	
Izolované mutace v MCP	
Trvale negativní titr anti-CFH protilátek	Bez profylaktické terapie

aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom (atypical hemolytic-uremic syndrome); C3 – faktor komplementu C3; CFB – faktor komplementu B; CFH – faktor komplementu H; CFI – faktor komplementu I; MCP – membránový proteinový kofaktor (membrane cofactor protein).

s rodinným výskytem, jasným genetickým defektem anebo v případě plánování příbuzenské TxL. Riziko rekurence C3G ve štěpu se totiž odhaduje až na 50 %.

## Terapie

### Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Všichni nemocní s primárním aHUS jsou vhodnými kandidáty pro léčbu inhibitory komplementu (např. ekulizumab; monoklonální protilátka proti C5). Tato léčba je účinná a vede k rychlému vymizení známek TMA a ke vzestupu

počtu trombocytů. Dávkování léku vycházelo z několika studií, na jejichž základě se vygenerovalo optimální schéma podávání.<sup>4,5</sup> Při dodržování doporučeného dávkování není potřeba kontrolovat účinnost léku pomocí parametrů ukazujících na inhibici komplementu. Jiná situace ale nastává, pokud bychom chtěli léčbu přerušit či ukončit. Zde jasná doporučení neexistují a účinnost léku je nutné kontrolovat například stanovením aktivity alternativní cesty komplementu (AH50), která by při účinné léčbě měla být nižší než 10 % normy. Léčbu se nedoporučuje vysazovat v době interkurentních infekcí (s výjimkou infekcí s en-

TAB. 4 Doporučený postup pro léčbu C3 glomerulopatie<sup>1</sup>

<b>Všichni nemocní</b>	
Optimální kontrola krevního tlaku	U dětí 90 % hodnot pro normu doporučenou pro jejich věk U dospělých < 120/80 mm Hg
Optimální nutrice	Nutrice zohledňující normální růst u dětí a optimální hmotnost u dospělých
Kontrola hyperlipidemie	Statin
<b>Pacienti se středním rizikem</b>	
<b>Popis rizika</b>	<b>Doporučení</b>
Proteinurie > 500 mg/den přes podpůrnou léčbu nebo středně závažný zánět v renální biopsii nebo aktuální vzestup koncentrace S-kreatininu signalizující riziko progresu	Prednison Mykofenolát mofetil
<b>Pacienti s vysokým rizikem</b>	
<b>Popis rizika</b>	<b>Doporučení</b>
Proteinurie > 2 000 mg/den přes imunosupresivní či podpůrnou léčbu nebo závažný zánět v renální biopsii s endo- či extrakapilární proliferací přes imunosupresivní či podpůrnou léčbu nebo vzestup koncentrace S-kreatininu signalizující progresivní onemocnění přes imunosupresivní či podpůrnou léčbu	Pulzy metylprednisolonu stejně jako další anticelulární imunosupresivní terapie mají omezený dopad na rychle progredující onemocnění Pro podání ekulizumabu jako první linie terapie jsou zatím omezená data



kapsulujícími organismy), jelikož nemocným hrozí relaps onemocnění. Nemocní s tvorbou anti-CFH protilátek by měli být iniciálně léčeni také ekulizumabem; současně ale u nich zahajujeme i imunosupresivní léčbu (cyklofosfamid nebo rituximab v indukci; mykofenolát mofetil + kortikosteroidy v udržovací léčbě) a v závislosti na vlivu léčby a poklesu titru protilátek léčbu vysazujeme (ekulizumab; následně pak po šesti měsících je možné zvážit i ukončení imunosuprese). Tam, kde není ekulizumab dostupný, se k léčbě používají výměnné plazmaferézy. Ty lze indikovat i u nemocných s anti-CFH pozitivním aHUS, na úvod léčby u kriticky nemocných pacientů anebo na překlenutí doby, než je ekulizumab dostupný. Délka trvání léčby je v současné době velmi diskutovaným tématem. V rozhodování o ukončení terapie by měl být zohledněn typ mutace a dále výsledná úroveň renální funkce, aby došlo k optimální a maximální reparaci ledvin a minimalizovalo se riziko relapsu (provedené studie demonstrují vzestup glomerulární filtrace ještě po řadu měsíců od zahájení terapie).

Jelikož ekulizumab zvyšuje riziko infekce meningokokovou meningitidou, je nutné nemocné před zahájením léčby očkovat proti meningokokům (včetně typu B) anebo jim podávat profylaktickou antibiotickou terapii (během léčby ekulizumabem a po dobu 2–3 měsíců po jejím skončení).

Transplantace ledviny by neměla být provedena dříve než za šest měsíců po zahájení dialyzačního léčení (z dů-

vodů možné pokračující reparace renální funkce – viz výše) a samozřejmě za předpokladu, že kompletně vymizí známky TMA. Rozhodnutí o použití profylaktické terapie blokující komplement v návaznosti na TxL je uvedeno v **tab. 3**. Transplantace jater je možným terapeutickým přístupem u nemocných s těžkým průběhem onemocnění, s omezenou odpovědí na ekulizumab a s mutací ve faktorech syntetizovaných v játrech (CFH, CFI, C3, CB).<sup>6</sup>

### C3 glomerulopatie

Doporučení pro léčbu C3G jsou bohužel extrémně slabá, a to kvůli naprosté absenci studií. Existuje jen jedna randomizovaná studie, kde se podávaly samotné kortikosteroidy proti placebo u mezangiokapilární GN u dětí, která byla navíc zatížena velkou heterogenitou v terminologii i charakteristice vlastního onemocnění (studie z roku 1992, kdy se o současném dělení a definici C3G moc nevědělo). V jedné retrospektivní studii pak byly demonstrovány účinky mykofenolátu mofetilu u selektovaného vzorku jedinců.<sup>7</sup> Doporučení pro léčbu C3G jsou uvedena v **tab. 4** a představují spíše názor expertů než závěry podložené silnými daty. Existují kazuistická sdělení o účinnosti rituximabu či plazmaterapie u C3G, zejména tam, kde je onemocnění spojeno s přítomností protilátek (C3Nef, anti-CFH). Probíhají a plánují se studie zaměřující se zejména na blokátory aktivace komplementu.

### LITERATURA

1. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusion from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
3. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454–464.
4. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
5. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061–1073.
6. Coppo R, Caverio T, Roman E, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol* 2016;31:759–768.
7. Rabasco C, Caverio T, Romana E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1153–1160.

# Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci diabetologa

Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## SOUHRN

Pacienti s diabetem jsou často postiženi řadou komplikací, jednou z nich je diabetické onemocnění ledvin. Protože počet pacientů s diabetem narůstá a díky kvalitnější, avšak stále nedokonalé léčbě se prodlužuje doba jejich přežívání, zvyšuje se i počet pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Ačkoliv se výskyt nejzávažnějších stádií renálního selhání v populaci pacientů s diabetem daří relativně stabilizovat, narůstající počet pacientů s mírnějšími stupni renálního selhání významně ovlivňuje zdravotní péči. Z pohledu lékaře se jedná o komplikaci ovlivňující léčebné možnosti, monitoraci laboratorních parametrů a edukaci pacienta, pro plátce zdravotní péče to znamená navýšení nákladů a pacienti samotní se potýkají zejména s negativním dopadem onemocnění ledvin na kvalitu jejich života. Je tedy nutné hledat další cesty nad rámec pečlivé léčby hyperglykemie a arteriální hypertenze, které by mohly riziko rozvoje postižení ledvin příznivě ovlivnit, nejlépe již v časných stádiích léčby diabetu. Nadějnou lékovou skupinou, která nedávno vstoupila do klinické praxe, jsou inhibitory zpětné reabsorpce glukózy v proximálním tubulu prostřednictvím transportéru SGLT-2 – tzv. glifloziny. Některá data (zatím nejrobustnější data máme ze studií s empagliflozinem) naznačují, že mohou snižovat riziko rozvoje postižení ledvin specifickým mechanismem. Cílem tohoto článku je zamyslet se nad komplexním dopadem gliflozinů na klinickou praxi.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** diabetická nefropatie – empagliflozin – léčba diabetu – SGLT-2 – srdeční selhání

Pacient s diabetes mellitus (DM) je tradičně ohrožen pozdními komplikacemi diabetu, neuropatií, retinopatií a nefropatií. V posledních dvou desetiletích se výrazně zlepšila kvalita péče o pacienty s diabetem díky intenzivnějšímu vedení léčby tohoto onemocnění v iničiálních stádiích (podklady pro nutnost časně intervence antidiabetiky poskytly studie UKPDS a DCCT) a také díky novým farmakologickým možnostem léčby diabetu. Kromě metforminu, inzulinu a sulfonyleurey se ve zvýšené míře začaly používat inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) (gliptiny) a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1), v menší míře též glitazony, recentně inhibitory sodíko-glukózových transportérů 2 (SGLT-2) a v zahraničí i některé další látky. Významně se zvýšila i dostupnost prostředků pro samostatnou monitoraci hodnot glykemie pomocí osobních glukometrů, které přispěly k zapojení samotných pacientů do procesu léčby diabetu. Kromě toho si diabetologové zvykli soustředit svůj zájem nejen na koncentraci glukózy, ale všímali si také hodnot krevního tlaku (který snižovali preferenčně pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo

pomocí sartanů) a hodnot lipidů. Doporučení odborných společností definovala cílové hodnoty glykemie, krevního tlaku a lipidových parametrů tak, aby byl pacient s diabetem léčen komplexně a intervence více rizikových faktorů pro něj byla přínosem. Díky tomu se podařilo změnit trend nebezpečně narůstajícího výskytu pozdních komplikací diabetu včetně těch nejzávažnějších. Ačkoliv se v současnosti stále zvyšuje počet pacientů s diabetem zejména 2. typu, který představuje jistě přes 90 % všech případů DM, počty pacientů s těmi nejzávažnějšími komplikacemi, jako jsou amputace dolních končetin, proliferativní retinopatie s poškozením zraku a terminální fáze onemocnění ledvin, se stabilizují. Těchto případů v absolutních číslech v posledních letech již výrazně nepřibývá, což by mělo v diabetické populaci znamenat dokonce relativní pokles jejich výskytu, alespoň můžeme-li tak soudit podle dat z národního informačního systému Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). V některých státech, např. v Rakousku, se dokonce podařilo nepříznivý trend obrátit, a dokonce již došlo k poklesu počtu provedených transplantací ledvin. Nicméně s tím, jak stoupá počet pa-



cientů s diabetem 2. typu a tito pacienti se dožívají díky kvalitnější péči vyššího věku, se nevyhneme nárůstu počtu pacientů, u kterých se diabetické onemocnění ledvin rozvine.

Onemocnění ledvin představuje pro diabetologa i pacienta hned několik problémů najednou. Prvním je často nutnost upravovat léčbu, protože některé léky nelze podávat diabetikovi při onemocnění ledvin zejména v jeho pokročilejších fázích, nebo je alespoň nutné upravovat jejich dávkování. To se týká metforminu, většiny sulfonylureových derivátů (u nichž se především zvyšuje riziko hypoglykemie), všech gliptinů s výjimkou linagliptinu, v pokročilejších případech i agonistů receptoru pro GLP-1 a inhibitorů SGLT-2. Jiné léky mohou být nevhodné – např. glitazony kvůli retenci tekutin. I v případě inzulínu, který bývá často jedinou zbývajícím farmakoterapeutickou možností, je ve většině případů nutné upravovat dávkování. Dalším problémem je celkové riziko pacienta, které se u diabetika s postižením ledvin výrazně zvyšuje. Nefropatie představuje marker zvýšeného rizika rozvoje dalších mikrovaskulárních komplikací, zejména retinopatie, ale i makrovaskulárních komplikací – vzrůstá riziko vzniku kardiovaskulárních i cerebrovaskulárních příhod a též riziko srdečního selhání. V takovém případě je potom nutné zvažovat a upravovat i další medikaci, zejména léčbu antihypertenziv, hypolipidemiky a antiagregancii.

V situaci, kdy se u pacienta rozvine závažné postižení funkce ledvin, je často jedinou zbývajícím možností léčby podávání inzulínu. Léčba inzulínem je však u pacientů s poškozením ledvin riziková. Inzulín je považován za antidiabetikum s nejvyšším rizikem rozvoje hypoglykemie i u pacientů bez přidružených onemocnění. U pacientů s nefropatií však přispívá ke zvýšenému riziku hypoglykemie snížená produkce glukózy ledvinami (klesá glukoneogeneze v redukované masě renálního parenchymu), v parenchymu ledvin se navíc vyskytují i enzymy inzulinázy, které inzulín degradují. V případě klesajícího množství renálního parenchymu v pokročilých fázích diabetické nefropatie inzulín déle přetrvává v krevním řečišti a prodlužuje se jeho působení, čímž se opět zvyšuje riziko hypoglykemie.

Problematické je i hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu podle hodnoty glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ). V pokročilejších stádiích postižení ledvin se zkracuje doba přežívání červených krvinek, nositelek hemoglobinu, i doba jejich expozice systémovým koncentracím glukózy. Hodnoty  $HbA_{1c}$  jsou proto často nižší, než odpovídá reálné hodnotě jejich průměrné glykemie, což komplikuje úpravu antidiabetické léčby. Nároky na pravidelnou monitoraci hodnot glykemie pacientem (nebo jeho příbuznými) každopádně vzrůstají. Je tedy jasné, že mnohem lepší je postižení ledvin předcházet, než se pak složitě potýkat s komplikacemi, které jeho rozvinutější formy přinášejí.

Primárním úkolem diabetologa z hlediska prevence renálního postižení je snížení glykemie a její udržení co nejbližší cílovému rozmezí, zároveň s pečlivě léčenou hy-

pertenzí. V časných fázích diabetu se při hyperglykemii rozvíjí nejprve glomerulární hyperfiltrace, která ledviny nadměrně zatěžuje a je považována za první fázi diabetického onemocnění ledvin. Uvádí se, že již ve fázi prediabetu se postižení ledvin vyskytuje u necelých 20 % pacientů. Hlavním patogenetickým mechanismem, který vede k postižení ledvin v dlouhodobém časovém horizontu, je však neenzymová glykace a oxidační stres. Oba tyto děje (v běžné míře probíhající u každého člověka) se výrazně akcelerují při hyperglykemii a způsobují aktivaci endotelu a jeho dysfunkci. Postupně dochází v kapilární stěně k rozvoji strukturálních změn, které v poslední fázi vedou k poškození a zániku glomerulu. Až donedávna prakticky nezáleželo na tom, jakým způsobem bylo snížení glykemie dosaženo, důležité bylo, že k němu vůbec došlo. Nejdůležitější tedy bylo omezit expozici organismu hyperglykemii, přičemž mechanismus poklesu glykemie nebyl podstatný – pokud pacient optimálně spolupracoval a upravil životosprávu, mohla ke snížení glykemie vést i pouhá režimová opatření (i když z praxe víme, že procento takto spolupracujících pacientů je velmi nízké, rozhodně nižší než 10 % v časovém horizontu deseti let po zjištění diagnózy DM). Přes veškerá opatření zaměřená na léčbu diabetu a hypertenze zatím nedokážeme rozvoji a progresi diabetické nefropatie předcházet ani u všech relativně dobře kompenzovaných pacientů, což je patrně dáno jejich rozdílnou vnímavostí k procesům glykace a oxidačního stresu. Navíc bohužel ještě stále většina pacientů optimální kompenzace diabetu nedosahuje a ani krevní tlak se u nich nepohybuje v optimálním rozmezí. Proto se přibližně u 40 % pacientů s diabetem rozvíjí diabetické postižení ledvin. Je tedy nezbytné hledat stále nové cesty, které by mohly přispívat k dobré kompenzaci diabetu při optimální bezpečnosti léčby a jež by mohly zároveň přinášet i některé výhody nad rámec pouhého snížení glykemie.

Podle toho, co dnes víme o nové skupině antidiabetik – inhibitorech zpětné reabsorpce glukózy z proximálního tubulu prostřednictvím blokády transportérů SGLT-2, tzv. gliflozinech –, je možné, že právě tyto léky mohou významně změnit náš pohled na léčbu diabetu. Glifloziny snižují glykemii, krevní tlak, tělesnou hmotnost, mají diuretické účinky a možná působí i nějakými dalšími, dosud neznámými mechanismy. Empagliflozin, jako první a dosud jediná molekula z třídy gliflozinů, přinesl velmi zajímavé výsledky z kardiovaskulárně zaměřené klinické studie u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestní aterosklerózou – EMPA-REG OUTCOME. Pravděpodobnost primárního složeného třibodového cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) byla u pacientů, kteří užívali empagliflozin spolu se standardní antidiabetickou léčbou, statisticky významně nižší o 14 %. Superiority v primárním cílovém ukazateli bylo dosaženo především díky snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 %. Sledováno bylo

i riziko hospitalizace pro srdeční selhání, které při léčbě empagliflozinem pokleslo o 35 % velmi brzy po zahájení studie. Celková mortalita se při užívání empagliflozinu snížila ve srovnání s placebem o 32 %.

Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME byly natolik překvapivé, že okamžitě vyvolaly bouřlivou diskusi zaměřenou zejména na dosud neznámý mechanismus protektivního působení empagliflozinu. Dalším překvapením bylo velmi výrazné snížení rizika renálního poškození, a to vše v populaci pacientů, která byla již standardně léčena antidiabetiky a antihypertenzivy (přes 80 % pacientů užívalo ACEI nebo sartany). Empagliflozin snížil riziko nového nástupu nebo zhoršení nefropatie o 39 %, progresi známého poškození ledvin redukoval o 42 % a o 45 % snížil cílový ukazatel zahrnující zahájení náhrady funkce ledvin, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a úmrtí z renálních příčin. Tento účinek byl pozorován i u pacientů s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kterých bylo ve studii 26 %.

Krátce po zveřejnění výsledků studie s empagliflozinem byla publikována studie LEADER. Ve této studii s injekčně podávaným agonistou receptoru pro GLP-1 liraglutidem, která také prokázala redukci kardiovaskulárního rizika a nefroprotektu, byl pozorován přibližně poloviční účinek na obě sledované oblasti než u empagliflozinu a nebylo ovlivněno srdeční selhání. Opět není zcela jasné, jaké faktory se na příznivém výsledku studie LEADER podílely. Předpokládá se, že v tomto případě za výsledkem stojí ovlivnění tradičních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění spíše než specifické renální mechanismy a že k dosažení požadovaného účinku bude nutná delší léčba a možná i maximální dávka liraglutidu.

Zejména po publikaci dat empagliflozinu týkajících se renální funkce je nutné zvážit, jestli není vhodné změnit náš přístup k léčbě pacientů nejen u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (tam se již doporučení postupně mění), ale i v časných stádiích diabetu. U těchto pacientů bude empagliflozin spolehlivě snižovat glykemii, a tudíž i spolehlivě oddalovat rozvoj mikrovaskulárních komplikací. Nefroprotektu může ovlivňovat nad rámec snížení glykemie patrně specifickým mechanismem – nejspíše se jedná o ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby díky natriuretickému účinku (je blokována reabsorpce glukózy zároveň se sodíkem). Ten by se mohl projevit již

právě v časných stádiích diabetu, kdy v ledvinách dochází ke glomerulární hyperfiltraci. Navíc budou mít takto léčeni pacienti trochu nižší krevní tlak a mírně zhubnou. To se jim bude do budoucna velmi hodit, protože i dnes představuje diabetes 2. typu onemocnění progresivní, které má tendenci se s časem zhoršovat. Jak budou naši pacienti stárnout, bude u nich stoupat výskyt kardiovaskulárních komplikací, budou přibývat přidružená onemocnění a jejich kardiovaskulární riziko bude vysoké, nebo dokonce velmi vysoké. V tu chvíli můžeme počítat i s neglykemickými účinky empagliflozinu, což je právě pozitivní ovlivnění kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání a selhání ledvin prokázané ve studii EMPA-REG OUTCOME. Ačkoliv máme zatím k dispozici data pouze z této jediné klinické studie u vysoce rizikových pacientů, data z dalších předběžně publikovaných „real world“ studií, jako je např. CVD-REAL, naznačují, že by z léčby glifloziny mohla mít užitek i populace méně riziková, tedy nakonec prakticky všichni pacienti s diabetem. Na otázku, zda budou mít i další glifloziny stejné neglykemické účinky jako empagliflozin (redukce KV rizika, srdečního selhání a nefroprotektu), však ani tyto studie odpověď neposkytují. Zcela aktuální událostí, která přinesla data týkající se kardiovaskulárních onemocnění a renální funkce s dalším gliflozinem (kanagliflozinem), se stalo zveřejnění výsledků studií CANVAS a CANVAS-R na kongresu American Diabetes Association (ADA) v San Diegu v červnu 2017.

Tvář diabetologie a možnosti farmakoterapie diabetu 2. typu se v současné době významně mění. Léčba diabetu bude i do budoucna založena na dvou pilířích, jimiž jsou ovlivnění hyperglykemie a prevence mikrovaskulárních komplikací a zároveň i nezbytná prevence makrovaskulárních komplikací. Lékaři pečující o pacienty s diabetem však mají nyní nové možnosti a mohou zvolit antidiabetikum, které kromě snížení glykemie redukuje i kardiovaskulární riziko (včetně ovlivnění srdečního selhání) a zpomaluje progresi onemocnění ledvin. Nové informace se odrážejí i v doporučeních odborných diabetologických společností, kde je jasné uvedeno, že v léčbě diabetu by měla být preferována antidiabetika s prokázaným pozitivním ovlivněním kardiovaskulárního rizika. Již nyní se však otevírá otázka, jestli bychom neměli dát přednost zároveň i časné renoprotektivní léčbě.

#### LITERATURA

1. Kosiborod M, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Team: Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs – real world data from six countries and more than 300,000 patients: the CVD-Real study. Ústní sdělení, 66. Annual Scientific Session, American College of Cardiology, 17.–19. 3. 2017 Washington DC, USA.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

# Prognostický význam pentosidinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Machowska A, Sun J, Qureshi AR, et al.

*Plasma Pentosidine and Its Association with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. PLoS One 2016;11:e0163826.*

Kardiovaskulární riziko u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) ve srovnání s běžnou populací významně roste, především při poklesu glomerulární filtrace pod 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Kromě tradičních rizikových faktorů, jako jsou vyšší věk, hypertenze či diabetes mellitus, nabývají u těchto nemocných na významu také nové faktory spojené s uremií, jako je oxidační stres, zánět, objemové přetížení či poruchy kalciofosfátového metabolismu. Konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end-products, AGEs), mezi nimi např. pentosidin, karboxymetylylzin a další, jsou látkami, které se akumulují při CKD. Příčinou je nejen jejich zvýšená tvorba v souvislosti s hyperglykemií, oxidačním stresem a zánětem, ale též retence v důsledku snížené funkce ledvin. Uvažuje se, že mohou přispívat ke kardiovaskulárním komplikacím, nicméně jejich souvislost s kardiovaskulárním rizikem a mortalitou u nemocných s CKD je stále diskutována. Autoři práce se proto zaměřili na studium pentosidinu a jeho souvislosti s mortalitou u nemocných v různém stadiu CKD a léčených různými metodami náhrady funkce ledvin.

Do studie bylo zařazeno celkem 746 nemocných, z toho 37 nemocných s CKD 1–2, 54 nemocných s CKD 3–4, 386 nemocných s CKD 5 ještě nedialyzovaných, 74 nemocných léčených peritoneální dialýzou (PD) a 195 nemocných léčených hemodialýzou (HD). Studie byla standardně schválena etickou komisí instituce. Koncentrace pentosidinu v plazmě byla stanovena metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Další laboratorní parametry byly stanoveny standardními rutinními metodami či imunochemicky metodou ELISA. Pro zhodnocení proteino-energetické malnutrice (protein-energy wasting, PEW) bylo použito SGA (subjective global assessment), kdy SGA = 1 bylo považováno za normu a vše vyšší hod-

noceno jako PEW bez ohledu na její závažnost. Výsledky byly standardně statisticky zpracovány.

Koncentrace pentosidinu se zvyšovala s progresí CKD – byla významně vyšší u nemocných s CKD 5 (medián 994 nmol/l), u pacientů léčených PD (medián 673 nmol/l) a HD (medián 1 728 nmol/l) než u nemocných s CKD 1–2 (medián 243 nmol/l), přitom byla nižší u pacientů léčených PD než u nemocných léčených HD a nelišila se mezi PD a CKD 5. Koreloval negativně s glomerulární filtrací a pozitivně s biomarkery oxidačního stresu a zánětu 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinem, interleukinem 6 (IL-6) a s vysoce senzitivním C-reaktivním proteinem (hsCRP). Nebyl zjištěn rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky. Ve skupině s CKD 3–4, kde byli diabetici nejvíce zastoupeni, koreloval s HbA<sub>1c</sub>, a to jak u diabetiků, tak u nediabetiků. Koncentrace pentosidinu souvisela také s etiologií CKD a byla nejvyšší u hypertenzní nefropatie. Nebyl zaznamenán vliv léčby statiny, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) či blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (ARB) ani vliv podávání železa včetně jeho dávky. V mnohorozměrné analýze byla koncentrace pentosidinu o 1 SD (směrodatnou odchylku) vyšší asociována s malnutricí, oxidačním stresem a pokročilým CKD (CKD 5, HD, PD). Koncentrace pentosidinu vyšší o 1 SD také predikovala celkovou mortalitu (relativní riziko [RR] = 1,04 a 95% interval spolehlivosti [CI] 1,01–1,08, *p* = 0,01) a mortalitu z kardiovaskulárních příčin (RR = 1,03, 95% CI 1,01–1,06, *p* = 0,03) po korekci na potenciálně zkreslující faktory. Při samostatné analýze dialyzovaných a nedialyzovaných nemocných byl pentosidin nezávislým prediktorem mortality z kardiovaskulárních příčin, ale ne celkové mortality u nedialyzovaných nemocných, a naopak u dialyzovaných nemocných byl nezávislým prediktorem celkové mortality, ale ne mortality z kardiovaskulárních příčin.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

V komentované studii autoři stanovovali koncentraci pentosidinu ve velké skupině nemocných s CKD a potvrdili souvislost koncentrace pentosidinu s funkcí ledvin a zjistili nejvyšší plazmatické koncentrace pentosidinu u nemocných léčených HD. Popsali také vztah pentosidinu k celkové mortalitě a k mortalitě z kardiovaskulárních příčin.

Konečné produkty pokročilé glykace se spolupodílejí na vzniku komplikací řady onemocnění, především komplikací diabetu, onemocnění ledvin, aterosklerózy nebo neurodegenerativních onemocnění, např. Alzheimerovy choroby. Vznikají neenzymatickou glykací, která probíhá ve zvýšené míře při hyperglykémii a zvýšené nabídce dalších cukrů, a též oxidací, která jejich vznik potencuje. V případě snížené funkce ledvin se na akumulaci AGEs podílí nejen jejich zvýšená tvorba především vlivem oxidačního stresu a zánětu, ale též jejich nedostatečné odstraňování. Konečné produkty pokročilé glykace se pak mohou ukládat v řadě orgánů včetně ledvin, působit jejich poškození a tak působit jejich další nárůst v organismu. Jak bylo popsáno i v předložené studii, příspěvek hyperglykemie a diabetu ke zvýšeným koncentracím AGEs zde již nemusí být tím hlavním, jako významnější se jeví snížená funkce ledvin. Dalším zdrojem AGEs je také potrava, což může nabývat na významu především při snížené funkci ledvin, kdy AGEs nejsou dostatečně vylučovány. Vztah mezi ledvinami a AGEs je tedy obousměrný, tzn. nedostatečně fungující ledviny přispívají ke zvyšování koncentrace AGEs v organismu a AGEs pak působí jejich další poškození.

Vznik a rozvoj komplikací onemocnění ledvin, včetně cévního poškození, je komplexní a podílí se na něm řada faktorů. Příspěvek některých jednotlivých faktorů může být samostatně relativně malý (pro koncentraci pentosidinu vyšší o 1 SD v celé sledované skupině RR = 1,04 pro celkovou mortalitu

a 1,03 pro mortalitu z kardiovaskulárních příčin), nicméně je třeba brát v úvahu, že provázanost jednotlivých mechanismů od glykace přes oxidační stres a zánět vede k následnému poškození tkání, které bylo dokumentováno v řadě studií. Koncentrace pentosidinu není běžně stanovovaným parametrem v klinických laboratořích, nicméně vzhledem k jeho vztahu k funkci ledvin můžeme podobně jako u jiných uremických toxinů jeho zvýšené koncentrace předpokládat, i když nejsou rutinně měřeny.

V souvislosti s možným ovlivněním hodnoty AGEs je testována řada látek včetně léčiv běžně používaných v jiné indikaci. Souvislost mezi léčbou a koncentrací pentosidinu byla studována i v této práci, nicméně ve skupinách léčených potenciálně protektivními léčivy – statiny či ACEI nebo ARB – nebyly zjištěny nižší koncentrace pentosidinu. Podobně nebyly prokázány ani vyšší koncentrace pentosidinu v souvislosti s léčbou železem, které může mít prooxidační účinky. Vliv inhibitorů absorpce AGEs (a též dalších uremických toxinů) v zažívacím traktu sevelameru zde blíže studován nebyl a AST-120 nebylo podáváno. Další látky, které by mohly ovlivňovat koncentrace AGEs – amoniguanidin a bardoxolon – mají bohužel nežádoucí účinky, které jejich využití limitují. Zkoumány jsou také extrakty z různých rostlin, jež by mohly snižovat jejich tvorbu či redukovat jejich patologické účinky přes receptor RAGE (receptor for advanced glycation end-products, receptor pro konečné produkty pokročilé glykace), např. Moutan cortex (kůra kořenů pivoňky), Azadirachta indica (nimba, zederah indický), Scutellaria alpina (šíšák alpský) a mnohé další. Koncentrace AGEs mohou být významněji ovlivněny dialýzou s vysokopropustnými membránami v případě HD a bezglukózovými roztoky v případě PD, anebo nejlépe úspěšnou transplantací ledviny.

## LITERATURA

1. Hirakawa Y, Inagi R. Glycative Stress and Its Defense Machinery Glyoxalase 1 in Renal Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;18(1). pii: E174.
2. Kalousová M, Zima T. AGEs a RAGE – konečné produkty pokročilé glykace a jejich receptor v otázkách a odpovědích. *Vnitr Lek* 2014;60:720–724.
3. Stinghen AE, Massy ZA, Vlassara H, et al. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:354–370.



# Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin způsobená mutacemi *PKD2* – prevalence, klinický průběh, spektrum mutací a prognóza

Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Harris PC, et al.

*PKD2-related autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, clinical presentation, mutation spectrum, and prognosis. Am J Kidney Dis 2017.*

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Prevalence ADPKD činí podle posledních západoevropských studií 2,9–3,3/10 000. Pacienti s mutacemi v genu *PKD2* tvoří 15–20 % pacientů, při sledování pacientů s mírnějším průběhem onemocnění ADPKD tvoří pacienti s mutacemi v genu *PKD2* až 30 procent. Jedná se většinou o mírnější formu onemocnění ADPKD, kdy k selhání ledvin dochází často až po 70. roce věku. Této studii se zúčastnilo 22 nefrologických center ze západní Francie. Pacienti byli vybíráni mezi roky 2010–2016. Pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou stran ADPKD museli splňovat ultrazvuková kritéria počtu cyst vzhledem k věku dle studie autorů Pei a spol. z roku 2009, pokud se jednalo o pacienty s negativní rodinnou anamnézou, museli mít minimálně deset cyst v obou ledvinách. Byla provedena mutační analýza genů *PKD1* a *PKD2* klasickým Sangerovým sekvenováním a hledání velkých delecí pomocí sond MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).<sup>1</sup>

Mutace *PKD2* byla identifikována celkem u 293 pacientů z 203 rodokmenů z celkového počtu 1 006 rodokmenů; *PKD2* pozitivní rodokmeny tedy tvořily 20,2 %. Celkově bylo nalezeno 83 různých mutací *PKD2* rozmístěných po celém genu, 87,7 % tvořily mutace vedoucí ke kratšímu polycystinu 2. Záměnné mutace tvořily tedy necelých 13 %.

Diagnóza ADPKD byla u souboru nemocných s mutacemi v genu *PKD2* stanovena v průměru ve 42 letech (medián 9–84,5 roku). Nejčastěji byla polycystóza ledvin zjištěna náhodně při ultrazvukovém vyšetření břicha (32,5 % pacientů), u 24,3 % v rámci screeningu v rodině, u 22,3 % pro urologické komplikace a v 10,6 % případů při vyšetřování sekundarity arteriální hypertenze. Hypertenze byla přítomna u 75,4 % pacientů s mutacemi v genu *PKD2* v prů-

měru ve 49 letech. Pravděpodobnost výskytu hypertenze u pacientů starších 70 let převyšovala 90 %. U 60 % pacientů s mutacemi v genu *PKD2* se během života vyskytly urologické komplikace (bolesti v bedrech, makroskopická hematurie, infekce nebo krvácení do cyst, nefrolitiáza).

Průměrný věk, kdy došlo k selhání ledvin, byl 77,8 roku, nelišil se podle pohlaví. Avšak odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla u mužů s mutacemi v genu *PKD2* nižší než u žen ve srovnatelné věkové skupině. Pravděpodobnost selhání ledvin v 60 letech byla pouze 9,8 %, v 65 letech 18,5 %. Mutace *PKD2* vedoucí ke kratšímu proteinu byly asociovány s nižší odhadovanou glomerulární filtrací pro danou věkovou skupinu ve srovnání se záměnnými mutacemi. Průběh onemocnění určitě ovlivňují i další genetické faktory. U pacientů se stejnou mutací *PKD2* byla velká variabilita eGFR (pouze 7,1% vliv mutace na variabilitu eGFR). V rámci rodin se stejnou mutací *PKD2* byl vliv mutace na variabilitu eGFR 34,1 %.

Pouze 18 pacientů ze souboru nemocných s mutacemi v genu *PKD2* dospělo do stadia konečného selhání ledvin před 60. rokem života. Polovina z těchto pacientů s mutacemi v genu *PKD2*, u kterých došlo k selhání ledvin ve věku mezi 50. a 60. rokem, měla další onemocnění ovlivňující renální funkce (nejčastěji maligní nebo neléčenou hypertenzi, vlivy chemoterapie, dále minimální změny od dětství, transplantace plic).

Závěrem autoři konstatují, že ADPKD způsobená mutacemi genu *PKD2* má jednoznačně mírnější průběh. Rozhodně se ale nejedná o asymptomatické postižení ledvin, protože i tito pacienti mají často bolesti v bedrech a další urologické komplikace, častý je i výskyt arteriální hypertenze. Při rychlejší progresi tohoto onemocnění je nutné vždy zvažovat další současné postižení ledvin.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Dříve udávaná prevalence 1 : 500 až 1 : 1 000 je podle posledních populačních studií ve Velké Británii a Německu nižší – 1 : 2 500 až 1 : 3 000,<sup>2,3</sup> což zařadilo ADPKD ke vzácným dědičným onemocněním.

Osmdesát procent případů ADPKD je způsobeno mutacemi genu PKD1. U tohoto genu je klinický průběh závislý na typu mutace. Takzvané truncating mutace genu PKD1 vedoucí ke kratšímu polycystinu 1 jsou spojeny s nejčasnějším selháním ledvin (věkový průměr 55,6 roku). Ostatní mutace genu PKD1 jsou spojeny s mírnějším průběhem onemocnění (průměrný věk selhání ledvin 67,9 roku). Průměrný věk selhání ledvin u pacientů s mutacemi genů PKD2, kteří tvoří 15–20 % pacientů s ADPKD, je 79,7 roku. Asi u 7 % pacientů s jednoznačnou ADPKD i s pozitivní rodinnou anamnézou nebyla ani v genu PKD1, ani v genu PKD2 zjištěna mutace. U části těchto pacientů byla nedávno zjištěna mutace v genu GANAB, což je gen kódující alfa podjednotku glukosidázy II.<sup>4</sup> Co se týče renálního postižení, je fenotyp mírnější, bývá ale přítomna těžká jaterní polycystóza.

V této studii byl klinicky a molekulárně geneticky charakterizován zatím největší počet pacientů s mutacemi genů PKD2 s konkrétní mutací PKD2. I v této skupině pacientů ze západní Francie tvořili pacienti s mutacemi genu PKD2 20 %. Odhadovaná prevalence mutace PKD2 v Evropě je asi 1,64/10 000, což je třikrát více, než kolik pacientů je sledováno v nefrologických ambulancích.

U řady pacientů má onemocnění ADPKD způsobené mutacemi PKD2 mírnou formu a diagnóza je stanovena většinou až po 40. roce života. Ale jak vyplývá z této studie, i pacienti s mutacemi genů PKD2 mají mnohdy komplikace onemocnění, velmi často bolesti v bedrech, ale i další urologické komplikace jako nefrolitiázu, makroskopickou hematurii, infekce

cyst. Hypertenze se také u pacientů s mutacemi genů PKD2 vyskytuje významně častěji než v běžné populaci, u více než 90 % pacientů starších 70 let. I u mutací PKD2 záleží klinický průběh na typu mutace. I v této studii bylo potvrzeno, že mutace PKD2 vedoucí ke kratšímu proteinu byly spojeny s nižší odhadovanou glomerulární filtrací vzhledem k věku než záměnné mutace. Záměnné mutace však tvořily pouze 12,3 % všech mutací PKD2.

Navíc ADPKD je onemocnění s velkou klinickou variabilitou, a to i mezi pacienty se stejnou mutací i dokonce v rámci jedné rodiny. V našem souboru z České republiky jsme dokonce analyzovali dva pacienty trpící ADPKD s mutací PKD2, u kterých došlo k selhání ledvin před 30. rokem života. U jednoho byla následně zjištěna i mutace PKD1, kterou zdědil od již zemřelé matky, u níž se cysty našly až během pitvy. U druhého pacienta byla od adolescence přítomna těžká arteriální hypertenze, která nebyla léčena.

Nyní je často diskutována indikace podávání tolvaptanu u ADPKD. Důležité je zjištění této studie, že pokud u pacientů s mutací PKD2 dojde k selhání ledvin před 60. rokem života, je v 50 % přítomno jiné renální onemocnění nebo další onemocnění negativně ovlivňující průběh jakéhokoliv onemocnění ledvin. V současné době by pacienti s mutací genu PKD2 jen zcela výjimečně splňovali současná kritéria renální funkce vzhledem k věku, aby mohla být v západní Evropě zvažována terapie tolvaptanem, například z této kohorty 293 pacientů je to pouze 25 pacientů.

Závěrem tedy lze říci, že pacienti s mutacemi PKD2 mají jednoznačně mírnější průběh ADPKD. Průběh však rozhodně není asymptomatický a měli by být určité také sledováni v nefrologických ambulancích již od zjištění diagnózy. Pokud mají pacienti s mutacemi PKD2 horší/klesající renální funkce už v mladém věku, je rozhodně nutno pátrat po dalších příčinách.

## LITERATURA

1. Audrezet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012;33:1239–1250.
2. Neumann HP, Jilg C, Bacher J, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1472–1478.
3. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Jun 19. pii: gfw240. [Epub ahead of print]
4. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193–1207.
5. Pei Z, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205–212.



# Intradialyzační magnetická rezonance srdce prováděná ke zhodnocení kardiovaskulární odpovědi v krátkodobé studii srovnávající hemodiafiltraci a hemodialýzu

Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al.

*Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2017;28:1269–1277.*

Magnetická rezonance je považována za optimální techniku sloužící ke zhodnocení struktury a funkce srdce, ale pro komplikovanost prostředí, v němž je vyšetření magnetickou rezonancí prováděno, nebyla tato metoda zatím uplatněna v průběhu hemodialyzačního léčení. Magnetická rezonance je jedinou zobrazovací metodou, která může poskytnout vedle vynikající kvality obrazu kompletní a současné zhodnocení srdeční morfologie, srdečního výdeje, globální a regionální kontraktility, fibrózy, průtoku koronárními tepnami a perfuze myokardu bez podání kontrastní látky.

Hemodynamická nestabilita během dialýzy hraje centrální roli v patofyziologii onemocnění srdce. Existují důkazy pro to, že během konvenční hemodialýzy dochází k významné ischemii myokardu vyvolané do značné míry rychlostí ultrafiltrace a změnami krevního tlaku.<sup>1,2</sup> Opakovaný charakter tohoto ischemického inzultu má kumulativní účinek vedoucí k permanentnímu snížení systolické funkce levé komory srdeční a přispívající ke zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulárních příhod a mortality.<sup>3</sup>

Dosud byla k vyšetřování těchto nálezů využívána zejména echokardiografie posuzováním regionálních poruch kontraktility myokardu a ve dvou menších studiích též pozitronová emisní tomografie k měření perfuze myokardu v průběhu hemodialýzy.<sup>4,5</sup>

Online hemodiafiltrace je modifikovaná hemodialyzační modalita zajišťující zvýšení konvektivní clearance, která snižuje riziko intradialytické hypotenze. Existují studie, ve kterých bylo zjištěno snížení mortality z kardiovaskulárních příčin, nikoliv však celkové mortality při vysokoobjemové hemodiafiltraci.<sup>6,7</sup> Nabízí se uvažovat o zlepšené

hemodynamické stabilitě při online hemodiafiltraci jako o faktoru vysvětlujícím tento nález.

Této problematice se věnuje i předkládaná studie, ve které bylo prováděno vyšetření srdce v průběhu tzv. high-flux hemodialýzy (HD) nebo hemodiafiltrace (HDF) pomocí magnetické rezonance s cílem:

- zjistit bezprostřední účinky hemodialyzační metody na srdce,
- porovnat tyto bezprostřední účinky HD a HDF.

## Výsledky

Do studie bylo zařazeno 12 pacientů, u kterých byla v náhodném pořadí provedena zkříženě HD a HDF. Při užití obou uvedených metod, HD i HDF, bylo dosaženo srovnatelného ochlazení pacientů ( $-1^{\circ}\text{C}$ ). Nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly v ultrafiltračním objemu ani v dalších parametrech dialýzy nebo v laboratorních ukazatelích, s výjimkou většího poklesu koncentrace troponinu T po HDF. Ultrafiltrační rychlost při HD byla průměrně 3,8 ml/kg/h a při HDF 4,4 ml/kg/h, ultrafiltrační objem za celou proceduru představoval 1,1 litru při HD a 1,3 litru při HDF. Mezi HD a HDF nebyly zjištěny rozdíly v hodnotách krevního tlaku a srdeční frekvence v průběhu procedur, rozdíly ve výskytu případných arytmií a v základních biochemických parametrech včetně iontů. Rozdíl v teplotě tělesného jádra se (před procedurou/po proceduře) mezi HD a HDF také nelišil.

Co se týče sledovaných parametrů hemodynamické odpovědi na dialyzační proceduru, byla zjištěna těsná korelace ejekčního objemu a srdečního indexu, které navíc v průběhu procedury progresivně klesaly, stejně jako end-systolický a end-diastolický objem, ale bez rozdílů

mezi HD a HDF. Rovněž bylo pozorováno snížení průtoku v dolní duté žíle, ale opět bez rozdílu mezi HD a HDF.

Co se týče celkové a segmentární funkce levé komory srdeční, bylo pozorováno signifikantní snížení globální kontraktility v systole jak při HD, tak při HDF již za 70 minut od zahájení procedury, s částečnou nebo kompletní úpravou po HD/HDF. Nebyly zjištěny rozdíly ve stupni fibrózy nebo v obsahu vody v myokardu na začátku ani během HD/HDF.

Co se týče perfuze myokardu a průtoku koronárními tepnami, průměrné hodnoty skupiny nevykazovaly žádné změny, ale tyto zprůměrované hodnoty zastíraly signifikantní interindividuální variabilitu. Perfuze myokardu poklesla u sedmi pacientů léčených HD oproti vstupním hodnotám (u tří pacientů o více než 50 %) a u pěti pacientů léčených HDF (u čtyř o více než 50 %). Pokles perfuze koreloval s počtem „omráčených“ segmentů myokardu při HD, nikoliv však při HDF.

Snížení ejekční frakce a srdečního indexu korelovalo s rychlostí ultrafiltrace, stejně tak jako počet dysfunkčních

segmentů myokardu v dlouhé ose při HD,  $p = 0,02$ , i při HDF,  $p = 0,05$ . U pacientů s poklesem perfuze myokardu o více než 20 % byla pozorována větší ultrafiltrace, tento vztah však nedosáhl statistické významnosti.

Předkládaná studie detailně popsala anatomické a funkční změny srdce při hemodialýze a hemodiafiltraci pomocí magnetické rezonance, která pro většinu sledovaných parametrů představuje zlatý standard. Realizovat vyšetření pomocí MR v průběhu hemodialyzační procedury je jistě velmi náročné.

Na základě takto získaných dat pak autoři uzavírají, že typ dialyzační modality (HD vs. HDF) se neliší ve svém vlivu na sledované kardiovaskulární parametry (hodnocen magnetickou rezonancí), v hemodynamické odpovědi na dialyzační proceduru ani na perfuzi myokardu a průtok koronárními tepnami za předpokladu chladného dialyzátu a srovnatelného ochlazení při obou léčebných modalitách. Tato studie tedy nedává odpověď na to, jaké příčiny a faktory jsou zodpovědné za nižší mortalitu z kardiovaskulárních příčin pozorovanou při online HDF.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

*K hlavním změnám pozorovaným v průběhu dialyzační (HD nebo HDF) procedury pomocí magnetické rezonance patřilo zmenšení rozměrů levé komory srdeční v průběhu dialýzy (end-systolického a end-diastolického objemu), které korelovalo s velikostí ultrafiltrace, a protože nedošlo k významnému zvýšení srdeční frekvence, srdeční výdej poklesl. Dialýza byla navíc spojena se snížením krevního průtoku koronárními tepnami a se sníženou perfuzí myokardu, což ovlivnilo globální i regionální kinetiku myokardu. Mohou tyto akutní změny vzniklé v průběhu jednotlivé procedury ovlivnit dlouhodobé klinické výsledky/mortalitu?*

*Zdá se pravděpodobné, že opakovaná hypoperfuze zvyšuje riziko ischemizace myokardu, infarktu, fibrózy a arytmií. Přibývá důkazů o tom, že HD je spojena s bradyarytmiemi i s tachyarytmiemi, které se typicky objevují během HD a krátce po ní, v době nejvyššího rizika sníženého prokrvení srdce a dalších tkání.*

*Předkládaná studie také hledala odpověď na otázku, zda je hemodynamická odpověď při HD a HDF rozdílná, což by mohlo vysvětlovat nižší mortalitu z kardiovaskulárních příčin při HDF. Autoři rozdíl nezjistili. Přitom kromě výše zmíněných a publikovaných studií jsou k dispozici i nová data z Japonska (prezentovaná na kongresu ERA-EDTA ve Vídni v roce 2016). V této observační studii bylo sledováno téměř 5 000 pacientů léčených HD, z nichž polovina – 2 500 pacientů – přešla na vysokoobjemovou HDF v predilučním módu a druhá polovina na nízkoobjemovou HDF.<sup>8</sup> Křivky přežívání se oddělily krátce po změně modality a vyvíjely se ve prospěch vysokoobjemové*

*HDF. Tato rychlá změna v závislosti na změně modality by svědčila spíše pro hemodynamický vliv než pro změnu struktury srdce, protože by to vyžadovalo daleko delší dobu, než by se vliv na přežívání projevil.*

*Otázkou zůstává, proč nebyly shledány rozdíly mezi bezprostředním působením HD a HDF na hemodynamiku a perfuzi myokardu a koronárních tepen v předkládané studii. Možných vysvětlení je několik. Pacienti zařazení do této studie byli v průměru o deset let mladší než pacienti zařazení do studií, ve kterých bylo zlepšené přežívání při HDF pozorováno. Dále při HDF nebyla v této studii zjištěna nižší teplota tělesného jádra než při HD při stejné teplotě dialyzačních roztoků pro obě tyto metody, což je nález neočekávaný a může být vysvětlen nižší teplotou místnosti, kde byl přístroj pro provádění magnetické rezonance umístěn, větší délkou dialyzačních setů a podobně. Jako další faktor je třeba zmínit velmi nízkou ultrafiltrační rychlost a ultrafiltrační objem za proceduru. Přesto oba dva tyto parametry korelovaly se vzniklými změnami hemodynamiky a perfuze, avšak mezi HD a HDF se nelišily. Můžeme pouze spekulovat o tom, zda – pokud by bylo dosaženo ultrafiltrace obvyklé v klinické praxi, tedy přibližně dvakrát větší – by se různý vliv HD a HDF na hemodynamiku projevil.*

*Nezávisle na výše uvedeném je nutné ocenit, že autoři našli způsob, jakým lze realizovat vyšetření srdce pomocí magnetické rezonance přímo v průběhu dialyzační procedury, což otevírá nové možnosti pro další studie vedoucí k pochopení této problematiky.*

## LITERATURA

1. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 2007;20:220–228.
2. McIntyre CW. Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2010;29:105–110.
3. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925–1931.
4. Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:604–610.
5. 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;3:19–26.
6. Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2016;89:193–199.
7. Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:978–984.
8. Masakane I, Kikuchi K, Wada T, et al. Pre-dilution online HDF has survival advantage on chronic dialysis patients from the Japanese nationwide registry. Presented at the 2016 Annual Meeting of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress, Vienna, Austria, May 21–24, 2016.

# Koncentrace CA 125 v effluentu a v séru klinicky stabilních pacientů léčených peritoneální dialýzou

Redahan L, Davenport A.

*Peritoneal dialysate effluent and serum CA125 concentrations in stable peritoneal dialysis patients. J Nephrol 2016;29:427–434.*

Peritoneum je tvořeno jednou vrstvou epitelálních buněk, které jsou chráněny slizniční bariérou formovanou secernovanými a transmembranózními vysoce glykosylovanými glykoproteiny vytvářejícími hydrofilní lubrikující prostředí. Povrch apikálních buněk je tak chráněn před mikročásticemi a bakteriemi. Nádorový antigen 125 (cancer antigen 125, CA 125), též nazývaný Mucin 16, je největší transmembranózní glykoprotein a váže se na mezotelin, glykofosfatidylinositolový glykoprotein exprimovaný peritoneálním mezoteliem.

V rutinní klinické praxi je sérový CA 125 užíván jako screeningový test pro nádory ovaria i pro monitorování odpovědi na chemoterapii. Protože CA 125 je vytvářen mezoteliálními buňkami, které pokrývají peritoneum, bylo navrženo posuzovat podle koncentrace CA 125 v effluentu peritoneální dialýzy (PD) stav mezoteliální výstelky<sup>1,2</sup> za předpokladu, že nedochází k nekróze ani k apoptóze mezoteliálních buněk.<sup>3</sup> Nicméně později se začalo ukazovat, že intraperitoneální zánět může zvýšit intraperitoneální koncentraci CA 125 – jsou doklady o tom, že se řádově zvyšuje při peritonitidě a s odléčením peritonitidy zase klesá,<sup>3</sup> přestože to nebylo potvrzeno ve všech studiích.<sup>4</sup> Později se CA 125 začal užívat jako marker biokompatibilitě alternativních PD roztoků, od kterých se očekávalo zmnožení mezoteliálních buněk a/nebo zlepšení jejich funkce. Jako důkaz tohoto účinku se užíval právě argument zvýšení koncentrace CA 125 v dialyzátu. Ve většině těchto studií sledujících biokompatibilitu nebylo prováděno mikroskopické vyšetření, tudíž nebylo známo, zda nárůst koncentrace CA 125 v dialyzátu není zapříčiněn zvýšeným odlučováním a rozpadem mezotelií. Dalším vyšetřením, které prakticky ve všech těchto biokompatibilních studiích chybí, je stanovení koncentrace CA 125 v séru. To bylo východiskem pro realizaci předkládané studie.

**Soubor nemocných a metodika:** Prospektivně bylo vyšetřeno 205 prevalentních dospělých pacientů léčených PD, když se dostavili na pravidelné vyšetření po-

mocí peritoneálního ekvilibračního testu (PET). Pacienti nebyli zařazeni do studie, pokud měli v posledních třech měsících peritonitidu. Kromě PET byla vyšetřena adekvátnost dialýzy včetně reziduální renální funkce, složení těla pomocí bioimpedanční analýzy (body composition monitor, BCM). Dále byl vyšetřen  $\beta_2$ -mikroglobulin v séru a CA 125 v effluentu a séru.

**Výsledky:** Průměrný věk nemocných byl 59 let, doba, po kterou byli léčeni PD, činila tři měsíce (2–20 měsíců), sérová koncentrace CA 125 dosahovala 21 (13–38) U/ml, v dialyzátu 20 (11,5–36,5) U/ml. Poměr CA 125 v dialyzátu ku séru byl 0,96 (0,53–1,5). Tato hodnota byla statisticky významná, byť byla zjištěna slabá korelace jak mezi poměrem koncentrace kreatininu v dialyzátu ku koncentraci kreatininu v plazmě (D/P kreatininem) a kvantem CA 125 odstraněného peritoneální dialýzou, tak k hodnotě CA 125 v effluentu. Obdobně byla zjištěna významná korelace mezi sérovou koncentrací CA 125 a odstraněným CA 125 peritoneálním dialyzátem i mezi koncentrací CA 125 v séru a koncentrací CA 125 v dialyzátu. Mezi pacienty léčenými biokompatibilními bikarbonátovými roztoky a pacienty léčenými konvenčními roztoky nebyl shledán rozdíl v sérové ani v dialyzátové koncentraci CA 125. V jednorozměrné analýze korelovala koncentrace CA 125 v dialyzátu s věkem pacienta, s reziduální renální funkcí (RRF), s rychlejším peritoneálním transportem, s velikostí transperitoneálního transportu proteinů a se sérovou koncentrací CA 125. Sérová koncentrace CA 125 korelovala s koncentrací CA 125 v dialyzátu, s rychlostí peritoneálního transportu a negativně s tělesným povrchem. Mnohorozměrná analýza prokázala, že koncentrace CA 125 v dialyzátu koreluje s transperitoneálními ztrátami proteinů, s menším počtem výměn dialyzátu, se sérovou koncentrací CA 125, s RRF a s věkem. Sérová koncentrace CA 125 byla určována velikostí ztrát proteinů transperitoneálně a menším počtem výměn PD roztoku. Nebyl nalezen vztah mezi koncentrací CA 125 v séru a v dialyzátu a počtem epizod peritonitid v minulosti.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Po více než dvou dekádách užívání koncentrace CA 125 v dialyzátu jako markeru masy mezoteliálních buněk a biokompatibility se ukazuje, že je to marker, pokud vůbec, velmi nespolehlivý, protože je ovlivňován nejenom dialyzátem, ale řadou dalších různých faktorů.<sup>5,6</sup> Dalo by se tedy říci, že císař se ukázal býti nahým.

Jaké jsou faktory, které koncentraci CA 125 v dialyzátu ovlivňují? V předkládané studii jich bylo doloženo několik: věk pacienta, léčba pomocí kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (CAPD) (vs. léčba pomocí ambulantní peritoneální dialýzy [APD]), RRF, vyšší peritoneální transport, velikost transperitoneálních ztrát proteinů a koncentrace CA 125 v séru. Mnohorozměrná lineární analýza potvrdila korelaci mezi koncentrací CA 125 v dialyzátu a transperitoneálním přestupem proteinů, počtem PD výměn, koncentrací CA 125 v séru, reziduální renální funkcí a věkem. Neexistuje studie zaměřená na biokompatibilitu PD roztoků, která by tyto faktory ovlivnila.

Jsou ovšem i další studie, které zpochybňují spolehlivost CA 125 jako markeru masy mezotelií a biokompatibility PD roztoků, jak je shrnuto v práci Pöpperlové.<sup>6</sup>

Lai a spol. byli prvními, kdo poukázali na chybějící korelaci mezi koncentracemi CA 125 a počtem mezoteliálních buněk v dialyzátu.<sup>7</sup> Na tuto studii pak navázali Breborowicz a spol. (2005) s použitím in vitro kultur lidských mezoteliálních buněk peritonea.<sup>8</sup> Vztah mezi počtem mezoteliálních buněk a koncentrací CA 125 uvolňovaného z jejich cytosolu nepro-

kázali. Naopak zjistili korelaci mezi množstvím uvolněného CA 125 a věkem dárců peritonea. Následně pak Zeimet a spol. prokázali zvýšené uvolňování CA 125 ve tkáňových kulturách pod vlivem působení prozánětlivých cytokinů,<sup>9</sup> ve všech studiích to však pozorováno nebylo. Při bakteriální peritonitidě bylo prokázáno významné, až trojnásobné zvýšení hodnoty CA 125 v dialyzátu, přestože přechodné.<sup>10</sup> Akutní bakteriální peritonitida jistě nepředstavuje situaci, která by svědčila pro kvalitu mezoteliální vrstvy peritonea. Není pak zcela konzistentní, že zvýšení koncentrace CA 125 při užití biokompatibilních roztoků je interpretováno jako zvýšení počtu a funkce mezoteliální vrstvy, aniž by bylo ověřeno, že nedochází k uvolnění, rozpadu či k apoptóze mezotelií do zkoumaného dialyzátu.

Řada dalších klinických situací vede ke zvýšení sérových koncentrací CA 125 a jejich bližší rozbor přesahuje rámec tohoto komentáře.

Hlavní poselství překládané studie a komentáře by tedy měla být dvě: 1) CA 125 v PD effluentu je ovlivňován řadou faktorů a v současné době nemůže být považován za spolehlivý marker masy a funkčnosti mezoteliálních buněk a biokompatibility; 2) je třeba neustále věnovat pozornost základním ověřeným a logickým faktům – pokud by ve studiích zaměřených na biokompatibilitu roztoků nebyla bývala byla pouze měřena hodnota CA 125 v dialyzátu, ale ten byl i mikroskopicky vyšetřen z hlediska počtu a stavu mezoteliálních buněk, mohl být tento omyl odhalen již před více než 20 lety.

## LITERATURA

1. Koomen GC, Betjes MG, Zemel D, et al. Dialysate cancer antigen (CA)125 is a reflection of the peritoneal mesothelial mass in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1994;14:132–161.
2. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, et al. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:64–69.
3. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GC, et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995;15:217–225.
4. Panorchan K, Davenport A. Diagnostic and prognostic role of peritoneal CA125 in peritoneal dialysis patients presenting with acute peritonitis. *BMC Nephrol* 2014;15:149.
5. Opatrná S. Peritoneální dialyzační roztoky druhé generace. Plzeň: Euroverlag, 2009.
6. Pöpperlová A. Jaké faktory ovlivňují hladiny CA 125 v séru a v dialyzátu? *Aktual v Nefrol* 2015;21:12–15.
7. Lai KN, Lai KB, Sze CC, et al. Dialysate cell population and cancer antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their relationship with transport parameters. *Am J Kidney Dis* 1997;29:699–705.
8. Breborowicz A, Breborowicz M, Pyda M, et al. Limitations of CA125 as an index of peritoneal mesothelial cell mass. *Nephron Clin Pract* 2005;100:46–51.
9. Zeimet AG, Offner FA, Marth C, et al. Modulation of CA release by inflammatory cytokines in human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:3129–3131.
10. Turhan P, Sever L, Caliskan S, et al. Dialysate CA levels in children on continuous peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1615–1621.



# Terapeutický přístup k membranózní nefropatii by měl být založen na hodnocení titru protilátek proti PLA2R

De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al.

*A proposal for serology-based approach to membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:421–430.*

Membranózní nefropatie je poškození glomerulů charakterizované ztlustěním glomerulární kapilární stěny, které je způsobeno primárně subepiteliální depozicí imunitních komplexů a složek komplementu. Depozita pak stimulují syntézu a ztlustění glomerulární bazální membrány. Tento typ poškození může mít různou etiologii. Donedávna byl typ onemocnění, kde byla etiologie poškození známa (např. systémový lupus erythematoses, hepatitida typu B, některé léky), označován jako sekundární membranózní nefropatie a tam, kde byla etiologie procesu neznámá, se hovořilo o idiopatické membranózní nefropatii (asi 80 % všech případů).

V posledních letech byly u „idiopatické“ membranózní nefropatie identifikovány dvě autoprottilátky vázající se na antigeny na povrchu podocytů. Hlavním podocytárním antigenem u membranózní nefropatie je M-typ receptoru pro fosfolipázu A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R), anti-PLA<sub>2</sub>R se vyskytují v séru (nebo je lze prokázat vázané na glomerulární kapilární stěnu v renální biopsii) u minimálně 70 % pacientů,<sup>1</sup> prottilátky proti THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A) se vyskytují daleko vzácněji, jen asi u 5 % (3–9 %) pacientů s „idiopatickou“ membranózní nefropatií s negativními anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátkami.<sup>2</sup> Ojedinele se lze setkat i s pacienty s pozitivitou obou těchto autoprottilátek.<sup>3</sup> Zbylé případy tzv. idiopatické membranózní nefropatie mohou zahrnovat pacienty s jinými autoprottilátkami proti podocytům; pacienty, u kterých nebyly v séru anti-PLA<sub>2</sub>R nebo anti-THSD7A prottilátky prokázány, ale mohou je mít navázány v glomerulech, nebo pacienty s mylně stanovenou diagnózou se sekundární membranózní nefropatií. Doporučuje se proto termín „idiopatická“ membranózní nefropatie nadále nepoužívat.

Dosavadní přístup k membranózní nefropatii se řídil zejména klinickými (např. přítomnost nefrotického syndromu) a histologickými charakteristikami onemocnění

(doporučené postupy Kidney Disease | Improving Global Outcomes [KDIGO], 2012). Základní otázkou stále zůstává, jak extenzivně má být před začátkem eventuální léčby vylučována sekundární membranózní nefropatie. Současná přítomnost subepiteliálních, intramembranózních a mesangiózních depozit, pozitivita IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> a IgG<sub>3</sub> a C1q výrazně podporují diagnózu sekundární membranózní nefropatie, pro primární membranózní nefropatii je naopak příznačná izolovaná přítomnost subepiteliálních depozit a pozitivita IgG<sub>4</sub> (obě autoprottilátky – anti-PLA<sub>2</sub>R i anti-THSD7A patří do podtřídy IgG<sub>4</sub>).

Pozitivita anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátek má asi 70–80% senzitivitu, ale prakticky 100% specificitu, to znamená, že všichni pacienti s pozitivními anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátkami mají membranózní nefropatii a v případě zvýšeného rizika renální biopsie může být diagnóza anti-PLA<sub>2</sub>R pozitivní membranózní nefropatie postavena i na kombinaci nálezů v moči a positivity autoprottilátek. Negativita anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátek u pacientů s primární membranózní nefropatií (s pozitivní vazbou anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátek v renální biopsii) může být způsobena vývojem spontánní nebo terapií indukované remise onemocnění.<sup>4</sup> Anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátky v séru mohou být také negativní ve velmi časně fázi onemocnění (k vývoji positivity dojde teprve později) pravděpodobně proto, že jsou převážně vyvázané vazbou na PLA<sub>2</sub>R v ledvinách. Pacienti se sekundární membranózní nefropatií jsou obvykle anti-PLA<sub>2</sub>R negativní, pozitivita anti-PLA<sub>2</sub>R prottilátek ale byla opakovaně popsána zejména u pacientů s membranózní nefropatií, u pacientů s hepatitidou typu B a sarkoidózou.

Pozitivita anti-THSD7A prottilátek má také 100% specificitu pro membranózní nefropatii, pro praxi významné je zjištění, že u 21 % pacientů s THSD7A-asociovanou membranózní nefropatií byla diagnostikována malignita.<sup>5</sup> Bylo také prokázáno, že některé maligní buňky (karcinom žlučníku, karcinom endometria) zvýšeně exprimují THSD7A



a pokles koncentrace anti-THSD7A protilátek po léčbě je následován poklesem proteinurie.

V komentovaném článku (De Vriese et al., 2017) navrhuji autoři, aby byla při rozhodování o optimálním terapeutickém postupu věnována daleko větší pozornost přítomnosti (a eventuálně titru) anti-PLA2R and anti-THSD7A protilátek.

Základním vyšetřením by mělo být u pacientů s podezřením na membranózní nefropatii vyšetření anti-PLA2R protilátek (a eventuální vyloučení sekundarity). V případě pozitivitu anti-PLA2R protilátek bez známek sekundarity může být u pacientů s normální nebo jen lehce sníženou renální funkcí stanovena i bez renální biopsie diagnóza anti-PLA2R asociované membranózní nefropatie. De Vriese a spol. ale doporučují, aby biopsie ledvin byla pokud možno provedena u všech pacientů s významně sníženou renální funkcí k vyloučení srpkovité (rychle progredující) glomerulonefritidy,<sup>6</sup> konkomitantního dalšího renálního onemocnění a k posouzení stupně chronického poškození ledvin.

Významný rozdíl je také v přístupu k terapii u pacientů s anti-PLA2R asociovanou membranózní nefropatií. Prognóza pacientů s „idiopatickou“ membranózní nefropatií je obtížně predikovatelná: asi u 20–30 % pacientů s nefrotickým syndromem se v době diagnózy postupně vyvine spontánní dlouhodobá (eventuálně trvalá) remise. Další významná část (zhruba jedna třetina) pacientů má dlouhodobě přetrvávající středně závažnou proteinurii se stabilizovanou renální funkcí a jen přibližně u jedné třetiny pacientů s dlouhodobě perzistující nefrotickou proteinurií stav progreduje postupně do terminálního selhání ledvin. Prediktory nepříznivého vývoje renální funkce jsou: šest měsíců perzistující proteinurie > 8 g/24 hodin, rychlá ztráta renální funkce během šesti měsíců a již vstupně zvýšená koncentrace kreatininu v séru.<sup>7</sup>

Sledování pacientů bez terapie může ale způsobit, že progresi onemocnění může být v důsledku příliš pozdě zahájené imunosupresivní léčby již terapeuticky neovlivnitelná. Časná léčba pacientů ve vysokém riziku (nebo dokonce i pacientů bez vysokého rizika) znamená na druhé straně exponovat relativně toxické imunosupresivní léčbě pacienty, u nichž by mohlo dojít i bez léčby ke spontánní

remisi. Je zřejmé, že ani proteinurie, ani koncentrace kreatininu v séru nerozlišují spolehlivě mezi imunologickou aktivitou onemocnění a ireverzibilním orgánovým poškozením.

Nedávné studie ukázaly, že pacienti s nízkým vstupním titrem anti-PLA2R protilátek mají vysokou pravděpodobnost vývoje spontánní remise,<sup>8</sup> zatímco pacienti, kteří nemají v době stanovení diagnózy nefrotický syndrom, ale mají vysoký titr anti-PLA2R protilátek, jsou ve vysokém riziku vývoje nefrotického syndromu a následné ztráty renální funkce. Ještě lepší informaci lze získat opakovaným měřením titru anti-PLA2R protilátek, kde pokles titru anti-PLA2R protilátek silně predikuje remisi nefrotického syndromu.<sup>9</sup> Titr anti-PLA2R protilátek obvykle rychle klesá již během prvních tří měsíců léčby a zcela se negativizuje během šesti až devíti měsíců po zahájení léčby, zatímco remise proteinurie se často vyvíjí výrazně později, obvykle až mezi 12.–24. měsícem po zahájení léčby. Titr protilátek po skončení léčby navíc predikuje dlouhodobou (renální) prognózu nemocných.<sup>10</sup> Pacienti, u kterých se po léčbě anti-PLA2R protilátky zcela negativizovaly, mají vysokou pravděpodobnost dlouhodobé remise. Naproti tomu pacienti, u kterých došlo po léčbě k méně než 50% poklesu titru anti-PLA2R protilátek, jsou pravděpodobně na léčbu rezistentní. Pacienti s přetrvávající pozitivitou anti-PLA2R protilátek jsou také ve vysokém riziku relapsu onemocnění do dvou let a znovuobjevení se již negativních anti-PLA2R protilátek s sebou nese vysoké riziko relapsu onemocnění. Pacienti s pozitivitou anti-PLA2R protilátek jsou ohroženi zvýšeným rizikem rekurence membranózní nefropatie ve štěpu po transplantaci ledviny a titr anti-PLA2R protilátek by u nich měl být po transplantaci ledvin pravidelně kontrolován.

Autoři předkládají léčebný algoritmus, který se opírá o reakci titru anti-PLA2R protilátek (vyšetřovaného každé dva měsíce) na terapii. Tam, kde dojde do šesti měsíců k poklesu titru anti-PLA2R protilátek o více než 90 %, navrhuji zvážit po půl roce ukončení imunosupresivní terapie. Tam, kde došlo během šesti měsíců k poklesu titru o 50–90 %, navrhuji terapii prodloužit a tam, kde byl pokles titru o méně než 50 %, navrhuji léčbu modifikovat.

## KOMENTÁŘ

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

*Navrhované využití opakovaného vyšetřování titru anti-PLA2R protilátek pro odhad prognózy a optimalizaci léčby anti-PLA2R asociované membranózní nefropatie působí velmi racionálně. Mohlo by umožnit časnou identifikaci pacientů, kteří mají být (bezodkladně) léčeni, a modifikovat léčbu nikoliv dle až velmi pozdní antiproteinurické odpovědi, ale podle daleko časnější odpovědi protilátkové, která mnohem lépe než proteinurie (nebo sérová koncentrace kreatininu) odráží imunologickou aktivitu onemocnění.*

*Je třeba ale zdůraznit, že důkazy pro doporučované prognostické a terapeutické algoritmy jsou relativně nedostatečné, jde o syntézu různých (i když poměrně konzistentních) observačních dat, která nebyla validována v žádné klinické studii. Dalším krokem by proto mělo být získání zkušeností s tímto algoritmem tak, že budou na základě titru anti-PLA2R protilátek léčeny dostatečně velké kohorty pacientů alespoň v několika světových centrech. Další užitečná data by měly přinést výsledky skutečných (GEMRITUX) nebo probíha-*

*jších (MENTOR) randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s membranózní nefropatií.*

*Pokud nebude k dispozici lepší terapeutický algoritmus nebo pokud další studie neukáží potřebu navrhovaný algo-*

*ritmus modifikovat, bude jistě vhodné minimálně zahrnout titr anti-PLA2R protilátek před léčbou a po léčbě do jakékoliv diskuse o optimálním terapeutickém postupu u membranózní nefropatie.*

### LITERATURA

1. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
2. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287.
3. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol* 2016;29:421–426.
4. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1839–1844.
5. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2016;374:1995–1996.
6. Rodriguez EF, Nasr SH, Larsen CP, et al. Membranous nephropathy with crescents: a series of 19 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:66–73.
7. Cattran D, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997;51:901–907.
8. Timmermans SA, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, et al. Anti-PLA2R antibodies as a prognostic factor in PLA2R-related membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42:70–77.
9. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1357–1366.
10. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, et al. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1386–1392.

# Nedostatek důkazů nás neopravňuje k nečinnosti

Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, et al., on behalf of ERA-EDTA Working Group on CKD-MBD and EUCALNET.

*Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? Nephrol Dial Transplant 2016;31:1211–1219.*

Kalcifylaxe (kalcifikující uremická arteriopatie, CUA) je nefrologům poměrně známa. Jde o velmi závažnou komplikaci vyskytující se zejména u hemodialyzovaných pacientů (kolem 1 %). Podstatou jsou kožní a podkožní rozsáhlé nekrózy tkáně v podmínkách mediokalcinózy velkých, ale zejména malých arterií a arteriol, ke kterým se v důsledku souběžného poškození cévního endotelu připojí i trombóza venul a malých vén. Mortalita se udává v rozmezí 60–80 %, příčinou jsou zejména sepse v důsledku těžkých sekundárních infekcí nekrotických ložisek. Pacienti mimo jiné trpí velkými a obtížně řešitelnými bolestmi. Terapeutická opatření jsou komplexní a poměrně heterogenní, neexistuje jednoznačný doporučený postup.<sup>1</sup>

V roce 2015 se v Belgii v gesci European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) konalo pracovní setkání 13 předních odborníků v Evropě, vzdělaných a zkušených v problematice. Byla zde prezentována široká názorová stanoviska, v nichž byl hlavní důraz kladen na diagnostické a terapeutické postupy. V závěru se autoři vyjadřovali k celkem 20 okruhům, které jsou sice součástí komplexního přístupu k pacientům s kalcifylaxí, ale stále zůstávají předmětem diskuse, zda je opravdu u daného konkrétního pacienta zvolit. Z průběhu jednání a zejména z výsledků svých vyjádření k položeným otázkám sepsali společně zprávu – publikaci, která byla v roce 2016 uveřejněna v oficiálním odborném časopise ERA-EDTA Nephrology Dialysis Transplantation.

Všem zúčastněným expertům byla položena konkrétní otázka týkající se kalcifylaxe. Odpověď byla formulována vyjádřením míry souhlasu či nesouhlasu. Škála hodnocení byla devítistupňová: nula znamenala maximální nesouhlas, devítka maximální souhlas. Hodnocení všech bylo přepočítáno na medián a mezikvartilové rozmezí, resp. rozmezí od minimální po maximální hodnotu; současně byl u každé položky sestaven graf, kde na ose x byla vyjádřena ona devítistupňová škála a na ose y byl zaznamenán počet hlasů přiřazený ke konkrétnímu číslu stupnice. Čtenář tak dostal podrobnou informaci nejen o tom, jak experti odpovídali jako skupina, ale i o tom, zda se jejich

odpovědi shodovaly, či zda byly rozptýleny po celé škále hodnocení, tj. jak hlasovali jednotlivě.

Nejmenší rozptyl odpovědí (a zároveň prakticky univerzální shoda v hodnocení) byla u následujících čtyř otázek: (i) Je léčba antagonisty vitamínu K predispozicí pro vznik kalcifylaxe? Odpovědi se pohybovaly mezi hodnotami 7–9 (medián 8,5), což znamená, že naprosto všichni byli ve shodě. (ii) Je diabetes mellitus rizikovým faktorem CUA? Zde byl medián na stupnici 7 (rozmezí 5–9), tj. souhlas u osmi hodnotících a nejistota u ostatních; přitom v žádné odpovědi nezaznělo, že diabetes není rizikovým faktorem CUA. (iii) Všichni se shodli v tom, že přístup k léčbě CUA musí/má být multimodální (komplexní). Hodnota na škále se pohybovala vždy mezi 7–9 (souhlas), přitom osm účastníků volilo nejvyšší možnou hodnotu (tj. 9). (iv) Ve shodě s tím, že všichni považovali léčbu inhibitory vitamínu K za rizikovou, se též všichni připojili k tomu, že tyto léky by se měly vysadit. Další vyslovená shoda panovala v tom, že všichni považovali kalcifylaxi za velmi závažnou komplikaci.

Naopak praktická neshoda (velký rozptyl v bodovém hodnocení) byla zaznamenána přinejmenším v sedmi položkách. Zde se tedy nacházela jak hodnocení, jež vyjadřují úplný nesouhlas (body 1–3 na škále), nerozhodnost (body 4–6) a rovněž úplný souhlas (body 7–9 na škále). To samotné je poměrně překvapivé (Jak mohou mít největší evropské kapacity na dané téma, kterým je závažná medicínská komplikace, tak rozdílné názory? Co tedy vlastně platí?). Z těchto sedmi kontroverzních položek vybíráme tyto: otázka paratyreoidektomie jako terapeutického postupu, názor na (časné) užití thiosulfátu, názor na rizikovost kalciových přípravků, názor na diagnostickou kožní biopsii. K těmto položkám uvádíme rozklad v komentáři.

U několika položek sice nebylo dosaženo souhlasu, ale rozptyl nebyl tak dramatický, odpovědi se pohybovaly mezi neutrálním a kladným stanoviskem (např. názor na frekvenci a způsob dialýz aj.).

V závěru autoři připomínají, že diagnostický a terapeutický přístup ke kalcifylaxi se i nadále opírá o teo-

retické znalosti a praktické zkušenosti. Z literatury lze čerpat jen popisy kazuistických sdělení či data (a diskusi k nim) z malých nekontrolovaných studií. Osobně považuji za velmi poučné vidět, jak hluboké mohou být rozdíly mezi přístupy a názory uvnitř skupiny odborných expertů. Podle mne to má být motivací pro co

nejhlubší studium i pro pochopení teoretických aspektů a uplatnění schopnosti aplikovat je ve vlastní praxi a využít při léčbě daného konkrétního pacienta. Je evidentní, že nelze vystačit s jednou přečtenou prací, neboť zde uvedené návody a názory budou zcela jistě v rozporu s jinou publikací.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Práce autorů je především velmi čtivá a velmi dobře srozumitelná. Nevěnuje se příliš teorii, natož molekulární podstatě. Naopak, je zaměřena velmi prakticky. Pro čtenáře může být opravdu velkým překvapením, v čem všem se experti neshodli. To ukazuje nikoliv na to, že by nebyli experty, ale svědčí to o tom, že téma je opravdu komplexní a složité a jednotlivé položky je nutno zhodnotit nejen podle pravděpodobnosti výskytu či úspěchu, ale až po zařazení do kontextu u daného pacienta. Zcela jistě jsou názory, vyjádřené číselnou hodnotou od „nesouhlasím“ po „souhlasím“, ovlivněny i předchozí zkušeností autorů. Pokud se jim něco neosvědčilo, posuzují to jistě přísněji, než kdyby se s touto konkrétní otázkou v praxi vůbec nesetkali a nemuseli ji řešit. My sami, poté, co jsme ztratili pacientku proto, že nebylo možné odstranit příštítná tělíska (resp. odstranit se je nepodařilo), jsme u dalších pacientů v tomto smyslu radikálnější, a máme úspěch. Kdybychom však neměli tak tristní zkušenost, možná bychom tak radikální nebyli. Ovšem – bylo by to správné?

Přístup k paratyreoidektomii (resp. odpověď na otázku, zdali je paratyreoidektomie – či cinakalcet – důležitou terapeutickou možností) byl velmi diverzifikovaný! Medián činil 4,5 (neboli nejistota), rozptyl hodnot sahal od 2 do 9. Záporné stanovisko zaujímali tři experti, nejistota v názoru byla odpovědí u pěti expertů a jednoznačný souhlas u dalších pěti. V textu práce píše autoři, že rozhodnutí k provedení paratyreoidektomie významně závisí na charakteristikách pacienta, a tudíž musí být posuzováno individuálně a přitom velmi pečlivě. Autoři doplňují i údaje ze studie EVOLVE, kde v jednom z post hoc hodnocení bylo doloženo, že pacienti léčení cinakalcetem měli nižší riziko rozvoje kalcifylaxe.<sup>3</sup> Jde však jen o doplňkovou informaci – týká se totiž prevence, nikoliv již vlastní léčby. Řada autorů se k problematice paratyreoidektomie vyjadřuje na základě svých jednotlivých či skupinových zkušeností. Tato vyjádření jsou opět velmi heterogenní, od (naprostého) souhlasu po nejistotu či (naprostý) nesouhlas. Uvádíme odkaz na některé z těchto prací. Zatímco Ross (2011) přímo doporučuje zvážit paratyreoidektomii (a to dokonce urgentně),<sup>3</sup> Weenig a spol. (2007) ve svém přehledu uvádějí, že přínos paratyreoidektomie nepozorovali.<sup>4</sup>

Překvapivá (pro mne velmi) byla velká nehomogenita v odpovědi na indikaci thiosulfátu sodného jako léku první volby. Medián na škále byl 6, rozptyl hodnot od 3 do 9, každé číslo na škále mělo přiřazeno 1 bod, maximálně 3 body. Z mediánu vyplývá spíše souhlas, skutečný souhlas však vyjádřili pouze

čtyři respondenti. Osm respondentů zastávalo neutrální názor, tj. autoři váhali, neuvedli souhlas ani nesouhlas. Sodium thiosulfát (STS) se podle našich zkušeností i literárních poznatků již poměrně často užívá, a to dokonce jako postup první volby. Zmírňuje bolest (a to časně po zahájení léčby) a pomáhá k hojení defektů několika mechanismy, z nichž hlavním je přeměna deponovaného vápníku v solubilní (s následným odstraněním dialýzou). Léčba je obvykle prováděna hypokalcemií, což je třeba vzít v úvahu při souběžných postupech snižujících kalcemii. Léčbu sodium thiosulfátem neprovází příliš mnoho rizik, avšak jedno ano, a to velmi závažné, a je otázkou, zda se na toto riziko dostatečně myslí. Podávání STS může vést k metabolické acidóze, která může být závažná až fatální.<sup>5</sup> V konkrétní praxi se obvykle podává STS v dávce 100 ml 5% roztoku po dialýze či ke konci dialýzy třikrát týdně, délka léčby je individuální a terapie může být dlouhodobá.

Nehomogenita v odpovědích byla zaznamenána i v další položce, která u nás je myslím již jasná – omezit/zrušit přívod kalcia, resp. zamezit pozitivní kalciové bilanci. I když medián hodnot byl 7 (tedy souhlas), rozptyl se pohyboval mezi 3–8. Dvě třetiny expertů daly souhlasnou odpověď (rozmezí 7–9 bodů), avšak jedna třetina buď nesouhlasnou (jeden hlasující), nebo neurčitou (tři hlasující). V textu to autoři zdůvodňují tak, že u pacientů s kalcifylaxí se tak často s hyperkalcemií nesečkáme. Příčinou je depozice kalcia z krve již do cév. Doplňují i citaci, kde po snížení obsahu kalcia v roztoku (převážně pro peritoneální dialýzu) se významně snížil výskyt kalcifylaxe.<sup>6</sup>

A ještě komentář k tomu, jak nejednotně hodnotili autoři potřebu biopsie z místa léze pro potvrzení diagnózy. Ano, pokud trváme na tom, že celé téma má být pojato exaktně a vědecky, s metodami, které vycházejí opravdu z objektivních poznatků, je biopsie logickým vyústěním přístupu takto zaměřených odborníků. Má to však několik úskalí, z nich nejzávažnějším je, že velmi často se léze po biopsii nejen nezhojí, ale ještě více se rozšíří. Navíc ani biopsie nemusí být úplně přesná. Přitom klinická kritéria jsou pro zkušeného lékaře plně postačující: zprvu podkožní zatvrdnutí, záhy livo do reticularis, již velmi bolestivé, a posléze černé kožní a podkožní nekrózy. My sami po předchozích zkušenostech biopsie neindikujeme.

Práce přináší cenné informace k tématu kalcifylaxe. Autoři analyzovali řadu témat, která se kalcifylaxe přímo a těsně dotýkají. V doplňujícím textu uvedli i základní vysvětlení. Pozoruhodné a hodné zamyslení je to, jak rozdílné přístupy a názory mohou mít přední evropské experti na problematiku

*kalcifylaxe. Co tato rozdílnost znamená? Zcela jistě dokumentuje to, že dosud stále neznáme patogenezi dostatečně, resp. že stále nevíme, proč u jednoho pacienta vznikne, a u další stovky, která se na první pohled svými nálezy nijak neliší, se kalcifylaxe nikdy neobjeví. Proto je zvažována celá řada postupů, a proto i pohled na ně může být rozdílný, a to i u expertů. Tím však*

*experti (správně) přenášejí zodpovědnost za konkrétního pacienta přímo na ošetřujícího lékaře. Rozhodnout se musí on sám. Zde se medicína založená na důkazech nedá aplikovat doslova. To je vlastně vyjádřeno již v názvu článku: jestliže někde chybí evidence (nejsou „tvrdá data“ opřená o randomizované studie), neopravňuje nás to k nečinnosti.*

#### LITERATURA

1. Brandenburg V, Kramman R, Rothe H, et al. Calcific uremic arteriopathy: a call for action. *Semin Nephrol* 2014;34:641–647.
2. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800–807.
3. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34:460–467.
4. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–579.
5. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1232–1240.
6. Fine A, Fontaine B. Calciphylaxis: the beginning of the end? *Perit Dial Int* 2008;28:268–270.



# Ambulantně měřený TK ve spánku je nezávislým prognostickým markerem CKD

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR.

*Sleep-Time Ambulatory BP Is an Independent Prognostic Marker of CKD. J Am Soc Nephrol 2017. pii: ASN.2016111186. doi: 10.1681/ASN.2016111186.*

Patologický vzorec denního průběhu tlaku, který postrádá noční pokles („non-dipping“), nebo je dokonce charakterizován nočním vzestupem, je spojen s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Komentovaná práce španělských autorů ukazuje, že je i prediktorem vzniku chronického onemocnění ledvin.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli normotenzní, hypertenzní bez terapie nebo hypertenzní nekompenzovaní, kteří užívali léčbu ráno. Vyřazeny byly těhotné pacientky, jedinci zneužívající drogy nebo alkohol, dále jedinci s nočními nebo nepravidelnými směnami, s AIDS, s diabetem 1. typu, nemocní trpící sekundární hypertenzí, závažnými kardiovaskulárními onemocněními, nefropatií, jedinci s neschopností absolvovat ambulantní monitorování tlaku nebo dodržovat protokol studie. Předchozí kardiovaskulární příhody nebyly kontraindikací, pokud nevedly k omezení fyzických nebo pracovních schopností.

Pacienti byli zařazeni do sledování mezi lety 2000–2007 a medián sledování byl 5,9 roku.

Celkem 2 763 účastníků (1 343 mužů, 1 420 žen, průměrný věk  $51,5 \pm 14,3$  roku) splnilo kritéria. Základním cílem studie bylo zjistit vliv času podávání medikace na kardiovaskulární příhody, diabetes a renální onemocnění. Hypertenzní pacienti byli randomizováni k podávání veškeré medikace ráno nebo celé denní dávky některých, případně všech léků večer. Každý pacient podstoupil nejméně jednou ročně ambulantní měření tlaku po 48 hodin, před jehož začátkem měl změřen krevní tlak v ordinaci a byly provedeny laboratorní testy. V první den ambulantního monitorování byl proveden sběr moči za 24 hodin. Systém byl pomocí softwaru koordinován s aktografií na zápěstí dominantní ruky, aby bylo možno přesně hodnotit období spánku a bdění. Testy byly prováděny minimálně jednou za rok, případně častěji, pokud byly ordinovány ke kontrole kompenzace tlaku po změně medikace.

Glomerulární filtrace byla hodnocena pomocí rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collab-

oration). Diabetes byl definován jako koncentrace glukózy nalačno vyšší než 7,0 mmol/l zjištěná alespoň při dvou měřeních provedených s odstupem alespoň tří měsíců. Chronické onemocnění ledvin (CKD) bylo definováno jako albuminurie  $\geq 30$  mg/24 h nebo  $\geq 30$  mg/g Cr nebo eGFR  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo obojí při alespoň dvou měřeních s odstupem alespoň tří měsíců.

Studie měla testovat dvě hypotézy: 1) absence nočního poklesu nebo noční vzestup tlaku predikují riziko CKD, 2) terapeutická intervence cílená na tyto charakteristiky modifikuje riziko CKD.

Z výsledků vybírám ty nejdůležitější:

Během sledování se u 404 pacientů rozvinulo CKD. Skupina s CKD se od skupiny bez poškození ledvin lišila na začátku v mnoha charakteristikách, zejména přítomností diabetu, obezity, vyšším věkem ( $61,0 \pm 12,6$  roku vs.  $49,9 \pm 13,9$  roku), glykemií nalačno a koncentrací kreatininu, vyšší hodnotou kyseliny močové apod. Průměr systolického tlaku za 48 hodin, v době bdění i v době spánku byl vyšší u skupiny pacientů s CKD, diastolický tlak za 48 hodin a při bdění se nelišil, ale v noci byl vyšší. Ve skupině s CKD bylo 68,6 % „non-dipperů“, zatímco ve skupině bez CKD jich bylo jen 42,4 %.

Dále byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií:

1. Pacienti, jejichž tlak byl normální při bdění i v době spánku (těm bylo přiřazeno relativní riziko 1,0).
2. Pacienti, jejichž tlak byl vysoký v době bdění, ale normální v době spánku. Tito pacienti měli překvapivě riziko méně než poloviční oproti první skupině.
3. Pacienti, jejichž tlak byl normální při bdění a vysoký v době spánku. Ti měli oproti první skupině riziko prakticky dvojnásobné.
4. Pacienti, jejichž tlak byl vysoký v době bdění i spánku. Tito pacienti se nelišili od třetí skupiny.

Pokud se k tomuto rozdělení přidal ještě normální nebo vysoký tlak měřený v ambulanci, výsledky se už nezměnily,



tlak měřený v ambulanci tedy nebyl spolehlivým prediktorem CKD.

Při přepočítání rizika CKD na jednu směrodatnou odchylku zvýšení tlaku byl systolický tlak ve spánku spojen s nejvyšším rizikem 1,44 (95% interval spolehlivosti 1,31–1,56). Ranní vzestup tlaku byl naopak spojen s nižším rizikem.

Účelem studie bylo dále hodnotit, zda léčba abnormalit denního rozložení tlaku bude mít vliv i na riziko vzniku CKD. Pokles tlaku měřeného v ordinaci neměl vliv na snížení rizika. Pokles průměrného systolického tlaku měl malý vliv, ale pokles nočního tlaku snížil riziko na 0,76

(0,68–0,85) na jednu směrodatnou odchylku snížení tlaku. Podobné účinky mělo i zvýšení relativního nočního poklesu. Tyto dva parametry byly také jedinými, které zůstaly signifikantní po adjustaci na systolický tlak ve spánku.

Při rozdělení pacientů na kvintily dosaženého tlaku bylo sice riziko v nejvyšších kvintilech vyšší pro TK v ordinaci i při bdění, ale rozdíly nebyly výrazné. Systolický tlak ve spánku však vykazoval nejnižší riziko pro tlaky < 100 mm Hg a v posledním kvintilu s tlakem > 121,5 mm Hg bylo riziko téměř pětinasobné. Progresivní zvýšení rizika bylo patrné i pro relativní noční pokles nižší než 12,2 %.

## KOMENTÁŘ

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

Noční systolický tlak je nezávislým prediktorem rizika vzniku kardiovaskulárních příhod.<sup>1</sup> Korelace s onemocněním ledvin také není novým nálezem,<sup>2</sup> studií na podobné téma se v posledních dvou desetiletích objevilo mnohem více. Další citace je možno dohledat v komentovaném článku. Studie však byly většinou buď malé, nebo měly krátkou dobu sledování, nebo byly pouze observační bez pokusu o intervenci. Komentovaná práce v tomto směru vyniká a potvrzuje, že hlavním prediktorem onemocnění ledvin je systolický noční tlak.

Přesto je potřeba být v závěrech opatrný: Noční hypertenze nebo „non-dipping“ a riziko CKD by mohlo být dobrým příkladem takzvané reverzní kauzality. Z článku vyplývá, že „non-dipping“ je rizikem pro vznik CKD. Možná je ovšem i hypotéza, že „non-dipping“ je projevem subklinických změn v ledvinách, které současnými metodami nedokážeme zjistit a které se projeví až později. Noční tlak je u pacientů zvýšený, protože mají onemocnění ledvin, a nikoliv naopak. V čisté observačních studiích nelze toto dilema vyřešit. Komentovaná práce však zahrnuje i intervenci ke snížení nočního tlaku. Vzhledem k tomu, že tato intervence riziko snížila, měla by být kauzalita teoreticky jasná. Zhoršování funkce ledvin a parametrů hypertenze představuje však vždy obousměrný proces. Léčba sekundární renoparenchymatózní hypertenze vede ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace u většiny chronických renálních onemocnění. I když pravděpodobnost je malá, není vyloučeno, že intervence pouze oddálila klinickou manifestaci již preexistujícího poškození ledvin, které se tak nemohlo zjistit během doby sledování ve studii.

Celkem překvapivý je nález sníženého rizika u pacientů, kteří mají vysoký tlak ve dne a normální v noci. V článku bohužel není uvedeno, kolik takových pacientů bylo, takže může jít i o chybu malého čísla. Už z definice skupiny ale vyplývá, že zahrnovala prakticky pouze pacienty, u nichž noční pokles tlaku byl výrazný, a tudíž se v ní nevyskytovali „non-dipperé“. Vezmeme-li jako fakt výsledek studie, že riziko závisí na nočním

tlaku a na míře poklesu oproti dennímu tlaku, nikoliv na jiných parametrech tlakového profilu, je jasné, že tato skupina má nižší riziko a priori, výsledek se tedy dá předpokládat.

Studie byla velmi pečlivě provedená a kvalitně statisticky zpracovaná. Paradoxně kvalita měření je jednou z prvních obtíží, která znesnadňuje přenesení výsledků do reálné praxe. Pokud autoři tvrdí, že 24hodinové měření je nedostatečné a je nutno měřit 48 hodin, pak v ordinaci nemáme možnost takové měření provádět. Běžně používané monitorování počítá noční tlak, a nikoliv tlak v době spánku. Deník pacienta přikládáný k vyšetření v tomto směru často poskytuje omezené informace. Aktigrafie k odlišení spánku a bdění pravděpodobně nebude v nejbližší době zařazena mezi metody hrazené pojišťovnou. Odhad rizika u jednotlivého běžného pacienta může být tedy velmi nepřesný. Dalším nálezem, který nutí k opatrnosti, je fakt, že nejnižší riziko je u pacientů s nočním systolickým tlakem < 100 mm Hg, který bychom intuitivně považovali za příliš nízký, zatímco hodnoty, které jsou v současné normě nebo jen lehce nad její hranici (systolický TK v noci v rozmezí 112,6–121,5 mm Hg, 4. kvintil v komentované studii), jsou již spojeny s téměř trojnásobným rizikem proti nejnižším hodnotám.

Stejně jako studie SPRINT vyvolává tento výsledek otázku, zda bychom neměli přehodnotit dosavadní doporučení. Vzhledem k velkému počtu neznámých to asi není v této chvíli na místě. Studie také vůbec neřeší stav, kdy léčíme tlak u pacienta s již rozvinutým onemocněním ledvin. Spolehlivým závěrem je tedy pouze nutnost znát u našich pacientů jejich 24hodinový tlakový profil a u „non-dipperů“ zaměřit intervenci na snížení nočního systolického tlaku. Přestože není zvykem podávat diuretika na noc, thiazidy by v tomto směru mohly být výjimkou. Předchozí klinické studie i experimentální práce dokazují, že „dipping“ je ovlivňován aktivitou NaCl kotransportéru. Na jeho funkci mají kromě jiného vliv geny regulující cirkadiánní rytmy a také koncentrace kortikosteroidů. Thiazidová diuretika mohou pomoci nastavit správný vzorec s poklesem nočního tlaku.<sup>3</sup>

### LITERATURA

1. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
2. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382–387.
3. Ivy JR, Oosthuyzen W, Peltz TS, et al. Glucocorticoids Induce Non-dipping Blood Pressure by Activating the Thiazide-Sensitive Co-transporter. *Hypertension* 2016;67:1029–1037.

# Intravenózní hydratace v prevenci kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin

Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al.

*Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:1312–1322.*

Kontrastem indukovanému akutnímu poškození ledvin (CI-AKI) je v literatuře přisuzována třetí příčka mezi nejčastějšími příčinami AKI v době hospitalizace. Obavy z nefrotoxicity kontrastních látek byly a stále jsou silným podnětem k ověřování optimálních způsobů prevence rozvoje CI-AKI a hledání nových diagnostických a léčebných přístupů. Intravenózní hydratace je již léta jednoznačným doporučeným nástrojem k minimalizaci rizika rozvoje CI-AKI. V naprosté většině z více než 150 klinických studií, ze kterých doporučení k periprocedurální hydrataci vzešlo, byl však přínos hydratačních protokolů srovnáván s jinou formou prevence a jen tři studie u specifické populace srovnávaly standardní hydratační protokol s kontrolní skupinou bez hydratace. Komentovaná studie AMACING je prospektivní, randomizovaná, non-inferioritní studie, která srovnávala přínos intravenózní hydratace (zkrácený protokol: 3–4 ml/kg fyziologického roztoku 4 hodiny před podáním kontrastu a po jeho podání nebo prodloužený protokol: 1 ml/kg/h 12 hodin před podáním a 12 hodin po podání kontrastu) s žádnou profylaxí. Do studie bylo zařazeno 660 pacientů, kteří splnili jedno z následujících kritérií pro riziko rozvoje CI-AKI: odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) v rozmezí 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v kombinaci s diabetem nebo se dvěma dalšími rizikovými faktory (věk nad 75 let, anémie, kardiovaskulární one-

mocnění, užívání nesteroidních antiflogistik či nefrotoxic-  
kých diuretik) nebo eGFR v rozmezí 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo anamnéza mnohočetného myelomu či lymfoplaz-  
mocytní leukemie s malou proteinurií. Do studie nebyli zařazeni kriticky nemocní pacienti, nemocní vyžadující  
emergentní kontrastní vyšetření, náhradu funkce ledvin a pacienti s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kontras-  
tem indukované akutní poškození ledvin bylo ve studii  
definováno akutním vzestupem koncentrace kreatininu  
v séru o více než 25 % nebo 44 μmol/l v průběhu 2–6 dní  
od kontrastního vyšetření. Kontrastem indukované akutní  
poškození ledvin se vyvinulo u 8 z 307 pacientů (2,6 %) ve skupině bez hydratace a u 8 z 296 pacientů (2,7 %) u hydratovaných nemocných. Absolutní rozdíl byl –0,10 % (95% CI –2,25–2,06; *p* = 0,4710). U žádného případu CI-AKI nebyla nutná hemodialýza. Osmnáct (5,5 %) pacien-  
tů mělo komplikace ve spojení s intravenózní hydratací (srdeční selhání, arytmie, dysnatremie). Autoři uzavírají, že v prevenci CI-AKI není absence specifické profylaxe  
inferiorní ve srovnání s protokolizovanou intravenózní hydratací. V komentáři autoři uvádějí, že profylaktická  
intravenózní hydratace nemusí být nezbytná u pacientů s eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a že neprovádění žádných  
specifických opatření je ekonomičtější, méně zatěžující  
logistiku a samotného pacienta.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

AMACING je typickým příkladem provokativní studie, která zpochybňuje pevně zakotvená dogmata a vyvolává nové otázky. Tou první je skutečná incidence CI-AKI v běžné popula-  
ci. Zatímco výskyt CI-AKI je v literatuře uváděn v rozmezí 5–30 %, studie AMACING zaznamenala v obou ramenech

velmi nízkou incidenci CI-AKI (2,6–2,7 %). Na falešně vy-  
sokou incidenci CI-AKI v dřívějších observačních studiích upozorňují nedávné velké studie, kontrolující pečlivě roli při-  
družených onemocnění a závažnosti akutního stavu.<sup>1</sup> Problém  
tkví v tom, že naprostá většina dosavadních studií na téma

CI-AKI srovnávala sérovou koncentraci kreatininu před podáním kontrastní látky a po jejím podání jedné kohortě pacientů, bez odpovídající kontrolní skupiny. Ta skupina pacientů, u kterých došlo k vzestupu koncentrace kreatininu, byla označena jako CI-AKI a riziko/četnost rozvoje CI-AKI bylo definováno na podkladě této frakce nemocných. Nevýhnutelným důsledkem takto koncipovaných studií je mylné přisouzení rozvoje AKI nefrotoxicitě kontrastní látky u nemocných s jinými významnými rizikovými faktory rozvoje AKI (např. hypotenze, sepse, jiné nefrotoxické látky apod.). Je to typický příklad klamně post hoc ergo propter hoc („potom, tudíž proto“) logiky, kdy časová následnost neznamená nutně příčinnou souvislost.<sup>2</sup> Uvedené úvahy mají podporu i v dalších nedávných studiích – výskyt AKI byl u pacientů, kterým byla podána kontrastní látka, zcela srovnatelný s četností AKI u nemocných, kteří vyšetření s použitím kontrastní látky nebyli vystaveni.<sup>3</sup> Nízké riziko CI-AKI prokázala i studie z prostředí urgentních příjmů, kde podání kontrastní látky v rámci akutního CT vyšetření nebylo spojeno s vyšší incidencí AKI.<sup>4</sup> Kromě uvedených metodologických aspektů se na nižší incidenci CI-AKI může podílet i používání modernějších kontrastních látek v celkově menším množství.

Některé komentáře ke studii AMACING uvádějí, že výsledky jsou do určité míry dané výběrem nízkorizikové populace pacientů.<sup>5</sup> S tímto tvrzením ovšem nelze souhlasit, naopak. Jediné, co lze konstatovat, je, že výsledky není možné přímočaře přenést na pacienty s eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, protože tito pacienti nebyli do studie zařazeni. Srovnatelně nízká incidence

CI-AKI u pacientů podstupujících intraarteriální versus intravenózní podání je rovněž v souladu s nejnovějšími poznatky.<sup>6</sup> Nikoliv bezvýznamným poznatkem studie je relativně vysoká incidence nežádoucích účinků hydratačního protokolu – u 4 % nemocných musela být intravenózní hydratace přerušena. V kontextu výsledků jiné studie, která demonstrovala souvislost agresivnějšího hydratačního režimu s větším rizikem rozvoje CI-AKI a s horším přežitím,<sup>7</sup> je nutné zejména u pacientů s omezenou kardiální rezervou pečlivě a individuálně míru intravenózní hydratace a délku jejího trvání zvážit.

Studie AMACING jasně dokazuje, že provedení dalších řádných randomizovaných studií s kontrolní skupinou bez jakékoliv preventivní intervence je nejenže eticky možné, ale vzhledem k výsledkům a pochybnostem o samotné existenci fenoménu zvaného CI-AKI i nezbytně nutné. Síla důkazů zatím není taková, abychom náhle polarizovali názor na rizika kontrastních látek. Zejména u pacientů s vysokým rizikem rozvoje AKI obecně (tj. eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a současně diabetes, srdeční selhání nebo monoklonální gamapatie) je doporučený postup prevence CI-AKI stále namístě. Recentní výsledky studií jsou nám však velmi dobrou oporou v situacích, kdy považujeme kontrastní vyšetření u pacienta s předpokládaným rizikem rozvoje CI-AKI za jinak jednoznačně indikované. V takových případech má vyšetření (např. kontrastní CT) přednost a obava z nefrotoxicity kontrastní látky nesmí být příčinou pozdní, mylné, nebo dokonce promeškané diagnózy závažných stavů, jež vyžadují bezprostřední léčbu.

#### LITERATURA

1. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:653–659.
2. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy-The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:169–175.
3. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2008;191:376–382.
4. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med* 2017;69:577–586.e4.
5. Briguori C, Signoriello G. Acute kidney injury: Intravenous hydration for the prevention of CIAKI. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:264–266.
6. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen WV. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* 2017;389:2139–2151.
7. Liu Y, Li H, Chen S, et al. Excessively High Hydration Volume May Not Be Associated With Decreased Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Renal Insufficiency. *J Am Heart Assoc* 2016 May 27;5(6). pii: e003171. doi: 10.1161/JAHA.115.003171.

# Zhodnocení rizika vývoje kontrastem indukované nefropatie

Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G.

*Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:653–659.*

Kontrastem indukované akutní poškození ledvin (CI-AKI) je považováno za jednu z nejčastějších příčin akutního poškození ledvin (AKI) v klinické praxi. U hospitalizovaných pacientů je na třetí příčce příčin akutního selhání ledvin.<sup>1</sup> Kontrastem indukované akutní poškození ledvin je asociováno se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Definice CI-AKI se v literatuře liší, nejčastěji je za CI-AKI považován vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44  $\mu\text{mol/l}$  (0,5 mg/dl) nebo více nebo 25% vzestup sérové koncentrace kreatininu oproti vstupní hodnotě během 24–72 hodin po podání radiokontrastní látky.<sup>2</sup> Diagnóza by měla být stanovena *per exclusionem*, pokud nelze najít jiný rozumný etiologický faktor AKI. Incidence CI-AKI se pohybuje od méně než 1 % až k více než 30 % v závislosti na studované populaci a definici CI-AKI.<sup>3,4</sup> Vyšší incidence CI-AKI byla nalezena u populace s chronickým onemocněním ledvin (CKD)<sup>5,6</sup> a u pacientů v akutních stavech.<sup>7</sup> Na druhé straně dostupná evidence obsahuje i studie jak prospektivní, tak retrospektivní, které nebyly schopny ukázat zvýšený výskyt CI-AKI u pacientů po podání radiokontrastní látky, v porovnání se skupinou pacientů, kterým kontrastní látka podána nebyla.<sup>8–10</sup> Cílem studie bylo stanovení výše rizika vývoje AKI po podání radiokontrastní látky u hospitalizovaných pacientů v porovnání s pacienty s podobnou mírou a závažností přidružených onemocnění, kterým kontrastní látka nebyla aplikována. Autoři vycházeli z nulové hypotézy, že podání radiokontrastní látky nezvyšuje významně riziko vývoje AKI.

Jedná se o retrospektivní sledování. Data do studie byla získána z databáze NIS (Nationwide Inpatient Sample) US, do které přispívají veškerými záznamy z hospitalizační nemocnice úhrnem hospitalizující 96 % populace Spojených států amerických. Zaznamenány byly všechny hospitalizace v roce 2009 u pacientů starších 18 let s délkou hospitalizace maximálně 10 dní. Vyloučeny byly hospitalizace s neúplnými záznamy a hospitalizace pacientů s diagnózou AKI při příjmu. Dohromady bylo do studijní kohorty zahrnuto 5 931 523 hospitalizací. Kontrastem indukované akutní poškození ledvin bylo celkově zaznamenáno v 29 940 445 případech. Ve skupině s aplikovanou

kontrastní látkou bylo zahrnuto 1 667 694 případů AKI, ve skupině s absencí kontrastu 28 272 751 případů. Limitací studie je nemožnost identifikace pacienta, proto nelze vyloučit, že do analýzy byly zahrnuty opakované hospitalizace s vývojem AKI u jednoho pacienta. Primárním výstupem byla diagnóza AKI a nezávislou proměnnou byl kód pro podání radiokontrastní látky. Dále byla zaznamenána demografická data, přidružená onemocnění, komorbiditní index Charlsonové a Elixhauserové a přítomnost nebo absence kódu pro umělou plicní ventilaci z důvodu posouzení závažnosti stavu. Pro odhad rizika vývoje AKI po podání kontrastní látky byla užitá metoda logistické regrese. Dále byla počítána pravděpodobnost vývoje AKI při současné přítomnosti nebo nepřítomnosti přidruženého onemocnění pomocí logistického regresního modelu upraveného k predikci rizika vývoje AKI na základě závažnosti preexistujícího přidruženého onemocnění a provedena diskriminační analýza.

Pacienti, kterým byla podána kontrastní látka, byli častěji starší, muži, bílé rasy. Radiokontrastní látka byla častěji podávána v univerzitních nemocnicích. Pacienti, kteří absolvovali zobrazovací vyšetření bez podání kontrastu, měli vyšší komorbiditní index. Vývoj AKI během hospitalizace byl zaznamenán u 5,5 % pacientů, kterým byla podána kontrastní látka, a u 5,6 % pacientů bez anamnézy aplikace radiokontrastní látky. Pacienti, kteří absolvovali kontrastní zobrazovací vyšetření, měli významně vyšší riziko vývoje AKI, pokud u nich byla současně přítomna sepsa (35,8 % vs. 32,9 %), pneumonie (16,3 % vs. 12,7 %), infekce močových cest (17,4 % vs. 15,7 %), krvácení do gastrointestinálního traktu (16,8 % vs. 13,8 %) nebo akutní pankreatitida (16,4 % vs. 8,2 %). Absolutní rozdíl rizik vývoje AKI při přítomnosti nebo nepřítomnosti daného přidruženého onemocnění byl 2–3 %, relativní 15–20 %. Nejrizikovějším přidruženým onemocněním z hlediska vývoje AKI byla akutní pankreatitida. Pokud pacient s akutní pankreatitidou absolvoval vyšetření s aplikací radiokontrastní látky, měl dvojnásobně vyšší riziko vývoje AKI, než pokud by mu kontrastní látka nebyla podána. Byla zaznamenána i přidružená onemocnění, jejichž přítomnost snižovala ri-



ziko vývoje AKI: akutní srdeční selhání (16,6 % vs. 19,0 %), akutní koronární syndrom (6,9 % vs. 9,2 %), tromboembolismus (6,9 % vs. 9,2 %) a cerebrovaskulární příhoda (6,7 % vs. 7,5 %). Negativní vztah mezi aplikací kontrastní látky a vývojem AKI u některých diagnóz je pravděpodobně vysvětlitelný tím, že pacienti, u kterých je předpoklad vysokého rizika vývoje AKI po podání kontrastní látky, absolvují nativní zobrazovací vyšetření. Riziko vývoje AKI se zvyšovalo v obou skupinách (expozice radiokontrastní látce a absence radiokontrastní látky) se zvyšujícím se komorbiditním indexem. V diskriminační analýze bylo podání kontrastní látky asociováno s nevýznamně o 2 %

nižším rizikem vývoje AKI (nízká věrohodnost). Po zahrnutí věku, pohlaví, přítomnosti umělé plicní ventilace a komorbiditního indexu do diskriminační analýzy bylo podání kontrastní látky spojeno se 7,4% poklesem rizika vývoje AKI (95% CI: 2,6–12) (vysoká věrohodnost).

Výsledky studie naznačují, že podání radiokontrastní látky vede k akutnímu poškození ledvin v menší míře, než je všeobecně předpokládáno, a incidence kontrastem indukovaného akutního poškození ledvin je velmi pravděpodobně nadhodnocená. Riziko vývoje AKI po aplikaci kontrastní látky se liší v závislosti na množství přidružených onemocnění a s ohledem na stav pacienta.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Zobrazovací metody jsou důležitým nástrojem v klinické medicíně. Užití kontrastních médií při zobrazovacích vyšetřeních vzrůstá. Indikace jsou široké jak v diagnostické, tak v intervenční radiologii. Každoročně je pro více než 80 milionů celosvětově provedených výkonů užito více než 8 milionů litrů intravaskulárně podané kontrastní látky.<sup>11</sup> Vzhledem k jejich extenzivnímu užití mohou mít nežádoucí reakce, jak anafylaktoidní, tak neanafylaktoidní, dalekosáhlé konsekvence. Naštěstí většina reakcí s výjimkou renální dysfunkce je buď relativně lehkých, nebo ojedinělých. Kontrastní nefropatie (CI-AKI) je v současnosti jednou z hlavních příčin iatrogenního akutního poškození ledvin (AKI).<sup>12</sup> Nicméně navzdory tomuto povědomí není přesná incidence známa. Ve všeobecné populaci se pohybuje mezi 1–2 %, u populace s vysokým rizikem se po angiografii koronárních tepen udává až 50 %.<sup>13</sup> Důvodů pro rozporuplnost dat je mnoho, různá diagnostická kritéria, rozdílné skupiny pacientů, dávky a typy kontrastních látek, způsob podání a další.<sup>14</sup>

Stanovení reálného výskytu kontrastní nefropatie by vyžadovalo randomizaci pacientů do skupiny s podáním kontrastní látky nebo do skupiny se zobrazovací metodou bez podání kontrastní látky, což je neetické a neproveditelné. Pokud by do studie byli zahrnuti pouze pacienti, u kterých jsou obě vyšetření možná, šlo by již o vybranou skupinu pacientů zatíženou zkrslením. Z tohoto důvodu pocházejí uváděné incidence z observačních studií postrádajících kontroly, ve kterých CI-AKI může být přičítáno jiným formám AKI, což reálnou incidenci nadhodnocuje. Tato hypotéza byla poprvé potvrzena ve studiích se 426 pacienty (u 193 pacientů bylo provedeno CT s podáním kontrastu, u 233 CT bez kontrastu), kterým byla měřena hodnota kreatininu v séru před vyšetřením a tři dny po vyšetření. Výskyt AKI se mezi oběma skupinami nelišil.<sup>8</sup> O několik let později Heller a spol. opět nenalezli spojitost mezi podáním kontrastního média a vývojem AKI.<sup>15</sup>

Pod diagnózou CI-AKI se mohou skrývat dva případy elevace sérové koncentrace kreatininu, které nemají vazbu na podání kontrastní látky. Newhouse a spol.<sup>16</sup> demonstrovali, že samotný fakt hospitalizace je spojen s vyšším výskytem AKI nezávislým

na podání kontrastní látky. Následně Moore a spol.<sup>17</sup> vyšetřili 100 hospitalizovaných pacientů s CI-AKI po CT vyšetření s podáním kontrastního média a zjistili, že 99 ze 100 pacientů má nejméně jeden jiný rizikový faktor pro vývoj AKI než podání kontrastní látky. Medián rizikových nefrotoxických faktorů byl 5. Tyto nálezy naznačují, že hospitalizovaní pacienti jsou exponováni téměř vždy na kontrastu nezávislým rizikovým faktorem akutního poškození ledvin, přičemž CI-AKI je neodlišitelné od příčin AKI, jejichž etiologie je jiná. Za druhé, sekundární fluktuace sérových koncentrací kreatininu na podkladě fyziologické variability může být mylně považována za CI-AKI, v závislosti na čase odběru pro stanovení kreatininemie a na stupni preexistující renální dysfunkce. Intraindividuální variabilita je významně vyšší u pacientů s těžkou renální insuficiencí. Navíc u této skupiny je riziko vývoje CI-AKI nejvyšší.<sup>18</sup> Tato fakta je nutno brát v úvahu, jelikož v současnosti neexistují prospektivní randomizované kontrolované studie, které by potvrdily příčinnou souvislost mezi potenciálně nefrotoxickými moderními nízko- nebo izoosmolárními jodovanými kontrastními médii podanými intravenózně nebo intrakardiálně a vývojem CI-AKI. V dosud publikovaných metaanalýzách<sup>19–20</sup> byla incidence AKI u kontrast-naivních pacientů často signifikantně vyšší než u kohorty exponované kontrastnímu médiu. Vyšší počet AKI nezávislých na kontrastní látce v kontrolních skupinách byl téměř jistě manifestací léčebného zkrslení, kdy lékaři méně často indikovali vyšetření s kontrastem u pacientů s významnou renální dysfunkcí.

Ve světle současných poznatků s vědomím přetrvávající nejistoty lze říci, že riziko kontrastem indukovaného AKI je u stabilních pacientů s normální renální funkcí nebo pouze s lehkou renální insuficiencí zanedbatelné. U pacientů se středně těžkou renální dysfunkcí je riziko stále nízké a pacientům by vyšetření s kontrastem nemělo být odepřeno, pokud to stav vyžaduje. U pacientů s glomerulární filtrací nižší než 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> by pravděpodobně mohlo dojít k uvolněnějšímu užití kontrastních médií, zvláště v případech, kdy absence užití kontrastní látky může vést k suboptimální péči.



## LITERATURA

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–936.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602–1613.
3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–2264.
4. Lufft V, Hoogestraat-Lufft L, Fels LM, et al. Contrast media nephropathy: intravenous CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography in renal artery stenosis: a prospective randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:236–242.
5. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006;41:815–821.
6. Chong E, Shen L, Poh KK, et al. Risk scoring system for prediction of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J* 2012;53:164–169.
7. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4–9.
8. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1985;145:87–89.
9. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2009;192:711–718.
10. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, et al. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2014;271:65–73.
11. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S3–S7.
12. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S11–S15.
13. Rivara MB, Soohoo M, Streja E, et al. Association of Vascular Access Type with Mortality, Hospitalization, and Transfer to In-Center Hemodialysis in Patients Undergoing Home Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:298–307.
14. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? *Radiology* 2015;277:627–632.
15. Heller CA, Knapp J, Halliday J, et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust* 1991;155:329–332.
16. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2008;191:376–382.
17. Moore A, Dickerson E, Dillman JR, et al. Incidence of nonconfounded post-computed tomography acute kidney injury in hospitalized patients with stable renal function receiving intravenous iodinated contrast material. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014;43:237–241.
18. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem* 2007;44:343–352.
19. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392–397.
20. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 2013;34:1035–1039.

# Antikoagulancii indukovaná nefropatie navozená duální antiagregační terapií

MUDr. Ivan Zahrádka<sup>1</sup>; MUDr. Vojtěch Petr<sup>1</sup>; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.<sup>1</sup>; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.<sup>2</sup>; MUDr. Martin Havrda<sup>1</sup>; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>2</sup> Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antikoagulancii indukovaná nefropatie – duální antiagregace – akutní poškození ledvin – hematurie

## Kazuistika

Dvaosmdesátiletý pacient byl přijat k hospitalizaci na naši kliniku na doporučení praktického lékaře pro makroskopickou hematurii progredující asi týden, známky akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), únavu, nechutenství a námažovou dušnost.

V osobní anamnéze byla před osmi měsíci přítomna recidiva nestabilní anginy pectoris řešená katetrizačně implantací lékového stentu do ramus interventricularis anterior (RIA), dále dyslipidemie, arteriální hypertenze a benigní hyperplazie prostaty. Kvůli nedávné implantaci stentu pacient užíval standardní duální antiagregační léčbu kombinací klopidoogrelu (75 mg denně) a kyseliny acetylsalicylové (100 mg denně). Dále pacient dlouhodobě užívá perindopril (5 mg denně), bisoprolol (2,5 mg denně) a atorvastatin (20 mg denně).

Vstupně byly zjištěny následující laboratorní hodnoty: kreatinin 522 µmol/l, urea 22,95 mmol/l, kalium 5,33 mmol/l, kyselina močová 739 µmol/l, pH krve 7,27, BE -5,9, HCO<sub>3</sub> 19,7, CRP 4,1 mg/l, Hb 107 g/l, leukocyty 35,5 × 10<sup>9</sup>/l, trombocyty 117 × 10<sup>9</sup>/l. V močovém sedimentu byly přítomny erytrocyty 460/µl a bílkovina 1 g/l. Elektroforéza sérových bílkovin prokázala deformaci gama-fractione a monoklonální gamopatii typu IgG kappa. Koncentrace IgG v séru dosahovala 17,6 g/l, koncentrace IgM v séru 2,34 g/l, jinak bylo imunologické vyšetření bez dalších pozoruhodností.

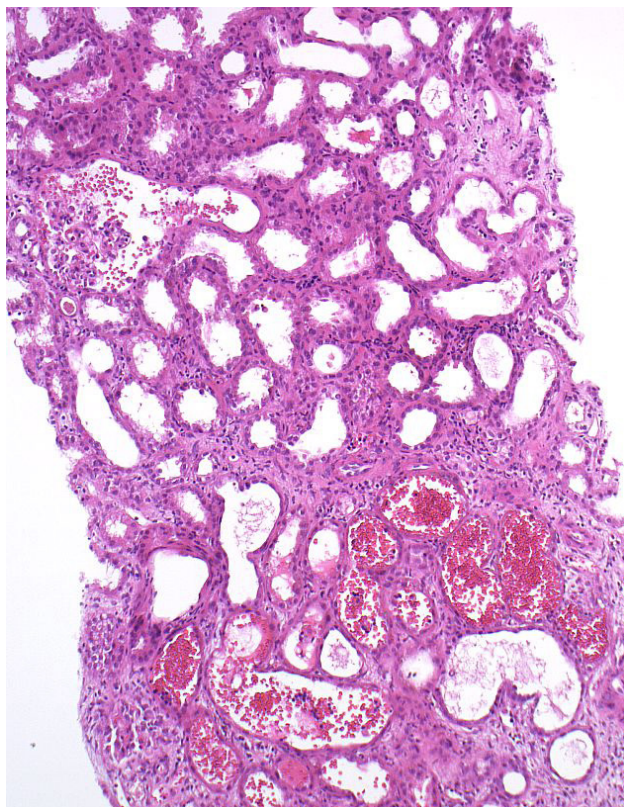
Podle ultrasonografie ledvin byly přítomny známky akutní iritace v terénu chronické vaskulární nefrosklerózy, ledviny stranově symetrické velikosti 120 mm, hladké kontury obou ledvin, parenchym hyperechogenní a místy rozšířený až na 25 mm. Podle dopplerovského vyšetření byly zjištěny stranově symetrické a vysoké (> 0,80) rezistenční indexy v intrarenálních arteriích. Současně bylo

popsáno suspekt ní expanzivní ložisko horního pólu levé ledviny, splenomegalie a paraaortální lymfadenopatie.

Vzhledem k výrazné leukocytóze bez korelátu v závažných parametrech byl proveden mikroskopický diferenciální rozpočet s nálezem 68 % atypických susp. neoplastických lymfocytů v diferenciálním rozpočtu leukocytů. Materiál byl proto odeslán k vyšetření průtokovou cytometrií s potvrzením klonální proliferace středně velkých B lymfocytů s nespecifickým fenotypem nejspíše non-Hodgkinova lymfomu (NHL) z marginální zóny (50 % z jaderných buněk). Na základě uvedených vyšetření byla doplněna trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní s nálezem lymfomové infiltrace tvořící 70 % celkové buněčnosti kostní dřevě, která morfologicky i imunofenotypově odpovídá B-NHL mantle cell lymfomu. V rámci stadiu onemocnění bylo doplněno CT hrudníku, břicha a malé pánve s nálezem splenomegalie a krční, mediastinální, axilární, inguinální, paraaortální a mezenterální lymfadenopatie. Zároveň byl potvrzen nález suspekt ního tumoru levé ledviny.

Za hospitalizace došlo k progresi AKI až do oligoanurického renálního selhání. Během týdne došlo k plynulému vzestupu hodnoty kreatininu z 522 µmol/l zaznamenaných na začátku hospitalizace až na 779 µmol/l. Vzhledem k progresi renálního selhání, hyperkalemii a metabolické acidóze byl pacientovi po osmi dnech od přijetí zaveden centrální žilní katétr a byla zahájena pravidelná hemodialyzační léčba.

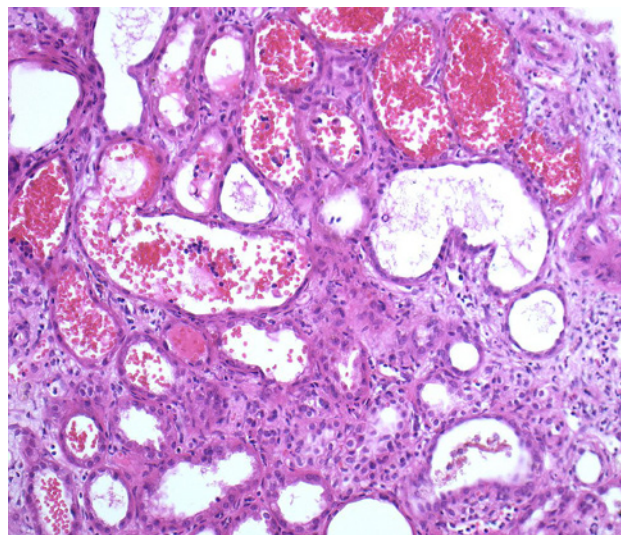
Vzhledem k zavedené duální antiagregační terapii a klinickým krvácivým projevům (makroskopická hematurie, epistaxe) nebylo možné akutně provést renální biopsii (RB), byl proto vysazen klopidoogrel a RB naplánována v odstupu. Běžnými laboratorními metodami se nepodařilo zjistit další příčinu přetrvávajícího krvácivého stavu



**OBR. 1** Nápadná dilatace proximálních tubulů s oploštěním epitelu je morfolickým znakem AKI. Současně jsou v části lumen kanálků erytrocytární válce. Vlevo v horní části snímku je zachyceno krvácení do močového prostoru glomerulu.

(INR 1,22, aPTT/R 1,13, trombinový čas [TT] 15,8 s, fibrinogen 2,4 g/l, antitrombin III [ATIII] 89 %). I přes uvedenou kardiologickou anamnézu bylo dočasně přerušeno podávání kyseliny acetylsalicylové.

Následně (17. den od přijetí) byla provedena RB, která zachytila těsně subkapsulární punktát s morfologií akutní tubulární nekrózy s četnými čerstvými i lyzovanými



**OBR. 2** Detail erytrocytárních válců a těžkého poškození epitelu proximálních tubulů.

erytrocyty/erytrocytárními válci v lumen tubulů, velmi pravděpodobně odpovídající antikoagulanci indukované nefropatii (viz **obr. 1** a **obr. 2**). Současně byla diagnostikována glomerulonefritida s monoklonálními depozity (IgG, IgG3, C3 pozitivní), velmi suspektně jako součást prokázaného hematologického onemocnění (B-NHL mantle cell lymfom). V subkapsulárním punktátu bez punkce arterií nebylo možné posoudit stav cév a rozsah spolupodílu vaskulární nefrosklerózy, který může limitovat další úpravu renálních funkcí.

Za hospitalizace ani během dalších ambulantních kontrol nedošlo k reparaci renálních funkcí ani k obnově diurézy, a pacient byl proto předán do pravidelného dialyzačního léčení. Dále byl dispenzarizován na Interní hematologické klinice FNKV a byla zahájena hematologická terapie (mini-CHOP). Nález na levé ledvině byl hodnocen jako primární tumor ledviny či infiltrace NHL a pacient byl v tomto ohledu dále vyšetřen.

## KOMENTÁŘ

Antikoagulancií indukovaná nefropatie (anticoagulation-related nephropathy, ARN) je stav projevující se akutním poškozením ledvin navozeným nadměrnou antikoagulační léčbou warfarinem a dalšími antikoagulancií.<sup>1</sup> Antikoagulancií indukovaná nefropatie je u některých pacientů spojována s nevratným poškozením ledvin a se zvýšenou mortalitou.

Původně používaný termín „warfarinem indukovaná nefropatie“ či „warfarinová nefropatie“ byl nahrazen termínem „antikoagulancií indukovaná nefropatie“ vzhledem ke spojení tohoto stavu i s jinými typy antikoagulační léčby,<sup>2,3</sup> ale nikoliv s antiagregační léčbou.

Akutní poškození ledvin způsobené glomerulární hemoragií bylo popsáno u pacientů s glomerulární lézí (tj. chorobou

ledvin) jak s koagulopatií (INR v rozmezí 6–9),<sup>4</sup> tak bez ní.<sup>5</sup> Nověji bylo popsáno AKI také u pacientů bez současně přítomné choroby ledvin a s nižší hodnotou INR (> 3).<sup>6</sup> Podrobná studie používající biopsii devíti pacientů, u nichž došlo k nevysvětlenému AKI ve spojitosti s předávkováním warfarinem, odhalila predominantní tubulární lézi s obstrukcí erytrocyty a erytrocytárními válci.<sup>7</sup> Rozpoznání charakteristické histologické léze asociované s dosud nevysvětleným AKI s pozadím nadměrné antikoagulace vedlo k zavedení termínu antikoagulancií indukovaná nefropatie.

Incidence ARN se stanovuje obtížně. Je to zejména proto, že studie zkoumající incidenci se opíraly o domnělou diagnózu ARN (definovanou zvýšením koncentrace kreatininu v séru



během několika dní od abnormálního zvýšení INR) místo přesného stanovení diagnózy (stanovené biopticky).<sup>8</sup> Je tedy pravděpodobné, že epidemiologické studie přeceňují incidenci ARN, navíc u více nemocných pacientů existuje vyšší pravděpodobnost přítomnosti renální insuficience a také i rozvoje ARN. Na druhé straně v praxi je pravděpodobnější podcenění výskytu ARN, a to ze dvou důvodů:

- obecně se neprovádí biopsie u pacientů, kteří potřebují terapeutickou antikoagulační léčbu; v případě AKI může úprava koagulace (po vysazení warfarinu) vzhledem k nutné době vést i ke zlepšení renální funkce – lékaři pak mohou ustoupit od provedení RB;
- na možnost ARN se nepomyslí, protože AKI může mít řadu jiných příčin, které jsou zvažovány.

Současný pohled na patogenezi ARN je založen na histologických nálezech z RB<sup>7</sup> a na pokusech na zvířecích modelech.<sup>9</sup> Patogeneze je zřejmě multifaktoriální a zahrnuje:

- glomerulární krvácení,
- obstrukci renálních tubulů erytrocytárními válcí,
- poškození epitelových buněk tubulů.

Observační studie naznačují, že nejvíce případů AKI se objeví během prvních osmi týdnů po zahájení terapie warfarinem.<sup>6,10</sup> Interval mezi patologickým zvýšením INR a nástupem AKI ale není s jistotou určen.

Podezření na diagnózu ARN by mělo být vysloveno u pacientů, u kterých se objeví AKI při současné nadměrné antikoagulaci. Definitivní diagnóza může být však stanovena pouze bioptickou verifikací. Biopsie se však často u pacientů podstupujících antikoagulační léčbu neprovádí, alespoň ne okamžitě, pro obavu z vysokého rizika krvácení.

Diferenciální diagnostika AKI je široká a závisí na nálezu v moči. Mezi pacienty, kteří vykazují hematurii, zejména s dysmorfni populací erytrocytů a s erytrocytárními válcí, je důležité odlišit glomerulonefritidu nebo vaskulitidu.<sup>11</sup>

Bohužel zatím neexistují žádné prospektivní studie, které by podložily způsoby léčby ARN. Vzhledem k dosavadním klinickým zkušenostem převládá názor, že navrácení INR do terapeutického rozmezí může omezit rozsah akutního a chronického poškození ledvin způsobeného glomerulárním krvácením.<sup>11</sup>

Naše kazuistika popisuje případ, kde klinický průběh a zejména histologický nálezn odpovídá ARN, přestože pacient nebyl léčen antikoagulancii, ale duální antiagregací. Lze tedy právem usuzovat na etiopatogenetickou souvislost. Při přehlednutí literatury jsme podobný případ nedohledali, jde tedy o první popis takového případu.

Diferenciálně diagnosticky je možné vzít v úvahu i souhrn tří momentů, které se sešly v jedné době: i/ glomerulonefritida, ii/ duální antiagregace, iii/ neodhalená koagulopatie/trombocytopenie při lymfomu. Jak však již bylo diskutováno výše, přítomnost CKD zvyšuje riziko vzniku ARN dvojnásobně. Lze tedy oprávněně předpokládat, že postižení glomerulů je rizikovým faktorem pro vznik ARN.

Současně je potřeba konstatovat, že krvácení mohlo být zčásti způsobeno i tím, že mohlo dojít k předávkování antiagregancii. V běžné klinické praxi se totiž vliv antiagregační léčby nijak nemonitoruje, přestože funkční testy agregace destiček jsou k dispozici (klasická optická agregometrie Bornovou metodou, turbidimetrická aglutinační agregometrie, impedanční agregometrie a další). Hrozí tak riziko pod-/předávkování i při běžných dávkách antiagregancii.<sup>12</sup> V našem případě jsme žádné agregační testy neprovedli.

#### LITERATURA

1. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016;14:461–467.
2. Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:2228–2234.
3. Narasimha Krishna V, Warnock DG, Saxena N, Rizk DV. Oral anticoagulants and risk of nephropathy. *Drug Saf* 2015;38:527–533.
4. Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:757–760.
5. Kincaid-Smith P, Bennett WM, Dowling JP, Ryan GB. Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1983;19:206–210.
6. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
7. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1121–1126.
8. An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013;8:e57661.
9. Ozcan A, Ware K, Calomeni E, et al. 5/6 nephrectomy as a validated rat model mimicking human warfarin-related nephropathy. *Am J Nephrol* 2012;35:356–364.
10. Rizk DV, Warnock DG. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. *Kidney Int* 2011;80:131–133.
11. Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2284–2286.
12. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):27A–34A.

# BREVÍŘ

Připravili jsme pro vás již **26. vydání** osvědčené publikace / nejoblíbenější lékový lexikon a jediný tištěný zdroj lékových informací v ČR / aktualizovaný přehled informací o léčivých přípravcích, včetně cen a úhrad / více než 4 000 článků o jednotlivých přípravcích / nový Brevíř vychází **v červnu 2017**



Objednávejte na  
[www.tribune.cz](http://www.tribune.cz),  
[brevir@tribune.cz](mailto:brevir@tribune.cz),  
nebo na  
tel. 224 923 283

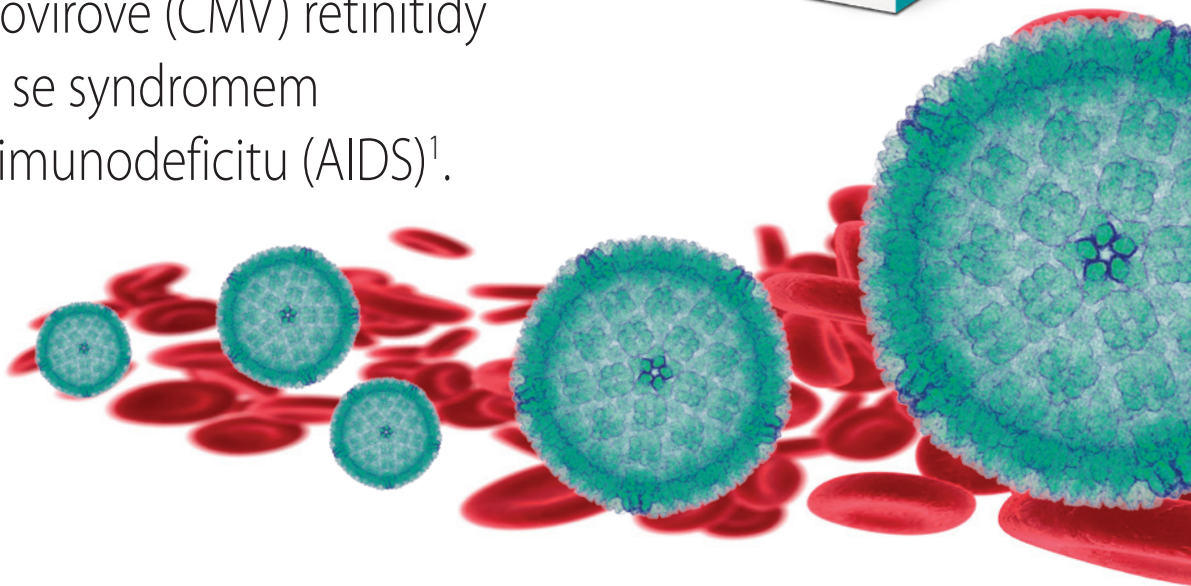
cena  
**299 Kč**  
(včetně DPH)



# 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 valganciclovirum 450 mg. Přípravek obsahuje laktosou. **Dávkování a způsob podání:** Standardní dávkování u dospělých: **Indukční léčba u CMV retinitidy:** U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancicloviru (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dní, podávaných dle možnosti společně s jídlem. Prodloužení indukční léčby může zvyšovat riziko poškození kostní dřeně. **Udržovací léčba u CMV retinitidy:** Po předcházející indukční léčbě nebo u pacientů se stabilizovanou CMV retinitidou je doporučena perorální udržovací dávka 900 mg valgancicloviru (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, podávaných dle možnosti společně s jídlem. U pacientů se zhoršující se retinitidou je možno indukční léčbu zopakovat, je však třeba vzít v úvahu možnou lékovou rezistenci viru. **Prevence CMV onemocnění u příjemců transplantovaných solidních orgánů:** U pacientů po transplantaci ledviny se doporučuje dávka 900 mg (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Profylaktická léčba může pokračovat do 200 dnů po transplantaci. U pacientů-příjemců transplantovaných solidních orgánů (kromě ledviny) se doporučuje dávka 900 mg (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. Kdykoli to je možné, mají být tablety podávány s jídlem. Pokyny ke zvláštnímu dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin; poruchou funkce jater; u pacientů podstupujících hemodialýzu; u pediatrické populace a u starších pacientů; stejně jako u pacientů s abnormálním krevním obrazem, naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). Pokud se během léčby přípravkem Valganciclovir Teva objeví významné odchylky v počtu krevních buněk, je třeba zvážit léčbu hematopoetickými růstovými faktory a/nebo přerušit léčbu. Tablety se nemají pít ani dít. 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 rozdržených tablet s kůží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mýdlem a vodou, důkladně vypláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň čistou vodou, není-li sterilní voda k dispozici. **Kontraindikace:** Přípravek Valganciclovir Teva je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacicloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. Proto je přípravek Valganciclovir Teva kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na aciklovir a valaciclovir. Valganciclovir Teva je kontraindikován v době kojení. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby valganciclovirem je třeba poučit pacienty o možných rizicích pro plod. Při studiích na zvířatech byla u gancicloviru prokázána mutagenita, teratogenita, aspermatogenita, karcinogenita a potlačení ženské fertility. Valganciclovir proto má být u člověka považován za potenciální teratogen a karcinogen, který může způsobit vrozené defekty a maligní onemocnění. Z dlouhodobého hlediska je používání valgancicloviru spojeno s možným rizikem karcinogenity a reprodukční toxicity. U pacientů léčených valganciclovirem (a ganciclovirem) byla pozorována těžká leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, útlum kostní dřeně a aplastická anémie. Léčba proto nemá být 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 přinos léčby nepřeváží možná rizika. Probenecid: Pacienti, kteří užívají současně probenecid a přípravek Valganciclovir Teva mají být pečlivě sledováni pro možné toxické účinky gancicloviru. Další informace o účincích gancicloviru na jiné léčivé přípravky naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Nejsou k dispozici žádné informace o podávání valgancicloviru těhotným ženám. Valganciclovir Teva nemá být podáván v těhotenství, pokud možno pozitivní efekt léčby matky nepřeváží možná rizika teratogenního poškození dítěte. Kojení musí být při užívání přípravku Valganciclovir Teva ukončeno. Fertilita: Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno používat v průběhu léčby účinnou antikoncepci. Mužům musí být doporučeno používat bariérové antikoncepce v průběhu léčby přípravkem Valganciclovir Teva a ještě nejméně 90 dní po jejím ukončení, pokud není jisté, že partnerka nemůže otěhotnět. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po podání valgancicloviru u dospělých jsou neutropenie, anémie a průjem. Těžká neutropenie (absolutní počet neutrofilů nižší než 500/μl) se vyskytuje častěji u pacientů s CMV retinitidou léčených valganciclovirem než u příjemců transplantovaného orgánu léčených valganciclovirem. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Žadatelé zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, jsou vhodnými metodami snížení plazmatických koncentrací léku hemodialýza a hydratace. Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, které se po perorálním podání rychle a extenzivně metabolizuje na ganciclovir. Hlášení o předávkování intravenózním ganciclovirem byla získána v klinických studiích a během post-marketingového sledování: U většiny pacientů došlo k výskytu jednoho či více nežádoucích účinků. Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku. **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 seznáme se Souhrnnou údajou o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

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