

# postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XV | prosinec 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

**Doc. 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 Viklický, CSc.**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

VYDÁVÁ 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** Novinky v peritoneální dialýze  
*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

## NÁZOR HOSTA

- 8** Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci hepatologa  
*MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.; MUDr. Jan Šperl, CSc.*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 13** Takrolimus je účinnější než mykofenolát v léčbě steroid-rezistentního nefrotického syndromu  
*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*
- 15** Glomerulární filtrace a albuminurie souvisejí s biomarkery subklinického kardiálního poškození i v hodnotách, které nesplňují kritéria chronického onemocnění ledvin  
*Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.*
- 17** Shoda v epletech HLA antigenů II. třídy určuje imunologické riziko při transplantaci ledviny  
*Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.*
- 19** Prospektivní proteomická studie rozpoznala potenciální biomarkery enkapsulující peritoneální sklerózy v peritoneálním efluentu  
*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*
- 21** Dlouhodobé použití everolimu u pacientů s tuberózní sklerózou – čtyřleté sledování, otevřená pokračování studie EXIST-2  
*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*
- 23** Avacopan, inhibitor receptoru pro složku C5a komplementu, může nahradit kortikosteroidy v indukční léčbě pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou  
*Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*
- 26** Výsledky podávání hydrogenuhličitanu sodného a acetylcysteinu po angiografii  
*Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.*
- 29** Složení těla je asociováno s klinickým osudem pacientů s nedialyzačním chronickým onemocněním ledvin  
*Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.*

## KAZUISTIKY

- 32** Časný leak po implantaci peritoneálního katétru  
*MUDr. Jitka Štěpánková*

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, Petr Tkadlec

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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 jakýmkoliv způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

---

# Novinky v peritoneální dialýze

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

## SOUHRN

Počet pacientů léčených v České republice peritoneální dialýzou je nízký a má klesající tendenci. Jedním z důvodů nízké prevalence této metody je nedostatečná erudovanost lékařů, z níž vyplývá nedůvěra v metodu, nedostatečné zkušenosti a vyšší míra technického selhání peritoneální dialýzy u léčených pacientů. Cílem statí je aktualizovat pohled na některé stavy a komplikace, které jsou častým důvodem odeslání pacienta na hemodialýzu.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** peritoneální dialýza – adekvátnost – nesprávná funkce peritoneálního katétru – infekce v peritoneální dialýze – enkapsulující sklerózující peritonitida

## Úvod

Peritoneální dialýza (PD) je zavedenou metodou léčby náhrady funkce ledvin u pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD). Počet pacientů léčených peritoneální dialýzou u nás podobně jako v ostatních vyspělých státech klesá. S 6,3 % peritoneálně dialyzovaných pacientů ze všech dialyzovaných patříme mezi státy s velmi nízkou prevalencí této metody.<sup>1</sup> Počet nefrologů a sester starajících se o PD pacienty je velmi nízký. Malá zkušenost v odborné populaci vede k nedostatečné vůli a nadšení pacientům léčbu PD nabízet přesto, že přežití PD pacientů je přinejmenším srovnatelné s přežitím hemodialyzovaných (HD) pacientů. Cílem tohoto shrnutí je podat aktualizovaný pohled na některé kontroverzní otázky v peritoneální dialýze.

## Neprávem opomíjená peritoneální dialýza

Přes iniciálně nedostatečné výsledky léčby PD již v roce 1997 data z kanadského registru ukázala lepší dvouleté přežití téměř 12 000 pacientů, u nichž byla léčba PD zahájena mezi lety 1990 až 1994, v porovnání s incidentními HD pacienty.<sup>2</sup> Tyto výsledky byly posléze potvrzeny v dalších státech světa. Nedávno data z registru European Renal Association (ERA) potvrdila lehce delší adjustované pětileté přežití PD pacientů, kteří zahájili léčbu mezi lety 2003–2007, v porovnání s HD pacienty. Relativní riziko úmrtí PD pacientů vůči HD pacientům bylo 0,91 (interval spolehlivosti: 0,88–0,95).<sup>3</sup> Technické přežití při léčbě PD bylo vždy nižší než při léčbě HD. Ve studii NECOSAD (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis), do které bylo zahrnuto více než 2 000 HD a PD pacientů, byly nejvýznamnějšími důvody pro přerušení

PD komplikace související s katétrem a abdominální komplikace.<sup>4</sup>

Vysoká sérová koncentrace urey je u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin považována za známku uremické toxicity i přes fakt, že je netoxická. Urea a kreatinin jsou nízkomolekulární látky, tudíž dobře odstranitelné dialyzačními technikami, kde difuze je hlavním transportním mechanismem. Naproti tomu odstranění velkých molekul a na proteiny vázaných toxinů dialýzou není buď žádné, nebo je minimální. To je rozdíl oproti funkčním vlastním ledvinám, kdy odstraňování látek glomerulární filtrací nebo tubulární sekrecí není ovlivněno jejich molekulovou hmotností. Z této úvahy vyplývá, proč je plazmatická koncentrace urey nedostatečným markerem uremické toxicity u pacientů léčených chronickou dialýzou. A přesto adekvátnost dialýzy je všeobecně definována clearance urey ( $KT/V_{urea}$ ), u PD pacientů je současně využívána clearance kreatininu (týdenní clearance kreatininu /  $1,73 \text{ m}^2$  tělesného povrchu). Cílové hodnoty pro odstraňování solutů v PD byly nejprve formulovány v roce 1997 skupinou DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) a určeny pro použití v USA.<sup>5</sup> Jedná se o cílovou hodnotu poměru  $KT/V_{urea}$ , která měla dosáhnout 2,0/týden, a týdenní clearance kreatininu s cílem 60 l/ $1,73 \text{ m}^2$ . Pro porovnání, průměrný pacient léčený kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou (CAPD) dosahuje peritoneálního  $KT/V_{urea}$  1,5–1,7 a peritoneální týdenní clearance kreatininu 40–45 l/ $1,73 \text{ m}^2$ . Výše uvedená původní doporučení, založená na výsledcích studie CANUSA,<sup>6</sup> měla negativní dopad na další rozvoj PD. Studie CANUSA zahrnuje 680 incidentních pacientů v Kanadě a ve Spojených státech amerických a ukázala, že

čím vyšší clearance solutů, tím delší přežití pacientů. Nicméně délka sledování činila pouze 15 měsíců, což ukazuje na významný vliv reziduální renální funkce na přežití. To bylo následně potvrzeno v mnoha dalších studiích, kde nebyl zjištěn vliv peritoneální clearance nízkomolekulárních látek na mortalitu. Reanalýza studie CANUSA rovněž ukázala, že mortalita není asociována s peritoneální clearance, nýbrž je ovlivněna pouze reziduální renální funkcí.<sup>7</sup> Významný vliv reziduální renální funkce nejen na přežití pacientů, ale i na kvalitu jejich života byl potvrzen v kohortě pacientů studie NECOSAD.<sup>8</sup> Proto  $KT/V_{urea} < 1,7$  při absenci uremických symptomů není důvodem odeslání PD pacienta na hemodialýzu. Absence evidence pro doporučení DOQI jasně vyplývá ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií, z Mexika<sup>9</sup> a z Hongkongu.<sup>10</sup> Ani v jedné z nich nebyla potvrzena korelace mezi rostoucí clearance nízkomolekulárních látek k cílovým hodnotám doporučení DOQI a přežitím, ani u anurických pacientů. Je tedy jasné, že zvýšení týdenního peritoneálního  $KT/V_{urea}$  z 1,6 na 2 nemá u pacientů beze známek poddialyzovanosti vliv na přežití. Vliv reziduální renální funkce převyšuje účinek peritoneální clearance solutů. Mnoho studií ukázalo delší zachování reziduální renální funkce u PD pacientů.<sup>11</sup> Je zcela jasné, že u anurických pacientů je určení minimální dialyzační dávky potřeba. Z etických důvodů to však nemůže být zkoumáno v randomizovaných kontrolovaných studiích. Výsledky studie NECOSAD ukázaly, že zvýšená mortalita je patrná při  $KT/V_{urea} < 1,5$  a clearance kreatininu  $< 40$  l/týden.<sup>12</sup> To je jednoduše dosažitelné při léčbě CAPD. Rovněž byla zřejmá snaha o stanovení minimální denní ultrafiltrace. Tento parametr nebylo možné stanovit, což není překvapující s ohledem na fakt, že stav hydratace není závislý pouze na výdeji tekutin, ale že závisí také na jejich příjmu. Pouze u malého počtu pacientů s pomalým transportem nízkomolekulárních látek, kteří jsou léčeni v režimu automatizované peritoneální dialýzy (APD) mnoha krátkých (např. 30minutových) výměn, dochází k diskrepanci mezi normálním  $KT/V$  a nízkou clearance kreatininu  $< 40$  l/týden. Tito pacienti však většinou vykazují známky poddialyzovanosti. V současnosti jsou cílová doporučení International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD)  $KT/V_{urea} \geq 1,7$ , u pacientů léčených automatizovanou peritoneální dialýzou současně clearance kreatininu minimálně 45 l/týden/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>13</sup> Výše uvedené ukazuje, že představa peritoneální clearance solutů jako základního ukazatele pro hodnocení adekvátní dávky dialýzy na základě doporučení, která nebyla podložena dostatečnou evidencí, je mylná. Za skutečnou dialyzační clearance by měla být považována reziduální renální funkce, čímž je potvrzen fakt, že funkce ledvin nespočívá pouze v glomerulární filtraci.

## Nejčastější problémy spojené s léčbou PD

### Katétr

Je frustrující jak pro pacienta, tak pro dialyzační tým, pokud je naplánované zahájení dialýzy narušeno problé-

mem s katétre, leakem nebo dysfunkcí katétru při jeho nesprávné pozici nebo obstrukci. Leak je většinou lehce zvládnutelný dočasným přerušením nebo oddálením zahájení PD. Dysfunkce katétru je ale složitější problém, který často vyžaduje chirurgickou intervenci. Problémy s katétre stále patří mezi hlavní příčiny časného technického selhání PD.<sup>14,15</sup> Doporučení ISPD ohledně peritoneálního katétru kladou důraz na multidisciplinární přístup k péči o katétr a k jeho komplikacím. Tým by měl být tvořen nefrologem, chirurgem a dialyzační sestrou. V případě malfunkčního katétru by do týmu měl být zařazen intervenční radiolog. Cílem tohoto komplexního přístupu je snížení incidence primárního selhání katétru a snaha o vytvoření dovedností a pravidel vedoucích k vyřešení co nejvyššího počtu katérových komplikací.<sup>16</sup> Existuje evidence o tom, že centra s vyšším počtem pacientů a zkušenostmi mají menší incidenci dysfunkčních katétrů.<sup>17</sup> V USA s velkým množstvím malých center s malou zkušeností chirurgů se stala velmi naléhavou potřeba jejich dalšího vzdělávání s ohledem na implantace PD katétrů a řešení komplikací. Vznikl tak workshop pro chirurgy, který ISPD pod názvem Peritoneal Dialysis University for Surgeons rozšířila nedávno i do Evropy.<sup>18</sup> Nedávná metaanalýza ukázala, že laparoskopická implantace PD katétru je spojena s klinicky významným snížením migrace katétru způsobující jeho nesprávnou funkci a s vyšší jednorocní životností katétru.<sup>19</sup> Je zajímavé, že přes vyšší cenu laparoskopické implantace katétru jsou celkové náklady spojené s implantací vzhledem k menšímu výskytu pooperačních komplikací ve srovnání s punkčním zavedením katétru nižší.<sup>20</sup> Shrnuto, literatura jasně podporuje laparoskopickou implantaci PD katétru zkušeným chirurgickým týmem. Dřívější doporučení nepreferují určitý typ PD katétru. Nicméně nedávná metaanalýza ukazuje, že katétr s rovným intraperitoneálním segmentem mají významně lepší životnost než ty se stočeným hrotem. Preferenčně by tedy měly být používány rovné katétr.<sup>21</sup> Jinou slibnou metodou jsou tzv. samoumístitelné katétr, s hrotem s 12gramovým wolframovým závažím. Podle velké nerandomizované multicentrické studie je procentuální počet dislokací při použití samoumístitelného katétru v porovnání s Tenkhoffovým katétre významně nižší a dvouleté přežití vyšší. V randomizovaných kontrolovaných studiích pacienti se samoumístitelným katétre absolvovali méně reoperací pro obstrukci katétru v porovnání s pacienty s rovným Tenkhoffovým katétre a délka léčby bez výskytu nesprávné pozice katétru byla významně delší oproti pacientům s rovným Tenkhoffovým katétre. Tenkhoffův katétr měl 4,5krát vyšší pravděpodobnost vzniku malfunkce.<sup>22</sup> K záchraně malfunkčních katétrů by měla být metodou první volby repozice katétru pomocí vodiče pod skiaskopickou kontrolou. Tato často zanedbávaná metoda vykazuje celkem dobrou úspěšnost bez velkých komplikací.<sup>23</sup> Pokud tato metoda selže, je extenzivně dokumentováno využití laparoskopie umožňující repozici katétru přímým zobrazením a provedení dalších

případných intervencí, jako jsou adheziolýza, uvolnění katétru z ovinutého omenta, fixace hrotu k břišní stěně nebo parciální omentektomie.<sup>24</sup>

### Infekce

S dialýzou související infekce jsou u PD pacientů častější než infekce systémové. Co se týče preventivních opatření, všichni pacienti by měli užívat topická antibiotika, s aplikací buď na výstup nebo intranazálně, nebo oběma cestami.<sup>25</sup> Mupirocin aplikovaný na výstup nebo intranazálně snižuje výskyt tzv. exit-site infekcí o 57 % a peritonitid způsobených různými mikroorganismy o 41 %. Riziko infekcí vyvolaných *Staphylococcus aureus* snižuje dokonce o 70 %.<sup>26</sup> V randomizované kontrolované studii byl lokálně aplikovaný gentamicin stejně účinný jako mupirocin v prevenci infekcí způsobených *S. aureus* a účinnější v prevenci gramnegativních peritonitid nebo infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>27</sup> U všech PD pacientů léčených antibiotiky déle než jeden týden by měla být zvážena antitykotická terapie k prevenci mykotické peritonitidy.<sup>28</sup> Antibiotická profylaxe je doporučována k prevenci peritonitid u PD pacientů před všemi invazivními gastrointestinálními a gynekologickými výkony, včetně kolonoskopie. Vhodná je intravenózně aplikovaná jedna dávka 1 000 mg cefazolinu a 500 mg metronidazolu před vlastní procedurou. Ke všem výkonům by měl pacient přicházet s vypuštěnou dutinou břišní. Před rozsáhlejší stomatologickou intervencí je doporučena perorální profylaxe 2 000 mg amoxicilinu dvě hodiny před výkonem.<sup>28</sup> Infekce výstupu či tunelové infekce mohou následně vést k peritonitidě. Proto je doporučována včasná detekce a zahájení léčby. Empirická terapie by měla být založena na anamnestických kultivačních nálezech z výstupu. Ve většině případů je dostačující perorální léčba. Při nálezech *Corynebacterium* rezistentního na perorální antibiotika je intraperitoneálně podáván vankomycin. Tak by měly být léčeny i refrakterní kultivačně negativní exit-site infekce, protože *Corynebacterium* je někdy složité izolovat, a ne vždy je vykultivováno jako patogen. V léčbě musí být pokračováno do zhojení výstupu, ale minimálně dva týdny.<sup>28</sup> Incidence peritonitid v centru by měla být nižší než 0,5 epizody/pacientorok.<sup>28</sup> Diagnóza peritonitidy je potvrzena při počtu leukocytů v dialyzátu  $> 0,1 \times 10^9/\text{l}$  nebo  $100/\mu\text{l}$  s podílem polymorfonukleárů  $> 50 \%$  při délce výměny minimálně dvě hodiny a/nebo s pozitivním kultivačním nálezem v dialyzátu. V případě výměny kratší než dvě hodiny je přítomnost polymorfonukleárů  $> 50 \%$  vysoce suspektní z peritonitidy i přes počet leukocytů v dialyzátu  $< 0,1 \times 10^9/\text{l}$ . Empirická antibiotická terapie by měla být zahájena neprodleně, měla by pokrývat jak grampozitivní, tak gramnegativní spektrum mikroorganismů. Je preferováno intraperitoneální podání antibiotik. V empirické terapii není žádný režim upřednostňován. Grampozitivní kmeny mohou být léčeny vankomycinem nebo první generací cefalosporinů, gramnegativní kmeny třetí generací cefalosporinů nebo aminoglykosidy.<sup>28</sup> Až u 49 % gramnegativních peritonitid

je nutné odstranit peritoneální katétr. Při pseudomonádové peritonitidě je doporučena současná léčba dvěma antibiotiky s různým mechanismem účinku, např. intraperitoneální aplikace gentamicinu nebo perorální podání ciprofloxacinu v kombinaci s intraperitoneální aplikací ceftazidimu. V nedávné nizozemské studii bylo prokázáno, že závažný průběh peritonitid způsobených střevními bakteriemi u pacientů starších 50 let může být pozitivně ovlivněn dočasným přerušením PD léčby bez odstranění katétru (tzv. peritoneální klid) za současného intravenózního nebo intrakateetrálního podávání meropenemu.<sup>29</sup> Kurabilita pomocí tohoto protokolu byla 90 %, nutnost odstranění katétru byla snížena o 4 % a technické přežití činilo 90 %. Nejúčinnější byl tento protokol u pacientů s polymikrobiální enterickou peritonitidou.

### Rizikové faktory u PD pacientů

**Hyperhydratace** je pravděpodobně nejvýznamnějším rizikovým faktorem mortality u PD pacientů.<sup>30</sup> Proto by moderní léčba peritoneální dialýzou měla zahrnovat pravidelné měření peritoneální funkce včetně parametrů vodního transportu. Ultrafiltrační selhání (UFF) je definováno jako čistá ultrafiltrace nižší než 400 ml po čtyřhodinové prodlevě s 3,86%/4,25% dialyzačním roztokem glukózy. Ultrafiltrační selhání je přítomno u méně než 4 % pacientů během prvních dvou let po zahájení PD, ale u 21 % léčených déle než dva roky.<sup>31</sup> V rámci vyšetření funkce pobřišnice by měl být rutinně vyšetřován volný vodní transport (FWT). Volný vodní transport u dlouhodobě dialyzovaných může identifikovat pacienty s extenzivní peritoneální fibrózou.<sup>32</sup> Vzácnou, ale velmi obávanou komplikací PD léčby je **enkapsulující sklerózující peritonitida (EPS)**. Morbidita je vysoká, mortalita během jednoho roku po stanovení diagnózy dosahuje až 40 %.<sup>33</sup> Hlavní determinantou rizika vývoje EPS je délka léčby peritoneální dialýzou. Ukazuje se, že u pacientů léčených méně než tři roky se EPS téměř nevyskytuje. Naproti tomu incidence u pacientů léčených déle než osm let představuje více než 10 %.<sup>34</sup> Relativně nedávno bylo zjištěno, že EPS se u některých pacientů původně léčených PD vyvíjí časně po transplantaci ledviny. Jedná se o tzv. posttransplantační EPS, její průběh je ve většině případů mírnější a je asociována s významně delším přežitím.<sup>35</sup> Klíčovou roli v rozvoji EPS hrají transformující růstový faktor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) a vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Pro přítomnost zánětlivé reakce svědčí dokumentovaná aktivace T lymfocytů, elevace zánětlivých markerů, jako jsou C-reaktivní protein a solubilní CD<sub>25</sub>. V dialyzátu pacientů s EPS byly nalezeny zvýšené koncentrace interleukinu 6 před stanovením klinické diagnózy. V současnosti není známo, proč peritoneum některých pacientů reaguje na expozici dialyzačních roztoků zvýšeným chronickým zánětem a excesivní fibrózou. U všech pacientů s EPS je přítomno ultrafiltrační selhání. Ale jen u 20 % pacientů s pozdním UFF se vyvine EPS.<sup>36</sup> Proto přítomnost pozdního ultrafiltračního selhání není prediktorem EPS. Nejnapadnější abnormalitou před



stanovením diagnózy je významný pokles FWT, což je časný znak hrozící EPS. Hraniční hodnota FWT < 75 ml po 60 minutách výměny s 3,86% roztokem glukózy je nejlepším současným prediktorem EPS.<sup>36</sup> Oproti tomu pozitivní nález při zobrazovacích metodách (CT) je většinou přítomen až v pozdních stádiích EPS. Důležité je, že v poslední dekádě již není EPS neléčitelnou chorobou. Terapií volby je kombinace tamoxifenu a kortikosteroidů. V mnoha případech je nutná chirurgická intervence.<sup>37</sup>

## Závěr

Závěrem lze konstatovat, že přežití pacientů léčených peritoneální dialýzou je minimálně srovnatelné nebo vyšší v porovnání s hemodialýzou také v dlouhodobém

horizontu. Přesto počet PD pacientů je v České republice nižší než v ostatních vyspělých státech a stejně jako v nich je patrné, že takto léčených ubývá. Z hlediska metody jsou důležité poznatky, že při PD léčbě je déle zachována reziduální renální funkce, nejvýznamnější prediktor přežití. Míra odstraněných malých uremických toxinů je méně významná než dobře zvládnutý stav hydratace. Peritonitidy jsou povětšinou dobře terapeuticky řešitelné. Enkapsulující sklerotizující peritonitida je menším problémem než v minulosti, její hrozba může být identifikována před vzplanutím symptomatologie pečlivým pravidelným funkčním testem. Nelze než uzavřít, že svým vývojem si peritoneální dialýza zaslouží širší používání, než jakého se jí v současnosti dostává.

## LITERATURA

1. Česká nefrologická společnost, Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2016. <http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>.
2. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997;3:334–342.
3. Van de Luijckgaarden MW, Jager KJ, Segelmark M, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA Registry over a 20-year period. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:120–128.
4. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, et al. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010;30:170–177.
5. Golper T, Churchill D, et al. NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(3 Suppl 2):S67–S136.
6. Churchill DN. Strategies to improve clinical outcomes in peritoneal dialysis patients: delivered dose and membrane transport. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S58–S62.
7. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158–2162.
8. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *NECOSAD Study Group. Am J Kidney Dis* 2003;41:1293–1302.
9. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.
10. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64:649–656.
11. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *NECOSAD Study Group. Kidney Int* 2002;62:1046–1053.
12. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *NECOSAD Study Group. Kidney Int* 2005;68:1199–1205.
13. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, et al. ISPD Adequacy of Peritoneal Dialysis Working Group. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:520–522.
14. Béchade C, Guittet L, Evans D, et al. Early failure in patients starting peritoneal dialysis: a competing risks approach. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2127–2135.
15. Guillouët S, Veniez G, Verger C, et al. Estimation of the Center Effect on Early Peritoneal Dialysis Failure: A Multilevel Modelling Approach. *Perit Dial Int* 2016;36:519–525.
16. Figueiredo A, Goh BL, Jenkins S, et al. Clinical practice guidelines for peritoneal access. *International Society for Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int* 2010;30:424–429.
17. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int* 2006;103:S21–S26.
18. Crabtree JH, Penner T, Armstrong SW, et al. Peritoneal Dialysis University for Surgeons: A Peritoneal Access Training Program. *Perit Dial Int* 2016;36:177–181.
19. Hagen SM, Lafranca JA, Steyerberg EW, et al. Laparoscopic versus open peritoneal dialysis catheter insertion: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e56351.
20. Davis WT, Dageforde LA, Moore DE. Laparoscopic versus open peritoneal dialysis catheter insertion cost analysis. *J Surg Res* 2014;187:182–128.
21. Hagen SM, Lafranca JA, Ijzermans JN, et al. A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival. *Kidney Int* 2014;85:920–932.
22. Sanchez-Canel JJ, Garcia-Perez H, Garcia-Calvo R, et al. Prospective Randomized Study Comparing a Single-Cuff Self-Locating Catheter with a Single-Cuff Straight Tenckhoff Catheter in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2016;36:52–59.
23. Miller M, McCormick B, Lavoie S, et al. Fluoroscopic manipulation of peritoneal dialysis catheters: outcomes and factors associated with successful manipulation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:795–800.
24. Alabi A, Dholakia S, Ablorsu E. The role of laparoscopic surgery in the management of a malfunctioning peritoneal catheter. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96:593–596.
25. Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31:614–630.
26. Xu G, Tu W, Xu C. Mupirocin for preventing exit-site infection and peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:587–592.
27. Bernardini J, Bender F, Florio T, et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:539–545.
28. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016;36:481–508.
29. Abrahams AC, Rüger W, Ter Wee PM, et al. Improved Outcome of Enteric Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients Aged 50 Years and Older with Temporary Discontinuation of Peritoneal Dialysis and Intravenous Meropenem. *Perit Dial Int* 2017;37:298–306.
30. Krediet RT, Balafa O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:451–460.
31. Sampimon DE, Coester AM, Struijk DG, et al. The time course of peritoneal transport parameters in peritoneal dialysis patients who develop encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:291–298.

- 32. Krediet RT, Lopes Barreto D, Struijk DG. Can Free Water Transport Be Used as a Clinical Parameter for Peritoneal Fibrosis in Long-Term PD Patients? *Perit Dial Int* 2016;36:124–128.
- 33. Korte MR, Sampimon DE, Betjes MG, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: the state of affairs. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:528–538.
- 34. Habib SM, Betjes MG, Fieren MW, et al. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. *Neth J Med* 2011;69:500–507.
- 35. Korte MR, Habib SM, Lingsma H, et al. Posttransplantation encapsulating peritoneal sclerosis contributes significantly to mortality after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:599–605.
- 36. Sampimon DE, Barreto DL, Coester AM, et al. The value of osmotic conductance and free water transport in the prediction of encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial* 2014;30:21–26.
- 37. Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, et al. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. Investigators of the Dutch Multicentre EPS Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:691–697.

# Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci hepatologa

MUDr. Soňa Fraňková, Ph.D.; MUDr. Jan Šperl, CSc.

*Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

## SOUHRN

Hepatologie se stala v posledních několika letech velmi progresivním oborem. Následující text je zaměřen na čtyři základní témata, ve kterých došlo v hepatologické praxi k největším změnám. Jaterní biopsii v současné době můžeme ve většině případů nahradit neinvazivním vyšetřením tuhosti jater pomocí tranzientní elastografie. Nealkoholická steatohepatitida se stala v posledních letech nejčastější hepatologickou diagnózou u pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro zvýšení aktivity jaterních enzymů. Text je dále zaměřen na novinky v léčbě virových hepatitid B a C. Hepatitida C je dnes zcela vyléčitelným onemocněním díky nástupu přímo působících antivirotik, která v léčbě skoro úplně nahradila použití peginterferonu alfa. Léčba má téměř 100% účinnost a rovněž její tolerance je excelentní. V oblasti HBV infekce je novinkou registrace tenofoviru alafenamidu, který můžeme s výhodou použít i u nemocných s renálním selháním a kostní chorobou.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** elastografie – nealkoholická steatohepatitida – hepatitida B – hepatitida C

Hepatologie se stala v posledních několika letech velmi progresivním oborem. Zcela zásadní byl nejen pokrok v oblasti léčby virových hepatitid, zejména hepatitidy C, ale rovněž změna ve spektru diagnostikovaných jaterních onemocnění, kdy na prvním místě jsou nyní zcela jednoznačně nealkoholové ztučnění jater a nealkoholická steatohepatitida (NASH). Došlo rovněž k významnému posunu v oblasti diagnostických metod, kdy jaterní biopsii můžeme ve většině případů nahradit neinvazivním vyšetřením tuhosti jater. Pacienti s onemocněním ledvin jsou nejčastěji odesíláni k hepatologickému vyšetření kvůli zjištění etiologie „elevace jaterních testů“, dalším významným důvodem hepatologického vyšetření je otázka, zda jaterní onemocnění pacienta v konečném stadiu selhání ledvin nelimituje jako kandidáta transplantace ledviny. Následující text je zaměřen na čtyři základní témata, ve kterých v posledních letech došlo v hepatologické praxi k největším změnám.

## Neinvazivní hodnocení jaterní fibrózy pomocí elastografie

Jaterní fibróza vzniká jako odpověď na chronické jaterní poškození bez ohledu na etiologii. Nárůst množství vaziva v játrech pak vede k funkčním a strukturálním změnám, které mohou vést až k jaterní cirhóze.<sup>1</sup> Stupeň jaterní fib-

rózy je jedním z hlavních prognostických faktorů u pacientů s chronickým onemocněním jater, jež koreluje s rizikem vzniku jaterní cirhózy a komplikací z ní vyplývajících.<sup>2</sup> Biopsie jater a následné histologické hodnocení jaterní tkáně byly mnoho let standardem v posuzování stupně jaterní fibrózy. Provedení biopsie má řadu limitací a je spojeno i s rizikem vzniku komplikací.<sup>3</sup> Získaný vzorek představuje jen asi padesátitisícinu jaterní tkáně, proto nemusí být dostatečně reprezentativní. Další limitací je variabilita histologického hodnocení, které závisí na vyšetřujícím patologovi.<sup>4</sup> Z tohoto důvodu bylo neinvazivní hodnocení jaterní fibrózy pomocí elastografie nebo laboratorních vyšetření doporučeno jako vyšetření první volby ke stanovení stupně jaterní fibrózy,<sup>1</sup> biopsie zůstává vyšetřením volby ve složitých případech při stanovení etiologie jaterního onemocnění nebo v případě nesouladu výsledku zobrazovacích a laboratorních metod s klinickým nálezem.

Při tzv. shear wave elastografii (SWE) vytváříme pomocí sondy krátkodobé nebo kontinuální pulsy, které v jaterní tkáni vedou ke vzniku sekundárního střížného neboli příčného vlnění. Tyto příčné vlny jsou pak zpětně detekovány a na základě rychlosti jejich šíření je propočtena tuhost tkáně: čím jsou játra tužší, tím rychlejší je propagace vlnění. Výsledkem je pak hodnota tuhosti jater v kPa (vyšší při pokročilejším stadiu fibrózy).<sup>5</sup> Zevní



impuls je tvořen buď na mechanickém principu, jako je tomu u tranzientní elastografie (TE, Fibroscan®, Echo-sens), druhou možností je tvorba rázové vlny s indukcí příčných vln pomocí ultrazvukových pulsů, jako je tomu v systémech zobrazování akustickou radiační silou (acoustic radiation force impulse, ARFI) (např. pSWE Virtual Touch® tissue quantification, Siemens) a 2D shear-wave elastografie (2D-SWE Aixplorer®, Supersonic Imagine). Zpětná detekce je u všech výše uvedených systémů založena na ultrazvuku.<sup>6</sup>

Tranzientní elastografie pomocí přístroje Fibroscan® byla prvním komerčním a je dosud nejlépe validovaným systémem k vyšetření tuhosti jater, který vstoupil do klinické praxe v roce 2003.<sup>7</sup> Sonda přístroje obsahuje ultrazvukovou sondu a vibrátor. Vibrace nízké amplitudy a nízké frekvence (50 Hz) jsou jako rázová vlna přeneseny na jaterní tkáň a jejich rychlost je pak zpětně detekována pomocí ultrazvukové sondy. Tranzientní elastografie měří tuhost jater v objemu jaterní tkáně, který odpovídá válečku 1 cm širokému a 4 cm dlouhému, 25–65 mm pod povrchem kůže. Vyšetření TE je bezbolestné, rychlé (trvá méně než pět minut), jednoduše proveditelné v ambulantním provozu. Výsledek měření je ihned k dispozici a je jen málo závislý na osobě, která vyšetření provádí. Vyšetření TE může být obtížné u obézních pacientů a dále pak u osob s úzkými mezižebřími. Vyšetření není možno provést, dle zkušenosti vyšetřujícího, u 2,4–9,4 % pacientů, častěji je vyšetření nemožné u osob obézních, nemá být prováděno u pacientů s ascitem. Stupeň tuhosti jater je hodnocen dle tabulky dodávané výrobcem pro jednotlivé diagnózy (HBV, HCV infekce, alkoholická choroba jater, NASH, cholestatická onemocnění) a je korelován se stupněm fibrózy dle skóre METAVIR (F0–F4). Pomocí přístrojů Fibroscan® Touch a Fibroscan® Compact můžeme rovněž posuzovat stupeň steatózy jater, vyjádřený jako tzv. controlled attenuation parameter (CAP).<sup>8</sup> S vyšším obsahem tuku v játrech dojde k vyššímu zeslabení ultrazvukového vlnění v jaterní tkáni. Stupeň steatózy odpovídající množství tuku v játrech je vyjádřen v dB/m a nabývá hodnot od 100 do 400 dB/m. Stupeň steatózy hodnotíme rovněž dle tabulky dodané výrobcem. Steatóza je pak korelována dle Kleinerova histologického skóre<sup>8</sup> jako žádná (do 5 %), mírná (do 33 %), střední (do 66 %) nebo těžká (více než 66 %).

### Nealkoholické ztučnění jater a nealkoholická steatohepatitida

Nealkoholické ztučnění jater (NAFLD) se díky vysoké prevalenci v populaci a možnosti rozvoje NASH s komplikacemi (jaterní cirhóza, chronické jaterní selhání a hepatocelulární karcinom) stává důležitým tématem současné hepatologie.<sup>9</sup>

Nealkoholická steatohepatitida byla poprvé definována Ludwigem v roce 1980 a je zánětlivou, progresivní formou nealkoholického ztučnění jater.<sup>10</sup> Nealkoholická steatohepatitida má mnoho společných rysů s alkoholickou steatohepatitidou, ale vzniká u pacientů bez významné

konzumace alkoholu.<sup>11</sup> Nealkoholické ztučnění jater i nealkoholickou steatohepatitidu v současné době uznáváme jako jaterní manifestaci metabolického syndromu. Nealkoholické ztučnění jater je v současnosti nejčastěji diagnostikovanou chorobou jater v západních zemích, prevalence je vysoká a odhaduje se na 20–30 % populace, u NASH pak na 3,5–5 % populace.<sup>9</sup> Vyskytuje se u žen i mužů, bez rozdílu etnik, ve všech věkových skupinách včetně dětí. Nealkoholické ztučnění jater se stává významnou nozologickou jednotkou díky své vysoké prevalenci a možnosti progresu zánětu a fibrózy při NASH. U deseti až patnácti procent pacientů s biopsicky verifikovanou NASH se vyvine postupně jaterní cirhóza s komplikacemi, jako jsou chronické jaterní selhání a hepatocelulární karcinom.<sup>12</sup>

Rizikovými faktory vzniku NAFLD jsou centrální typ obezity, diabetes mellitus 2. typu, inzulinová rezistence (IR) a porucha metabolismu lipidů.<sup>11</sup> Diagnózu NAFLD a NASH stanovujeme *per exclusionem*, vyloučením ostatních jaterních onemocnění s podobným klinickým a histologickým obrazem. Nealkoholické ztučnění jater i nealkoholická steatohepatitida jsou obvykle zcela asymptomatické, projevují se pouze mírnou, kolísavou elevací aktivity jaterních enzymů (dvoj- až pětinasobek normy hodnoty aspartátaminotransferázy [AST] a alaninaminotransferázy [ALT]). Progrese jaterního postižení je obvykle pomalá, cirhóza vzniká za 10–20 let trvání onemocnění, přesto však 30–40 % pacientů s vyvinutou jaterní cirhózou zemře do deseti let na komplikaci jaterního onemocnění.<sup>9</sup>

Zobrazovací metody, kterými nejčastěji stanovujeme diagnózu NAFLD, jsou nespecifické. Ultrazvukové vyšetření, CT a vyšetření magnetickou rezonancí (včetně MR spektroskopie) nebo vyšetření CAP modulem při elastografii spolehlivě detekují steatózu, ale nejsou schopna rozlišit NAFLD (steatózu prostou) od NASH (se zánětlivou složkou a možnou progresí fibrózy), proto zde stále zůstává zlatým standardem diagnostiky necílená jaterní biopsie. Histologicky je pro NAFLD charakteristická přítomnost tukových kapének ve více než 5 % hepatocytů. Minimální histologická kritéria pro diagnózu NASH pak představují steatóza, smíšená zánětlivá lobulární infiltrace a balonová degenerace hepatocytů.<sup>11</sup>

V současnosti není registrována žádná specifická farmakoterapie ovlivňující NAFLD či NASH. Základním pilířem ovlivnění onemocnění je změna životního stylu spočívající zejména ve změně diety, redukci tělesné hmotnosti a v pravidelné pohybové aktivitě.<sup>11</sup> Úbytek hmotnosti vede ke snížení množství tukové tkáně, zmenšení steatózy v játrech, a tím k ovlivnění IR. Úbytek hmotnosti by měl být pozvolný, docílený dietou a pravidelnou pohybovou aktivitou (30 minut aerobní fyzické aktivity třikrát až pětkrát týdně).

### Hepatitida B

Prevalence chronické HBV infekce v České republice je podle údajů z roku 2001 nízká, jen 0,56 % HBsAg pozitivních osob, ale 6 % je anti-HBc pozitivních.<sup>13</sup> HBV infekce je pře-

nášena parenterálně, přenos je perinatální, transkutánní a sexuální.<sup>14</sup> Základem diagnostiky HBV infekce je vyšetření sérologických markerů, tj. antigenů i protilátek (povrchový antigen viru hepatitidy B [HBsAg], sekreční antigen viru hepatitidy B [HBeAg], protilátky proti HBsAg [anti-HBs], protilátky proti HBeAg [anti-HBe], celkové protilátky proti HBcAg [anti-HBc total] a protilátky proti HBcAg typu IgM [anti-HBc IgM]). Viremie, tj. koncentrace DNA viru hepatitidy B (HBV DNA) v séru, je ukazatelem replikace viru, kvantitativní stanovení viremie je podmínkou pro správnou indikaci léčby i pro monitorování její účinnosti.<sup>15</sup>

Vakcinace je účinným postupem pro zabránění přenosu HBV infekce.<sup>16,17</sup> V ČR se od 80. let očkují rizikové skupiny obyvatelstva (zdravotníci, hemodialyzovaní pacienti, děti HBsAg pozitivních matek). Podle Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 439/2000 Sb., o očkování proti přenosným nemocem, bylo zahájeno plošné očkování kojenců a dětí ve věku 12 let. Od zahájení plošného očkování významně klesla incidence akutní hepatitidy B v ČR. První bezpečná a účinná vakcína proti viru hepatitidy B byla použita v roce 1982.<sup>18</sup> Jednalo se o tzv. vakcínu první generace nebo též vakcínu získávanou z plazmy pacientů s HBV infekcí. V polovině 80. let začala být nahrazována vakcínou druhé generace, tzv. rekombinantní.<sup>19</sup> Rekombinantní vakcína obsahuje partikule HBsAg, které jsou produkovány transfekovanými kvasinkami (např. *Saccharomyces cerevisiae*) a jsou identické s těmi, které se vyskytují v plazmě infikovaných osob. Tři dávky vakcíny poskytují trvalou ochranu u 99 % imunokompetentních očkováných osob. Třetí generace vakcín (tzv. adjuvantní vakcíny) proti HBV obsahuje preS1 nebo i preS2 proteiny spolu s produkty S-genu (HBs antigeny) v kombinaci s novými adjuvancii. Takové vakcíny vykazují vyšší imunogenicitu a jsou určeny pro imunokompromitované pacienty, včetně pacientů s renální insuficiencí před vstupem do programu náhrady funkce ledvin (RRT), a pro pacienty dialyzované.<sup>20</sup> Očkování pacientů s onemocněním ledvin indikuje nefrolog, ideálně před vstupem do programu RRT. V ČR je standardem u těchto nemocných očkování vakcínou Fendrix® ve schématu 0, 1, 2 a 6 měsíců.

V případě diagnózy chronické HBV infekce mají být léčeni HBeAg pozitivní pacienti s viremii vyšší než 20 000 IU/ml, u HBeAg negativní formy již s viremii vyšší než 2 000 IU/ml. U HBeAg pozitivních pacientů s alespoň střední fibrózou jater má být léčba zahájena již při viremii vyšší než 2 000 IU/ml, u pacientů s jaterní cirhózou při jakékoliv prokazatelné viremii.<sup>15</sup> Dalším předpokladem pro zahájení protivirové léčby je zánětlivá aktivita, tj. zvýšení hodnot ALT. V léčbě chronické hepatitidy B rozlišujeme dva základní postupy: *časově omezenou léčbu*, jejímž cílem je dlouhodobé snížení viremie, které trvá i po ukončení léčby. U HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B je sérologickým korelátem HBeAg sérokonverze, tj. vymizení HBeAg a průkaz anti-HBe. Nepodaří-li se časově omezenou léčbou dosáhnout sérokonverze HBeAg nebo setrvalé virologické odpovědi u HBeAg negativní formy, je u pacientů

indikována dlouhodobá *časově neomezená léčba*, jejíž cílem je dlouhodobě suprimovat replikaci HBV. K léčbě chronické hepatitidy B lze použít pegylovaný interferon  $\alpha$ -2a nebo tzv. syntetická antivirotika (NA). Vzhledem k nedobré toleranci léčby pegylovaným interferonem  $\alpha$  a riziku závažných nežádoucích účinků je léčba vhodná pouze pro mladé, jinak zdravé pacienty s chronickou hepatitidou B, kteří se díky plošnému očkování v ČR již prakticky neobjevují.

Syntetická antivirotika jsou nukleotidová nebo nukleosidová analoga na bázi uracilu, která mají vysokou afinitu k aktivnímu centru virové DNA polymerázy – reverzní transkriptázy, jejich aktivní fosforylované metabolity se vestavují do řetězce DNA a ukončují jeho prodlužování. Účinnost NA je porovnávána pomocí dvou parametrů. Prvním parametrem je protivirová účinnost, vyjádřená jako podíl léčených pacientů s negativní viremii, obvykle po jednom roce léčby, druhým parametrem je rezistenční bariéra, obvykle vyjádřená jako podíl pacientů, kteří vyvinou rezistenci na daný lék za určité období.<sup>21</sup> Podstatou vzniku rezistence jsou bodové mutace v oblasti kódující virovou DNA polymerázu, jejíž aktivní centrum ztrácí afinitu k aktivnímu metabolitu příslušného léku.

První generaci NA představuje lamivudin (LAM), lék s vynikající iniciální protivirovou aktivitou,<sup>22–24</sup> ale s nízkou rezistenční bariérou, proto již LAM nemá být používán k léčbě chronické hepatitidy B v monoterapii.<sup>15,23</sup> Lamivudin je v monoterapii díky nízké toxicitě nadále používán k profylaxi (nikoliv k léčbě) reaktivace hepatitidy B u imunosuprimovaných a onkologických pacientů. Druhou generaci reprezentující adefovir byl již vyřazen z nabídky a nahrazen tenofovir dipivoxilem (TDF).<sup>25</sup> Ke druhé generaci lze řadit i telbivudin (TBV), ten však v ČR nebyl nikdy uveden na trh.<sup>26</sup> Syntetickými antivirotiky první volby pro dlouhodobou léčbu jsou dnes TDF nebo tenofovir alafenamid (TAF) a entekavir (ETV) díky hluboké supresi viremie a vynikajícímu rezistenčnímu profilu.<sup>27–29</sup> Tyto léky se proto označují jako antivirotika třetí generace. Léčbu NA lze dle současných doporučení ukončit jen po dosažení sérokonverze na anti-HBe u HBeAg pozitivní formy chronické hepatitidy B nebo po dosažení sérokonverze na anti-HBs u HBeAg negativní formy chronické hepatitidy B. Tolerance dlouhodobé léčby NA je vynikající, myopatie, nefropatie, neuropatie a laktátová acidóza byly popsány jen v ojedinělých případech.<sup>21</sup> Problémem může být zhoršení preexistující renální insuficience zejména u starších osob vlivem léčby TDF. Nová léková forma tenofoviru, tenofovir alafenamid, je registrována v Evropě od ledna 2017. Je k ledvinám šetrnější díky změněné distribuci volného tenofoviru, který se více koncentruje v hepatocytech při nižších koncentracích v plazmě.<sup>30,31</sup> Tenofovir alafenamid je lékem volby i pro pacienty se sníženou kostní denzitou v době zahájení léčby.

Virus hepatitidy B je DNA virus, který dosud nelze dostupnou léčbou z organismu eradikovat, jen udržovat replikaci na nízké úrovni.<sup>32,33</sup> Patogeneze poškození jater vlivem chronické infekce virem hepatitidy B je imunitně

zprostředkovaná, cílovou strukturou imunitní reakce jsou infikované hepatocyty. I u osob, které spontánně dosáhly stadia inaktivního nosičství viru, nebo dokonce negativity HBsAg, se jedná pouze o imunitní kontrolu virové replikace. V případě, že chemoterapie nebo imunosupresivní léčba oslabí imunitní kontrolu HBV infekce, replikace viru opět excesivně naroste, hepatitida B se reaktivuje. Klinickým projevem reaktivace je opětné vzplanutí chronického zánětu s rychlým vývojem cirhózy jater, nebo dokonce fulminantní hepatitida se selháním jater.<sup>34</sup> Riziko reaktivace HBV stoupá s hloubkou navozené imunosuprese, nejvyšší riziko je spojeno s léčbou kortikosteroidy a rituximabem.<sup>35</sup> Reaktivace HBV ohrožuje pacienty nejen při léčbě solidních tumorů a v hematologii, ale i pacienty při imunosupresivní a biologické léčbě systémových zánětlivých chorob, dále pacienty hemodialyzované a po transplantaci ledviny.<sup>36</sup> Reaktivace HBV zvyšuje mortalitu i morbiditu ve vyjmenovaných skupinách pacientů. Identifikovat pacienty ohrožené reaktivací HBV lze snadno na základě vyšetření sérologických markerů HBV.<sup>15</sup> Preemptivní léčba nukleos(t)idovými analogy významně snižuje riziko reaktivace HBV, vliv dlouhodobé protivirové léčby je nejlépe popsán u pacientů po transplantaci ledviny, kdy podávání antivirotik III. generace (entekavir, tenofovir) zcela eliminuje negativní vliv HBV na jejich dlouhodobé přežití.<sup>37,38</sup> V případech, kdy má imunosupresivní léčba nebo chemoterapie trvat jen po omezenou dobu, lze k preemptivní léčbě použít lamivudin, který se nehodí k dlouhodobé léčbě pro vysoké riziko vzniku rezistence.<sup>15</sup>

### HCV infekce

Prevalence HCV infekce mezi pacienty s chronickým onemocněním ledvin je mnohonásobně vyšší než prevalence HCV v běžné populaci.<sup>39</sup> Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a pacienti v programu RRT představují velmi speciální skupinu nemocných s chronickou HCV infekcí. Ta je u pacientů v RRT asociována s vyšší celkovou mortalitou i s mortalitou na jaterní onemocnění.<sup>36,40</sup> Největším rizikem vyplývajícím z HCV infekce je reaktivace infekce po transplantaci ledviny při imunosupresivní léčbě. Protivirová léčba by proto měla být přednostně indikována u pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty transplantace ledviny. Pacienti s HCV podstupující pravidelnou hemodialýzu mají rovněž vyšší mortalitu oproti pacientům bez infekce. Navíc HCV pozitivní pacient představuje z důvodu opakovaných pobytů v nemocnici a vysokého počtu intervenčních výkonů značné epidemiologické riziko, proto by protivirová léčba měla být zvážena i u nemocných, u kterých zatím o transplantaci ledviny neuvažujeme.<sup>41,42</sup>

Vzhledem k vyšší prevalenci HCV infekce by měly být u pacientů s onemocněním ledvin vyšetřeny anti-HCV protilátky, vždy při zahájení dispenzarizace v nefrologické ambulanci, nezbytně pak u nemocných s CKD stadia 3b a vyššího či při vstupu do programu RRT, nezávisle na hodnotě ALT.<sup>41</sup> U nemocných v programu RRT je indikováno vyšetření anti-HCV nejméně jedenkrát ročně,

při nově vzniklé elevaci hodnoty ALT nad dvojnásobek normy ihned a pak s odstupem čtyř týdnů. V případě, že se setkáme s anti-HCV pozitivním pacientem, u kterého byla infekce eliminována spontánně nebo léčbou, jako screening reinfekce má být testována HCV RNA jedenkrát ročně.<sup>41</sup> Opakované vyšetření anti-HCV protilátek není v tomto případě indikováno, pozitivní budou trvale a o infekciozitě nevypovídají.

V případě nově zjištěné positivity anti-HCV má být pacient odeslán do ambulance infektologa či hepatologa, ideálně do centra, které se na léčbu HCV specializuje a může k léčbě používat tzv. bezinterferonové režimy (<http://www.ces-hep.cz/uzitecne-informace>), tedy kombinace přímo působících antivirotik, která mají téměř 100% účinnost a léčba není provázena, na rozdíl od režimů založených na podání pegylovaného interferonu  $\alpha$ , nežádoucími účinky.

Ke standardnímu vyšetření před zahájením protivirové léčby patří stanovení viremie (HCV RNA) včetně vyšetření genotypu viru, posouzení jaterních funkcí (vyšetření aktivity jaterních enzymů a syntetické jaterní funkce, tedy stanovení hodnoty bilirubinu, albuminu, protrombinového času)<sup>41</sup> a posouzení stupně fibrózy jater, ideálně některou z neinvazivních metod (např. Fibroscan®),<sup>1</sup> sonografické vyšetření jater prokazuje patologický nález pouze v pokročilých stadiích jaterní fibrózy. Jaterní biopsie je v současné době indikována pouze u vybraných případů k vyloučení jiné jaterní choroby (např. amyloidózy), gastrokopii provedeme u pacientů s cirhózou k posouzení známek portální hypertenze.

Pacienti s onemocněním ledvin a pacienti v programu RRT s HCV mají být léčeni přednostně a představují jednoznačně skupinu pacientů, u nichž mají být použity režimy bez interferonu a ideálně i bez ribavirinu (RBV), a to i u nemocných, kteří nemají pokročilou fibrózu jater.<sup>41</sup> Použití RBV u této populace je limitováno, pokud je jeho podání nezbytné, dávkování je třeba individualizovat. Zprávy jsou o podávání RBV v dávkách 200 mg denně, 200 mg obden nebo 200 mg třikrát týdně (vždy po hemodialýze). Ve většině případů trvá protivirová léčba v současnosti pouhých 12 týdnů bez ohledu na pokročilost jaterního onemocnění. Léčba RRT pacientů by měla být vedena na pracovišti, jež má s touto skupinou nemocných zkušenosti.

Jako optimální varianty léčby u pacientů s CKD se jeví kombinace paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru<sup>43,44</sup> nebo kombinace grazopreviru s elbasvirem,<sup>45</sup> protože tato léčiva jsou eliminována především játry, a není třeba upravovat jejich dávkování. Sofosbuvir by neměl být užít u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>46</sup> Důvodem tohoto doporučení je absence bezpečnostních dat u takto pokročilého CKD. V případě nutnosti by proto měly být tyto léky užívány pouze s velkou opatrností a léčba by měla být vedena ve specializovaných centrech s velkou zkušeností s touto specifickou podskupinou nemocných.<sup>41</sup>



## LITERATURA

1. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
2. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
3. Chi H, Hansen BE, Tang WY, et al. Multiple biopsy passes and the risk of complications of percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:36–41.
4. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
5. Gerber L, Kasper D, Fitting D, et al. Assessment of liver fibrosis with 2-D shear wave elastography in comparison to transient elastography and acoustic radiation force impulse imaging in patients with chronic liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2350–2359.
6. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
8. Kwak MS, Chung GE, Yang JI, et al. Clinical implications of controlled attenuation parameter in a health check-up cohort. *Liver Int* 2017 Sep 21. doi: 10.1111/liv.13558. [Epub ahead of print]
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–438.
11. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–1402.
12. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
13. Nemecek V, Castkova J, Fritz P, et al. The 2001 serological survey in the Czech Republic—viral hepatitis. *Cent Eur J Public Health* 2003;11(Suppl):S54–S61.
14. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398.
16. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472–480.e1.
17. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1–31.
18. Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833–841.
19. McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984;307:178–180.
20. Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:2298–2303.
21. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:16–34.
22. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61–68.
23. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
24. Chang ML, Chien RN, Yeh CT, Liaw YF. Virus and transaminase levels determine the emergence of drug resistance during long-term lamivudine therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;43:72–77.
25. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
26. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
27. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
28. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437–1444.
29. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503–1514.
30. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196–206.
31. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.
32. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156–S165.
33. Hui CK, Bowden S, Jackson K, et al. Clinical significance of intra-hepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005;105:2616–2617.
34. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
35. Terrier B, Pol S, Thibault V, et al. Groupe d'étude et de recherche en médecine interne et maladies infectieuses sur le virus de l'hépatite C. Management of the risk of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive and immunomodulatory agents in internal medicine: data from the REACTI-B survey and proposal for a management algorithm. *Rev Med Interne* 2012;33:4–12.
36. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257–263.
37. Coscinea S, Fontaine H, Meritet JF, et al. Benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:55–60.
38. Sperl J, Frankova S, Spicak J, et al. Further evidence of the benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2013;58:833–835.
39. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, et al. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2013;38:405–412.
40. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1669–1674.
41. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194.
42. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;49:613–624.
43. SPC Viekirax: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf).
44. SPC Exviera: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf).
45. SPC Zepatier: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf).
46. SPC Sovaldi: [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf).

# Takrolimus je účinnější než mykofenolát v léčbě steroid-rezistentního nefrotického syndromu

Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, et al.

*Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 2017;92:148–257.*

Léčba dětských, ale i dospělých jedinců s idiopatickým nefrotickým syndromem (INS) bývá vcelku úspěšná a u většiny nemocných vede zahájení léčby kortikosteroidy (KS) k navození kompletní remise onemocnění. Problémem ale zůstává podskupina pacientů, kteří neodpovídají na KS a jejichž onemocnění označujeme jako steroid-rezistentní NS (SRNS). Kalcineurinové inhibitory (CNI) jsou uznávány jako terapeutická možnost pro tyto nemocné, nejasnosti však přetrvávají ohledně délky trvání léčby. Některá doporučení uvádějí délku terapie jeden rok i déle, ale dlouhodobější léčbě brání obava z častých nežádoucích účinků, mezi které patří porucha glukózové tolerance a jak akutní, tak chronická nefrotoxicita.<sup>1,2</sup> Některé observační studie u nemocných s INS naznačovaly, že použití mykofenolátu mofetilu (MMF) místo CNI může být efektivní z hlediska udržení dlouhodobé remise a může vést k možnosti snížit dávky KS a zmírnit nežádoucí účinky, které jsou s použitím obou skupin léků spojeny. Data týkající se účinku této terapie i u nemocných se SRNS ovšem chybí.

Tato otevřená a kontrolovaná studie byla provedena u dětí se SRNS ve věku od jednoho roku do osmnácti let, srovnávala podávání takrolimu s MMF v udržovací léčbě a proběhla v několika referenčních centrech v Indii. Studie byla koncipována jako non-inferiorní z pohledu MMF. Zastoupení minimálních změn glomerulů (MCN) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) se mezi větvemi nelišilo. Rezistence na steroidy byla definována jako přetrvávající nefrotická proteinurie i přes osmítýdenní léčbu KS v maximální dávce (2 mg/kg prednisonu denně čtyři týdny a poté 1,5 mg/kg v intervalu ob den další čtyři týdny). Pacienti, kteří po šestiměsíční léčbě takrolimem dosáhli kompletní (61,7 %) či parciální (38,3 %) remise onemocnění, byli randomizováni k udržovací léčbě MMF (29 nemocných) nebo k pokračování v léčbě takrolimem (31 pacientů) po dobu dalších 12 měsíců. Celkem bylo zařazení do studie zvažováno u 126 nemocných, ale 32

pacientů nebylo randomizováno, protože nedosáhlo odpovědi na iniciační léčbu takrolimem nebo byla léčba spojena s nefrotoxicitou. Iniciační dávka takrolimu byla standardní, tedy  $0,10 \pm 0,01$  mg/kg a následně podle koncentrace takrolimu v séru. Průměrná podávaná dávka MMF byla  $800,2 \pm 149,8$  mg/m<sup>2</sup>, koncentrace MMF v séru nebyly měřeny. Současně byla snižována dávka KS, které se podávaly ve schématu ob den.

Vzhledem k tomu, že interim analýza prvních 25 nemocných v každé větvi ukázala dvojnásobně lepší účinek takrolimu na proteinurii, bylo zařazování dalších pacientů do studie předčasně zastaveno.

Výsledný vliv léčby byl hodnocen jako ITT (intention-to-treat) analýza a ukázal, že nemocní léčení MMF dosáhli signifikantně méně často sledovaného kompozitního cílového ukazatele (trvalá remise onemocnění či frekvence relapsů), než tomu bylo ve skupině léčené takrolimem (44,8 % vs. 90,3 %,  $p = 0,0002$ ). Rozdíl mezi skupinami byl zejména ve vyšším výskytu relapsů u nemocných léčených MMF (o 20,7 % více) než takrolimem, zatímco pravděpodobnost udržení navozené remise choroby byla po 12 měsících léčby zhruba stejná (54,8 % ve skupině s takrolimem a 41,4 % ve skupině s MMF,  $p = 0,30$ ). Nemocní léčení MMF měli i vyšší potřebu KS (jak během léčby relapsů, tak při podávání kumulativní dávky, která byla ve skupině s MMF  $0,5 \pm 0,4$  mg/kg/den vs.  $0,3 \pm 0,2$  mg/kg/den prednisonu ve větvi s takrolimem,  $p = 0,024$ ), a dále i vyšší incidenci selhání léčby (zejména kvůli rezistenci na KS). Doba do prvního relapsu se mezi oběma skupinami nelišila.

V dalších subanalýzách se ukázalo, že trvalá remise onemocnění na konci sledování byla méně častá u nemocných, u nichž došlo k relapsu onemocnění již během iniciační šestiměsíční léčby takrolimem, a dále u nemocných, kteří měli pozdější výskyt kortikorezistence. Terapie takrolimem nebyla spojena se zásadnějším poklesem glomerulární filtrace (GFR) ani s jinými nežádoucími účinky;



naopak léčba MMF byla doprovázena větším výskytem závažných nežádoucích příhod, zejména infekcí, které ale byly pravděpodobně důsledkem častých relapsů onemocnění spíše než důsledkem vlastní léčby MMF.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Léčba nemocných se SRNS, včetně FSGS, v mladém věku zůstává i nadále největší výzvou pro nefrolog. Frekventní relapsy onemocnění či nemožnost navodit kompletní remisi nás často vedou k tomu, že nemocní jsou dlouhodobě či opakovaně léčeni vysokými dávkami KS, které je mutilují a způsobují jim nemalé zdravotní potíže. Použití CNI jako steroidy šetřící (steroid-sparing) léčby se jeví z pohledu mladých jedinců a dětí jako relativně bezpečné, jelikož jen málo ovlivňuje růst či jejich fertilitu. Nicméně problémy, jakými jsou porucha glukózové tolerance (či dokonce vznik diabetu), hypertenze, hyperplazie gingiv s chronickou gingivitidou či chronická nefrotoxická vedoucí k poklesu GFR, jsou důvodem, proč se zkouší alternativní léčba.

Dvě randomizované kontrolované studie srovnávající MMF s cyklosporinem A (CyA) u steroid-dependentního NS ukázaly, že nemocní léčení MMF mají větší riziko relapsů než pacienti léčení CyA, ale na druhé straně mají výrazně lepší GFR na konci sledovaného období.<sup>3,4</sup> U SRNS jsou zkušenosti s MMF poměrně malé, nicméně jedna studie u nemocných se steroid-rezistentní FSGS ukázala, že MMF v kombinaci s dexamethasonem vykazuje srovnatelný účinek na navození remise jako kombinace CyA s KS.<sup>5</sup> Některé další studie ukazují, že přidání MMF ke kombinaci KS s CNI vede k navození remise u 20–50 % nemocných, kteří byli dosud k léčbě refrakterní,<sup>6</sup> anebo že MMF může být použit jako náhrada CNI či KS u nemocných s intolerancí této léčby či u pacientů na léčbě dependentních.<sup>7</sup>

Komentovaná studie tedy ukázala, že změna terapie SRNS z takrolimu, který navodil remisi, na MMF není vhodná a je spojena s trojnásobně vyšším rizikem horšího výsledku (ať již relapsu NS, či vzniku pozdější kortikorezistence). Guidelines

Závěrem tedy autoři studie konstatují, že převedení nemocných se SRNS z takrolimu na MMF je spojeno s vyšším rizikem relapsů, a není tedy vhodnou alternativou udržovací léčby.

KDIGO z roku 2012 doporučují léčbu SRNS u dětí pomocí CNI jako první linii terapie po dobu 12 měsíců; pak se má zvážit ukončení podávání CNI, zejména kvůli obavě z jejich nefrotoxicity. Tato studie ale ukazuje, že i 18měsíční léčba může být bezpečná. Není však zcela jasné, jak je to s bezpečností dlouhodobé léčby takrolimem u dospělých pacientů, kde si lze představit větší riziko vzniku diabetu, hypertenze či jiných komplikací včetně neurotoxicity, než je tomu u dětí. Abychom zabránili těmto nežádoucím projevům léčby, je nezbytné pravidelně monitorovat terapeutické koncentrace takrolimu a léčbu podávat po co nejkratší dobu. Alternativou léčby CNI v této situaci by mohl být rituximab. Jeho vliv byl prokázán u komplikovaného průběhu INS i u dětí se SRNS.<sup>8,9</sup>

Za největší nedostatky studie lze považovat její otevřené uspořádání, ale zejména malý počet nemocných a dále zařazení jak nemocných s MCN, tak s FSGS. Na druhé straně se zdá, že ve výsledku nehrála vstupní diagnóza roli, mnohem důležitější byla iniciální odpověď na KS; ta zůstává konečným jediným spolehlivým markerem dlouhodobé prognózy u pacientů dětského věku. Dalším nedostatkem může být skutečnost, že se ve studii neměřily koncentrace MMF, což také může hrát roli v navození remise. Gellermannova studie u SRNS z roku 2013 ukazuje, že pokud byli srovnáváni jedinci léčení MMF a s koncentrací MMF v terapeutickém rozmezí s jedinci léčenými cyklosporinem A, byl výskyt relapsů v obou skupinách podobný. To jen dokládá skutečnost, že u některých nemocných v komentované studii mohly být koncentrace MMF neterapeutické. Roli by také mohla hrát etnicita zařazovaných nemocných, jelikož obě studie s pozitivním vlivem MMF proběhly v Evropě.

## LITERATURA

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* 2012;2:172–176.
2. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2014;63:354–362.
3. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2013–2020.
4. Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1689–1697.
5. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80:868–878.
6. Jang HR, Jung HW, Lee YJ, et al. Combination treatment with corticosteroid, cyclosporine A, and mycophenolate in refractory nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2011;75:511–517.
7. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:71–76.
8. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al; for Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273–1281.
9. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:96–106.

# Glomerulární filtrace a albuminurie souvisejí s biomarkery subklinického kardiálního poškození i v hodnotách, které nesplňují kritéria chronického onemocnění ledvin

Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al.

*Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. Clin Chem 2017;63:887–897.*

Chronické onemocnění ledvin (CKD) souvisí se zvýšeným rizikem mortality z kardiovaskulárních příčin. I když na toto téma existuje celá řada studií, není zcela jasné, v kterém bodě od normální funkce ledvin po CKD tento vztah začíná. Autoři studie se zaměřili na studium souvislosti dvou charakteristik CKD – eGFR (estimated glomerular filtration rate, odhadovaná glomerulární filtrace) a albuminurie s vybranými biomarkery kardiovaskulárního poškození – srdečními troponiny T a I (cTnT a cTnI) a natriuretickým peptidem (NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B). Sníženou eGFR a albuminurii hodnotili nezávisle na sobě, protože každá z nich může být asociována s biomarkery kardiovaskulárního poškození různě: eGFR může působit mikrozánět a endoteliální dysfunkci a též snižovat renální eliminaci kardiomarkerů, albuminurie je markerem generalizované endotelové a mikrovaskulární dysfunkce.

Pro hodnocení byla využita data z Maastrichtské studie (observační prospektivní populační kohortová studie), která se zaměřovala na studium etiopatogeneze a komplikací diabetes mellitus 2. typu (DM2) v jižním Nizozemsku v letech 2010–2013. Z tohoto důvodu bylo do studie zahrnuto více nemocných s DM2 (27,7 %), než je běžný výskyt tohoto onemocnění v populaci. Pro předloženou studii bylo k dispozici celkem 3 103 účastníků s kompletními daty nezbytnými pro analýzu. Glomerulární filtrace (GFR) byla primárně stanovena podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pro kreatinin a cystatin (eGFR<sub>crcys</sub>) a pro další analýzy byly též určeny samostatné rovnice pro jednotlivé parametry. Albuminurie (urine albumin excretion, UAE) byla určena z 24hodinového sběru moče u více než 90 % nemocných jako průměr ze dvou vzorků. Kardiální biomarkery byly stanoveny z materiálu zamraženého na –80 °C vysoce senzitivními metodami (Elecsys Troponin T-hs assay,

analýzátor Cobas 6000, Roche – 10% CV – 13 ng/l; Architekt STAT High Sensitive Troponin-I assay, analyzátor Architekt i2000SR, Abbott – 1% CV – 4,7 ng/l; Elecsys proBNP II assay, analyzátor Cobas 6000, Roche – 20% CV 50 ng/l). Byly rovněž stanoveny parametry týkající se glukózového a lipidového metabolismu a získána další data jako hodnoty krevního tlaku a EKG, které byly použity pro komplexní hodnocení. Výsledky byly podrobně statisticky zpracovány. Pro vztahy s GFR a albuminurie s kardiomarkery byla použita mnohorozměrná lineární regrese. V několika modelech byla provedena adjustace na potenciální zkreslující faktory včetně eGFR a albuminurie a abnormality EKG.

Průměrná eGFR<sub>crcys</sub> byla 88,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 48,2 % nemocných mělo eGFR<sub>crcys</sub> > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 47,7 % nemocných eGFR<sub>crcys</sub> 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a 4,1 % eGFR<sub>crcys</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Medián albuminurie činil 6,7 mg/24 h. Střední hodnoty kardiomarkerů ve sledované populaci byly následující: hs-cTnT 5,4 ng/l, hs-cTnI 1,9 ng/l a NT-proBNP 50,9 ng/l. Celkově měli nemocní s nižší eGFR<sub>crcys</sub> a vyšší albuminurií horší kardiovaskulární profil. Nižší eGFR<sub>crcys</sub> byla provázána vyšší albuminurií a obráceně. Po adjustaci na potenciální zkreslující faktory byly jak eGFR, tak albuminurie asociovány se studovanými biomarkery kardiovaskulárního poškození, a to i v hodnotách, které nesplňují kritéria pro chronické onemocnění ledvin. Tento vztah byl více vyjádřen pro eGFR než pro albuminurii; eGFR byla dále statisticky významně silněji asociována s cTnT než s cTnI. Vztahy byly dále silnější, pokud byla pro hodnocení použita pouze eGFR pro cystatin a při samostatném hodnocení skupiny nemocných s DM2.

Autoři shrnují, že GFR a albuminurie souvisejí s kardiovaskulárním postižením v celém rozsahu hodnot, tedy i v oblasti, kde nejsou splněna kritéria pro CKD.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce se zaměřuje na studium kardiomarkerů a jejich souvislosti s renální funkcí u osob, které nesplňují kritéria pro chronické onemocnění ledvin (> 95 % studovaného souboru), tedy na abnormality struktury nebo funkce ledvin, které trvají déle než tři měsíce a mají dopad na zdraví (glomerulární filtrace snižena pod hodnotu  $1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , známky poškození ledvin jako albuminurie  $\geq 30 \text{ mg/24 h}$  nebo poměr albumin/kreatinin  $\geq 3,0 \text{ mg/mmol}$ , abnormality v močovém sedimentu, minerálové a další změny způsobené tubulárními poruchami, nález při histologickém vyšetření, strukturální změny zjištěné zobrazovacími metodami nebo anamnéza transplantace ledvin).

Z kardiomarkerů byly vyšetřeny cTnT, cTnI a NT-proBNP. Hodnoty cTnT a cTnI se nacházely pod 99. percentilem, který je hraniční hodnotou pro diagnózu akutního infarktu myokardu, a hodnota NT-proBNP v referenčním rozmezí (negativní prediktivní hodnota kardiálního poškození <  $125 \text{ ng/l}$ ), tedy podobně jako glomerulární filtrace v rozmezí „normálních“ hodnot. Troponiny jsou součástí kontraktilního aparátu příčně pruhovaného svalu (srdce a kosterní svalstvo) a v kardiomyocytech produkovány troponiny I a T (cTnI a cTnT) jsou považovány za kardiopospecifické. Většina srdečních troponinů je pevně vázána ve svalových vláknech myokardu a méně než 10 % je volně v cytoplazmě kardiomyocytů. K jejich uvolnění může dojít nejen při nekróze kardiomyocytů, ale též při

jejich apoptóze a fyziologické obnově. Hodnoty cTnI a cTnT u mužů jsou významně vyšší než u žen a rostou s věkem. Koncentrace srdečních troponinů se zvyšují nejen v případě akutního infarktu myokardu, ale i za jiných okolností, např. při arytmiích, kardiomyopatiích, srdečním selhání, myokarditidě, plicní embolii, po chirurgických výkonech, po podání kardiotoxických léčiv, v případě sepse, při renálním selhání, po extrémní fyzické zátěži atp. Podobně zvýšené hodnoty natriuretických peptidů nemusejí znamenat jen srdeční selhání, ale můžeme je pozorovat např. i u hypoxie, arytmií, plicní embolie, endotelové dysfunkce, renálního selhání, hypertyreózy, sepse atd. Je známo, že koncentrace NT-proBNP je více ovlivněna funkcí ledvin než koncentrace samotného BNP, ta však ve studii nebyla stanovena.

Je třeba si uvědomit, že obecně u biomarkerů existuje interindividuální variabilita a že každý v podstatě zdravý člověk bude mít „svoje“, „normální“ hodnoty, které mohou i nemusejí ležet v referenčním rozmezí zahrnujícím většinu (95 %) populace. Je otázkou, zda vyšší hodnoty kardiomarkerů reflektující snižování funkce ledvin skutečně znamenají kardiální poškození, i když subklinické, nebo se jedná jen o vliv snížené renální eliminace (i když byla provedena adjustace na renální funkci) či o souvislost s konstitucí organismu a s celkovým stavem, příp. s určitým „oslabením“ organismu v rámci „normy“.

## LITERATURA

1. Friedecký B, Jabor A, Kratochvíla J, et al. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin Biochem Metab* 2015;23:71–77.
2. Kalousová M. „Normální“ laboratorní nálezy. *Klin Biochem Metab* 2017;25:92–95.
3. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest* 2014;44:303–308.
4. Zima T, Racek J, Tesař V, et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin Biochem Metab* 2014;22:138–152.

# Shoda v epletech HLA antigenů II. třídy určuje imunologické riziko při transplantaci ledviny

Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al.

*Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. J Am Soc Nephrol 2017;28:3353–3362.*

Přežití transplantovaných ledvin je omezeno rejekcí, rekurencí základního onemocnění, infekcí, toxicitou medikace a úmrtím s funkčním štěpem. Podávaná imunosuprese ve skutečnosti ovlivňuje všechny uvedené příčiny dysfunkce. Většinou jsou podávány co nejnižší tolerované dávky imunosupresivních léků. Bohužel neexistují žádné prediktivní markery umožňující individualizovat léčbu pro potřeby konkrétních pacientů. Většina pacientů je dnes léčena podle protokolu studie Symphony s takrolimem a mykofenolát mofetilem (MMF). Bohužel cílové koncentrace takrolimu nebyly nikdy studovány dlouhodobě a naše znalosti pocházejí většinou z jednorozhodných studií. Proto nejsme schopni správně předpovědět, u jakých nemocných může být imunosuprese bezpečně minimalizována.

Hlavní příčinou selhání štěpů v dlouhodobém sledování je chronická rejekce, kterou způsobují nově vytvořené dárcovsky specifické protilátky (DSA) proti HLA antigenům II. třídy. V současnosti je pozornost věnována definici míst na HLA antigenech, proti kterým je ve skutečnosti protilátková odpověď namířena. Tato malá místa jsou nazývána eplety, což jsou povrchově uspořádané sekvence aminokyselin na každé alele HLA. Protilátky nevznikají proti celé alele (např. DR2), ale jenom proti konkrétnímu epletu na alele. Zatímco tradiční HLA neshoda je definována jako 0, 1, 2 pro každý lokus, neshody v epletech jsou kvantifikovány stupněm podobnosti na molekulární úrovni. V poslední době bylo prokázáno, že neshody v epletech HLA antigenů II. třídy lépe predikují riziko vzniku protilátek proti těmto antigenům, rejekce a ztráty štěpu. Zatím nebylo prokázáno, zda je možno využít stupně neshody v epletech HLA antigenů II. třídy jako nového biomarkeru pro řízení imunosuprese po transplantaci. Tato studie měla za cíl optimalizovat léčbu takrolimem podle stupně neshody v epletech HLA antigenů II. třídy.

Do studie byli zařazeni nemocní, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1999–2015 (n = 654).

HLA typizace byla provedena metodou high-resolution a software HLAMatchmaker byl použit k definování neshod mezi dárce a příjemcem v epletech HLA antigenů II. třídy. Potransplantační séra byla shromažďována před transplantací a následně 1 měsíc, 2, 3 měsíce, 6, 12, 18 a 24 měsíců a následně jednou za rok po transplantaci ledviny nebo v době zhoršení funkce štěpu. Po transplantaci byla vyšetřena přítomnost anti-HLA protilátek v séru. Standardním způsobem byla monitorována hladina imunosuprese. Nemocným s *de novo* tvorbou dárcovsky specifických HLA protilátek (DSA) byla nabídnuta biopsie štěpu. Nemocní s DSA anebo s akutní rejekcí měli upravenou dávku takrolimu (8 ng/ml) a dávku MMF (2 g/den dle tolerance), v případě subklinické rejekce (celulární i humorální) byli nemocní léčeni steroidy, v těžších případech s králičím antithymocytárním globulinem (rATG). V případě klinických projevů humorální rejekce byl nemocným podán jednorázově intravenózní imunoglobulin (IVIG) v dávce 2 g/kg.

Konsekutivní kohorta představovala nízkorizikovou skupinu nemocných, jenom 10 % pacientů mělo cPRA > 80 % a 96 % nemocných podstoupilo první transplantaci ledviny. U 66/596 (11 %) nemocných došlo k novotvorbě DSA (dnDSA) proti antigenům HLA-DR a HLA-DQ; dnDSA byla zachycena poprvé 55 měsíců po transplantaci (medián); 23 % nemocných mělo přítomny DSA HLA-DR, 56 % DSA HLA DQ a 21 % jak proti DR, tak i DQ antigenům. Nemocní s DSA byli mladší, měli transplantovanou ledvinu od mladšího dárce a zaznamenali vyšší neshodu v epletech HLA DR a DQ mezi dárce a příjemcem, delší dobu studené ischemie, vyšší koeficient variability koncentrací imunosupresiv a více akutních rejekcí během prvního roku. Nemocní léčení takrolimem měli nižší prevalenci vzniku *de novo* DSA. Bylo zjištěno, že neshoda v epletech HLA antigenů II. třídy korelovala se vznikem *de novo* DSA a s přežitím štěpů. Počty neshod v epletech (rozpětí 0–41 neshod) se značně



lišily, medián neshod v HLA DR epletech byl 10. Riziko vzniku protilátek se zvýšilo 2,5krát a riziko selhání štěpu 1,29krát pro každých deset neshod. Medián neshod v HLA DQ epletech byl 13 (rozpětí 0–42 neshod). Riziko tvorby protilátek bylo dvakrát vyšší pro každých deset neshod a riziko ztráty štěpu bylo 1,29krát vyšší pro každých deset neshod v HLA DQ epletech. Riziko neshody v celých HLA DR a DQ antigenech (0, 1, 2 neshody) nebylo signifikantní pro predikci tvorby *de novo* DSA.

Padesát tisíc výsledků měření koncentrací takrolimu bylo použito pro predikci rizika novotvorby DSA. Vyšší koeficient variability koncentrací takrolimu byl signifikantním rizikem pro tvorbu DSA, rovněž nejnížší koncentrace takrolimu byly zaznamenány u nemocných s novotvorbou DSA a tito nemocní měli hodnoty takrolimu nižší než

5 ng/ml oproti nemocným, u kterých nikdy k tvorbě DSA nedocházelo, rozdíly byly především patrné v období šesti měsíců před vznikem protilátek. Nemocní s vyšším imunologickým rizikem (> 11 HLA DR a DQ neshod v epletech), kteří vyvinuli *de novo* DSA, měli vyšší procento měření koncentrace takrolimu < 5 ng/ml. Na druhou stranu, nemocní s malým imunologickým rizikem (< 11 neshod v epletech) dobře tolerovali nižší koncentrace takrolimu (< 5 ng/ml) a nevytvářeli *de novo* DSA. V mnohorozměrné analýze byly rizikovými faktory pro vznik protilátkami zprostředkované rejekce mladší věk, nonadherence a HLA DR/DQ neshoda v epletech. Ve sledovaném období bylo zaznamenáno celkem 57 selhání štěpů, riziko pro selhání štěpů byl opožděný rozvoj funkce štěpu, nonadherence a novotvorba DSA proti antigenům II. třídy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie prokázala, že nezávislémi prediktory pro novotvorbu dárcovsky specifických protilátek a pro vznik humorální rejekce jsou neshody v epletech HLA DR a DQ. Studie také ukázala na fakt, že léčba cyklosporinem představuje pro vznik *de novo* dárcovsky specifických protilátek vyšší riziko než léčba takrolimem. Navíc studie ukázala, že koncentrace takrolimu < 5 ng/ml představuje riziko pro novotvorbu protilátek a že účinek koncentrací takrolimu je významně ovlivněn imunologickým rizikem vyplývajícím z míry neshody v epletech na HLA antigenech II. třídy DR a DQ. Studie také ukázala, že i v případech, kdy nemocní nemají žádné anti-HLA protilátky před transplantací, neshoda v epletech HLA DR a DQ představuje precizní metodu pro definování imunologického rizika. Toto zjištění je další v řadě potvrzující kritický význam HLA shody pro úspěch transplantace ledviny.<sup>1,2</sup> V posledních letech probíhala diskuse, vedená spíše operátory než imunology, že doba studené ischemie je důležitějším faktorem pro úspěch transplantace ledviny. Samozřejmě ultrakrátká ischemie v případě použití ledvin od marginálních dárců může výsledky pozitivně ovlivnit, nicméně je dobře a dlouho známo, že právě shoda v HLA antigenech II. třídy představuje zásadní parametr pro dlouhodobý úspěch transplantací. V komentované, v principu retrospektivní studii nebyla sice neshoda

v alelách signifikantní pro novotvorbu protilátek, ovšem při použití podrobné typizace HLA antigenů metodou sekvenování nové generace (NGS) s vyšetřením epletů se jasně ukázalo, že míra shody v HLA antigenech II. třídy nejenom určuje riziko vzniku DSA, ale že diskriminuje imunologické riziko a definuje nemocné, kteří mají být léčeni vyššími dávkami takrolimu. Tato práce je také další, jež diskutuje cílové koncentrace takrolimu. Ve studii Symphony,<sup>3</sup> podle které většina z nás imunosupresi po transplantaci ledviny řídí, byla cílová koncentrace takrolimu definována jako nízká při hodnotě 4–6 ng/ml. Ve skutečnosti ale průměrná koncentrace takrolimu byla na horní hranici cílového rozmezí. Studie tudíž neprokázala bezpečnost léčby s nízkými koncentracemi takrolimu kolem 4 ng/ml a i výše popsané poznatky svědčí pro vyšší cílové koncentrace takrolimu (> 5 ng/ml). V ČR zatím bohužel nemáme pro rutinní transplantační programy u solidních orgánů k dispozici typizaci HLA antigenů pomocí metody high resolution, a tudíž neumíme definovat nízké imunologické riziko. Než se tak stane, měli bychom používat vyšší cílové koncentrace takrolimu a rovněž se snažit zajistit lepší míru shody v HLA antigenech mezi dárcem a příjemcem, alespoň v HLA antigenech II. třídy. To je ale v současném systému alokací ledvin k transplantaci nedosažitelné. Ale třeba se blýská na lepší časy.

## LITERATURA

1. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, et al. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation* 2016;100:1094–1102.
2. Cecka JM. HLA Matching for Renal Transplantation: The Last Word? *Transplantation* 2016;100:975–976.
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–2575.



# Prospektivní proteomická studie rozpoznala potenciální biomarkery enkapsulující peritoneální sklerózy v peritoneálním efluentu

Zavvos V, Buxton AT, Evans C, et al.

*A prospective, proteomics study identified potential biomarkers of encapsulating peritoneal sclerosis in peritoneal effluent. Kidney Int 2017;92:988–1002.*

Enkapsulující peritoneální skleróza (EPS) je vzácná, potenciálně však velmi závažná komplikace peritoneální dialýzy (PD). Incidence narůstá s dobou trvání peritoneální dialýzy – po pěti letech se pohybuje mezi 0,7–8,1 %, po osmi letech mezi 2,1–19,4 %.<sup>1–3</sup> Vznik enkapsulující peritoneální sklerózy je spojován s řadou faktorů, např. s celkovou kumulativní zátěží glukózou, s rychlým peritoneálním transportem, s intraperitoneální inflamací a zakrácením, s potřebou ikodextrinu, s ultrafiltračním selháním peritonea spojeným se sníženým transportem volné vody, se změnou typu náhrady funkce ledvin, s mladším věkem a s genetickou dispozicí.

Patogeneze enkapsulující peritoneální sklerózy nebyla dosud přesně definována, pravděpodobně se jedná o mnohočetný vliv více faktorů u pacienta s peritoneem poškozeným uremií a exponovaným dialyzačním roztokům. Dosud nebyla jednoznačně určena etiopatogeneze, přestože epizody infekce a aktivace zánětlivé kaskády intraperitoneálně k ní zřejmě přispívají.<sup>4,5</sup>

Klinický obraz enkapsulující peritoneální sklerózy zahrnuje intermitentní nebo perzistující dysfunkci střeva a zhoršení nutričního stavu. Diagnóza je potvrzována laparotomicky nebo při pozitronové emisní tomografii a výpočetní tomografii (PET/CT). K diagnóze se často dospěje pozdě, protože onemocnění je raritní, jeho klinický obraz je variabilní a neexistují screeningové vyšetřovací metody. Stanovování koncentrace CA125 v dialyzátu navrhované některými pracovišti se ukázalo jako nerelevantní.<sup>6</sup>

Nové technologie, konkrétně proteomika, poskytují nové nástroje pro detailní výzkum proteomu dialyzátu. Cílem studie bylo identifikovat ve vypuštěném peritoneálním dialyzátu proteiny, které by mohly predikovat vznik enkapsulující peritoneální sklerózy.

Předkládaná studie využila proteomické vyšetření vzorků dialyzátu nashromážděných prospektivně v rámci Glo-

bal Fluid Study a dále od menší skupiny z Univerzitního centra Patras v Řecku. Od této řecké kohorty byl odebírán větší objem dialyzátu, než bylo požadováno v Global Fluid Study, za účelem optimalizace přístroje ProteoMiner pro analýzy peritoneálního dialyzátu. Část kohorty pacientů z Global Fluid Study byla později postižena enkapsulující peritoneální sklerózou. Kontrolní skupinu tvořili pacienti ze stejné kohorty pacientů, u kterých k rozvoji enkapsulující peritoneální sklerózy nedošlo a kteří byli vybíráni tak, aby byli po stejnou dobu vystaveni léčení (doba, kdy byli léčeni peritoneální dialýzou, nebo doba do vzniku enkapsulující peritoneální sklerózy nebo doba do ukončení PD). Vzorky dialyzátu pacientů z Global Fluid Study byly sloučeny do čtyř skupin podle doby do vzniku EPS nebo do ukončení PD: první skupina – méně než šest měsíců před vznikem EPS nebo před ukončením PD, druhá skupina – 6–12 měsíců před ukončením PD, třetí skupina – 12–24 měsíců před ukončením PD a čtvrtá skupina více než 24 měsíců před ukončením PD. Každá skupina sestávala ze vzorků od pěti až sedmi pacientů.

U pacientů s dlouhodobě stabilní funkcí peritonea se progresivně zvyšovaly koncentrace fibrinogenu – řetězec  $\gamma$  a jaderného proteinu heparansulfátu. U pacientů, kteří byli postiženi enkapsulující peritoneální sklerózou, se zvyšovala hodnota kolagenu- $\alpha_1$ ,  $\gamma$ -aktinu a faktorů komplementu B a I (až pět let před stanovením diagnózy). Koncentrace orosomukoidu-1 a  $\alpha_2$ -HS-glykoproteinu řetězce B byly zvýšeny zhruba jeden rok před stanovením diagnózy, zatímco koncentrace apolipoproteinu A4 a  $\alpha_1$ -antitrypsinu byly ve srovnání s kontrolami sniženy.

Autoři uzavírají, že analýza peritoneálního efluentu odkryla proteiny související se zánětlivým a profibrotickým poškozením, které by bylo vhodné dále vyhodnocovat jako prognostické a/nebo diagnostické biomarkery enkapsulující peritoneální sklerózy.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Peritoneální dialýza je účinná, etablovaná domácí dialyzační metoda, jež přináší pacientům, kteří si ji zvolí, zvýšenou kvalitu života. S dobou léčení peritoneální dialýzou dochází k anatomickým a funkčním změnám peritonea, které zkracují dobu, po kterou může být k peritoneální dialýze využíváno. Výjimečně dochází ke vzniku enkapsulující peritoneální sklerózy, tato komplikace je však prakticky nepredikovatelná, omezeně, pokud vůbec léčitelná, a proto přes její vzácnost k ní zaujímá speciální stanovisko i Mezinárodní společnost pro peritoneální dialýzu.<sup>7</sup> Incidence enkapsulující peritoneální sklerózy se pohybuje mezi 0,7–13,6 případů na 1 000 pacientoroků a riziko vzniku po pěti letech léčení peritoneální dialýzou představuje 0,6–6,6 %. Nezanedbatelná část případů se objeví až po ukončení PD a po převedení na transplantaci ledviny nebo na hemodialýzu. Variabilita v popisované incidenci může být dána genetickými faktory, odlišnostmi v praktikování PD (v preskripci různých PD roztoků, v incidenci peritonitid, v lécích podávaných intra-peritoneálně, v „poddiagnostikování“ lehkých případů a „nad-diagnostikování“ například prosté fibrózy peritonea, ve ztrátě pacientů ze sledování po ukončení PD a podobně). Diagnóza EPS je založena na zobrazovacím vyšetření – nejčastěji CT – a na funkčních poruchách. Prostá fibrotizace peritonea bez funkčního ovlivnění střeva nesplňuje diagnózu enkapsulující peritoneální sklerózy. Bohužel ani histologické změny nejsou specifické pro enkapsulující peritoneální sklerózu a překrývají se se změnami, které vznikají při ultrafiltračním selhání peritonea a infekční peritonitidě při dlouhodobé PD.

Pokud by se podařilo najít biomarkery, které predikují zvýšené riziko EPS, případně jiných komplikací při PD, bylo by možné individualizovat intervenci a předejít komplikacím. Biomarker – v klinickém kontextu – je indikátorem nemoci. Měl by poskytnout relevantní data pro rozhodovací proces při diagnostice a/nebo terapii nebo predikovat odpověď na terapii.

V případě enkapsulující peritoneální sklerózy byly její biomarkery zkoumány méně citlivými biochemickými metodami a většinou pouze v případových studiích. Velká pozornost byla věnována CA125, protože je produkován mimo jiné mezote-

liálními buňkami, které pokrývají peritoneum. Při fibrotizaci peritoneální membrány mezoteliální vrstva pochopitelně ustupuje. V nizozemské studii z konce devadesátých let byl vysloven názor, že pokles koncentrace CA125 v dialyzátu může být alarmujícím příznakem rozvíjející se nebo klinicky plně manifestované enkapsulující peritoneální sklerózy, což se následně nepotvrdilo.<sup>8</sup> Šlo o malou studii zahrnující pouze 31 pacientů, kteří byli PD léčeni po dobu 0,4–10,5 roku. Autoři uvádějí, že první stanovení hodnoty CA125 nemuselo nutně proběhnout v prvním roce peritoneální dialýzy, intervaly mezi vyšetřeními činily minimálně jeden rok a nebyly přesně předem definovány a nejdelší doba sledování dvou pacientů dosáhla sedmi let. Pokles koncentrace CA125 v dialyzátu průměrně představoval 2,2 % za rok. Skokový pokles koncentrace CA125 o více než 50 % byl zaznamenán u pěti pacientů, z nichž u jednoho nastal tento pokles po refrakterní peritonitidě vyvolané *Pseudomonas aeruginosa* s následným vznikem enkapsulující peritoneální sklerózy. Na základě tohoto pozorování byl tedy učiněn závěr, že pokles koncentrace CA125 může predikovat enkapsulující peritoneální sklerózu. Pro zajímavost bude vhodné doplnit, že u dalších čtyř pacientů s poklesem hodnoty CA125 se o enkapsulující peritoneální sklerózu nejednalo. Šlo o refrakterní peritonitidu vyvolanou *Staphylococcus epidermidis*, mnohočetné epizody peritonitidy v průběhu jednoho kalendářního roku (pětkrát), dočasné přerušení PD pro mechanické komplikace a dočasné přerušení PD pro chronickou infekci výstupu peritoneálního katétru. CA125 se jako marker EPS tedy nepotvrdil, navíc bylo zjištěno, že se jeho koncentrace zvyšuje při inflamaci i infekci a že tato hodnota není pouze funkcí masy mezoteliálních buněk peritonea.<sup>9</sup>

Předkládaná studie posouvá studovanou problematiku vpřed. Přímou identifikovala rozdíly v proteomu dialyzátu při přítomnosti a absenci enkapsulující peritoneální sklerózy. K rutinnímu klinickému užítí je ještě dlouhá cesta – všechny potenciální biomarkery musejí být ověřeny s relevantními klinickými výsledky v dostatečně velkých prospektivních kontrolovaných klinických studiích.

## LITERATURA

1. Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:729–737.
2. Brown MC, Simpson K, Kerseens JJ, Mactier RA; Scottish Renal Registry. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1222–1229.
3. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:154–159.
4. Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005;25:19–29.
5. Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003;348:403–413.
6. Bargman JM. Re: Cancer antigen 125 as a biomarker in peritoneal dialysis: mesothelial cell health or death? *Perit Dial Int* 2013;33:718–719.
7. Brown EA, Bargman J, van Biesen W, et al. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis – position paper for ISPD: 2017 update. *Perit Dial Int* 2017;37:362–374.
8. Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, et al. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888–893.
9. Opatrná S, Pöpperlová A, Lysák D, et al. Effects of Icodextrin and Glucose Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Effluent Cell Population and Biocompatibility Markers IL-6 and CA125 in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2016;20:149–157.

# Dlouhodobé použití everolimu u pacientů s tuberózní sklerózou – čtyřleté sledování, otevřené pokračování studie EXIST-2

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al.

*Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: four-year update of the EXIST-2 study. Plos One 2017;12(8):e0180939.*

Tuberózní skleróza (TS) je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením (mozku, ledvin, kůže, plic očí a srdce) vyznačující se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Výskyt se udává až 1 : 6 000. Až u 80 % pacientů se v ledvinách vyvíjejí angiomyolipomy, často oboustranně. Postupně se zvyšuje jejich počet a velikost. Mohou se vyskytovat i sporadicky bez ostatních projevů TS. Zpočátku (asi do věku deseti let) bývají asymptomatické, pokud dosáhnou 3–4 cm, může dojít ke krvácení (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení).

Renální angiomyolipomy vykazují zvýšenou aktivitu proteinkináz mTOR (mammalian target of rapamycin) jako následek mutací v zodpovědných genech (gen *TSC1* a *TSC2*). V roce 2013 byly publikovány pozitivní závěry studie EXIST-2, kdy v průměru po osmiměsíčním podávání 10 mg everolimu došlo u 42 % pacientů (33/79) k více než 50% zmenšení objemu angiomyolipomů.<sup>1</sup>

Této otevřené pokračovací fáze studie EXIST-2 se zúčastnilo 112 pacientů po další čtyři roky. Devětasedmdesát pacientů pokračovalo v užívání everolimu, 33 pacientů původně užívalo placebo. Průměrný věk pacientů činil 32,2 roku, 65 % tvořily ženy. Všichni byli léčeni everolimem v dávce 10 mg denně. U všech pacientů byl CT/MR vyšetřením ledvin potvrzen minimálně jeden angiomyolipom, který v nejdelším rozměru přesahoval 3 cm. U 29,5 % pacientů byl však minimálně jeden angiomyolipom delší než 8 cm. Více než jedna třetina pacientů dříve podstoupila chirurgický výkon – embolizaci nebo parciální resekci ledvin. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) byla 86 (23–178) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Jako primární cílový ukazatel byla definována redukce objemu angiomyolipomů o více než 50 % nebo nad 1 cm v nejdelším rozměru při hodnocení MR, dále nárůst objemu ledvin bez angiomyolipomů o více než 20 % a ovlivnění významných krvácivých epizod. Ze sekundárních cílových

ukazatelů se hodnotilo i zmenšení objemu hamartomů o více než 30 %, procento pacientů, kteří museli podstoupit chirurgické výkony na ledvinách, ale i kožní odpověď (> 50% zlepšení kožních lézí), ovlivnění subependymálních obrovskobuněčných astrocytomů (SEGA) (redukce objemu > 50 %). Minimálně jeden SEGA mělo vstupně 44,6 % pacientů. U 29 pacientů s lymfangioleiomyomatózou plic bylo provedeno funkční vyšetření plic.

Primárního cílového ukazatele s redukcí velikosti angiomyolipomů o více než 50 % bylo dosaženo u 30,4 % pacientů. Redukce o minimálně 30 % bylo dosaženo u 75 % pacientů. Ke zmenšení objemu začalo většinou docházet po třech měsících podávání. U 14,3 % pacientů došlo k progresi renálních angiomyolipomů. Progrese choroby byla u 81 % pacientů spojena s nutnou redukcí nebo s přerušáním léčby před progresí. Renální funkce byly u pacientů během léčby stabilní, pouze u osmi pacientů došlo k významnému poklesu eGFR (všichni již na začátku s chronickým onemocněním ledvin [CKD] 3). Přestože třetina pacientů před léčbou vyžadovala chirurgickou intervenci, při léčbě došlo k urologické intervenci jen u dvou pacientů.

Kožní léze se zlepšily u 70 % pacientů, SEGA se zmenšily u 48 % pacientů a u 42 % pacientů zůstaly stabilní. Zlepšení SEGA nastalo v průměru za 8,3 měsíce, tedy za delší dobu než u renálních projevů.

Everolimus byl podáván pacientům v průměru po dobu 46,9 měsíce. U části pacientů musela být dávka snížena na 5 mg denně, průměrná dávka na den byla 8,7 mg. Šedesát procent pacientů užívalo 10 mg everolimu denně, 8,9 % pacientů přestalo užívat everolimus pro nežádoucí účinky. U 80 % pacientů musela být léčba přechodně přerušena a/nebo redukována, nejčastěji pro infekční komplikace. Déle než 2,8 roku byla léčena většina pacientů (82,1 %), po dobu delší než 4,5 roku užívalo everolimus jen 12,5 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky – stomatitida (42 %), hypercholesterolemie

(30,4 %), akné (25,9 %), nazofaryngitidy (21,4 %) – byly očekávané. Závažné nežádoucí účinky se objevovaly zřídka – nejčastěji epilepsie, pneumonie, laboratorně hypofosfatemie. U téměř poloviny pacientů byly přítomny krvácivé komplikace jako epistaxe a menoragie. Nejzá-

važnější nežádoucí účinky byly pozorovány v prvním roce podávání everolimu.

Výsledky této studie podporují účinnost a bezpečnost dlouhodobého podávání everolimu u pacientů s tuberózní sklerózou.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantní onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačující se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů. Spontánní mutace se vyskytují s vysokou frekvencí a zodpovídají za 70 % případů TS. Tuberózní skleróza je geneticky heterogenní onemocnění, genovým podkladem jsou mutace genu TSC1 v oblasti chromozomu 9q34, druhý gen pro TS (gen TSC2) je lokalizován na 16. chromozomu v blízkosti genu PKD1. Ani u jednoho genu není přítomno místo nejčastějších mutací. Geny TSC1 a TSC2 působí jako tumor-supresorové geny. První dědičná mutace není dostatečná pro tvorbu tumorů, druhá je po oplodnění nutná pro navození tumorózní transformace. Delece postihující jak gen TSC2, tak PKD1 byly prokázány u pacientů s těžkým cystickým postižením ledvin.

K hlavním renálním projevům TS patří angiomyolipomy, cysty (3–5 %) a maligní tumory ledvin (1–3 %). Pokud je přítomna polycystóza ledvin, manifestuje se často již v dětském věku a vede časné k selhání ledvin. Angiomyolipomy jsou hlavními představiteli hamartomů u TS, obvykle jsou mnohočetné a bilaterální. Nacházejí se až u 80 % pacientů v rané dospělosti. Klinicky se mohou projevit především krvácením (makroskopická hematurie, krvácení do nádoru či retroperitoneální krvácení) a příznaky podmíněnými tlakem nádoru (bolestivost v bederní krajině či v břišní oblasti, arteriální hypertenze, renální insuficience). Dále postupně nahrazují funkční tkáň ledvin a dochází k rozvoji renální insuficience. V dětství jsou pacienti nejčastěji sledováni neurologem, protože dominující obtíží bývá epilepsie často už od kojeneckého věku. Do péče dětských nefrologů se pacienti dostávají nejdříve v adolescenci nebo často přecházejí od neurologů do péče nefrologů až v časně dospělosti. Kontrola progresu velikosti angiomyolipomů by měla být prováděna pomocí magnetické rezonance jednou ročně.

Podávání everolimu pacientům s tuberózní sklerózou (i s mnohočetnými angiomyolipomy bez dalšího orgánového postižení) po dobu přibližně čtyř let vedlo k dalšímu zmenšení

objemu angiomyolipomů. K největší redukci objemu došlo během prvních tří měsíců podávání, ale i dále pokračovala trvalá, pomalá redukce objemu angiomyolipomů. U 97 % pacientů došlo k určité redukci objemu angiomyolipomů v některé fázi léčby.

Nejdůležitější je fakt, že žádný z pacientů užívajících everolimus neměl krvácení z angiomyolipomů během studie, přestože jedna třetina pacientů podstoupila před vstupem do studie intervence na ledvinách. Inhibice mTOR zabraňuje pravděpodobně vaskulární remodelaci a tvorbě aneurysmat. Renální funkce pacientů užívajících everolimus zůstaly po celou dobu stabilní. Pouze u jednoho pacienta bylo nutné provést embolizaci během studie a u jednoho pacienta po studii nefrektomii.

Podávání everolimu bylo dále spojeno se zmenšením objemu SEGA a se zlepšením kožních lézí. U pacientů s plicním postižením (43 pacientů) došlo ke zpomalení poklesu plicních parametrů (pokles usilovné sekundové vitální kapacity [FEV<sub>1</sub>] o 10 % za jeden rok u pacientů, kteří neužívali everolimus, versus o 5,9 % u pacientů léčených everolimem). Při provedení post hoc analýzy studie EXIST-1 u dětských pacientů se SEGA a s angiomyolipomy ledvin (33 pacientů) došlo k významnému zmenšení angiomyolipomů u více než 75 % dětí s výskytem nežádoucích účinků maximálně stupně 2.<sup>2</sup>

Podávání everolimu bylo spojeno i s výskytem těžkých infekčních komplikací a s častějšími epileptickými záchvaty především v prvním roce podávání léčby. Při podávání everolimu je nutné monitorovat koncentraci antiepileptik a dle výsledku provést úpravu jejich dávkování. Během prodloužení studie výskyt nežádoucích účinků klesal. Naopak při dlouhodobém podávání everolimu je kontrola epilepsie zlepšena.<sup>3</sup>

Ze studie tedy vyplývá, že čtyřleté podávání everolimu pacientům s TS zabraňuje zvětšování angiomyolipomů ledvin nebo tento proces zpomaluje, zabraňuje poklesu renální funkce, snižuje nutnost invazivních výkonů a je relativně bezpečné.

## LITERATURA

1. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817–824.
2. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis

being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Neurol* 2018;33:101–109.

3. Krueger DA, Wilfong AA, Mays M, et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016;87:2408–2415.



# Avacopan, inhibitor receptoru pro složku C5a komplementu, může nahradit kortikosteroidy v indukční léčbě pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou

Jayne RW, Bruchfeld AN, Harper L, et al.

*Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28:2756–2767.*

ANCA-asociovaná vaskulitida (AAV) je stále potenciálně život ohrožující onemocnění, které vyžaduje léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů a cyklofosfamidem nebo rituximabem. Pacienti s tímto onemocněním mají v prvním roce léčby ve srovnání se zdravými osobami stejného věku devětkrát vyšší mortalitu, zejména v důsledku infekcí, aktivity vaskulitidy a postižení ledvin.<sup>1</sup> Současná léčba přispívá ke zvýšené mortalitě z více než 50 %. U 15–38 % pacientů s nově diagnostikovanou AAV dojde během pěti let k rozvoji terminálního selhání ledvin. Léčba kortikosteroidy (glukokortikoidy) je spojena se zvýšeným rizikem infekce<sup>2</sup> a s progresivním orgánovým poškozením.<sup>3</sup>

Složka C5a komplementu a jeho receptor hrají významnou roli v patogenezi AAV. Anafylatoxin C5a je uvolňován z neutrofilů stimulovaných prozánětlivými cytokiny, např. tumor nekrotizujícím faktorem  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Interakce C5a s receptorem pro C5a na myeloidních buňkách je u myši nezbytná pro vývoj anti-MPO pozitivní nekrotizující glomerulonefritidy se srpkou. C5a poté působí prostřednictvím receptoru pro C5a jako chemoatraktant neutrofilů a také aktivuje neutrofil, např. snižuje jejich deformabilitu, čímž snižuje jejich průnik do tkání, na druhé straně ale také aktivuje endotelové buňky, jejich retrakce zvyšuje cévní permeabilitu.<sup>4,5</sup> Neutrofilové stimulované ANCA uvolňují faktory stimulující alternativní cestu aktivace komplementu, které cestou receptoru pro C5a dále stimulují uvolňování dalších cytokinů z neutrofilů.<sup>5</sup>

Cílem randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo snížit přidáním inhibitoru receptoru pro C5a avacopanu v indukční fázi léčby AAV dávku kortikosteroidů nebo kortikosteroidy zcela nahradit, aniž by byla ovlivněna účinnost imunosupresivní léčby. Vzhledem k absenci dat týkajících se bezpečnosti náhrady kortikosteroidů avacopanem byla původním primárním cílovým ukazatelem studie bezpečnost léčby avacopanem.

Studie byla proto realizována ve třech postupných krocích. V první fázi bylo testováno, zda může být u pacientů léčených avacopanem dávka kortikosteroidů snížena. Ve druhé fázi pak bylo testováno, zda mohou být kortikosteroidy avacopanem zcela nahrazeny. Ve třetí fázi byl zvýšen počet zařazených pacientů a byl přidán cílový ukazatel týkající se účinnosti. Dvanáct týdnů léčby avacopanem bylo následováno dvanácti týdny bez léčby.

Zařazení pacienti byli rozděleni podle toho, zda měli nově diagnostikované nebo relabující onemocnění, podle typu ANCA (anti-PR3 a anti-MPO) a podle toho, zda byli léčeni cyklofosfamidem nebo rituximabem. Do první fáze bylo zařazeno 12 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 k léčbě avacopanem 30 mg dvakrát denně spolu s 20 mg prednisonu nebo k léčbě placebem a 60 mg prednisonu denně. Ve druhé fázi bylo 14 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 k léčbě 30 mg avacopanu dvakrát denně bez prednisonu nebo k podávání placeba a prednisonu 60 mg denně. Všichni pacienti v první a druhé fázi byli současně léčeni pulsním cyklofosfamidem v dávce 15 mg/kg v týdnech 0, 2, 4, 8 a 12 (s úpravou dávky podle věku, odhadované glomerulární filtrace a počtu bílých krvinek) s následnou léčbou perorálním azathioprinem (vstupní dávka 2 mg/kg). Ve třetí fázi byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě 30 mg avacopanu dvakrát denně a 20 mg prednisonu, 30 mg avacopanu dvakrát denně a k podávání placeba nebo placeba a 60 mg prednisonu. Ve třetí fázi byli pacienti také léčeni současně cyklofosfamidem (stejně jako v první a druhé fázi) nebo rituximabem v dávce čtyřikrát 375 mg/m<sup>2</sup> v týdenních intervalech.

Výsledkem této poměrně komplikované randomizace tedy byly tři léčebné větve: kontrolní větev pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky kortikosteroidů (vstupně 60 mg denně) a neužívali avacopan; větev se sníženými



dávkami kortikosteroidů (vstupně 20 mg denně se současným podáváním avacopanem) a větev, ve které byl podáván jen avacopan.

Primárním cílovým ukazatelem byl podíl pacientů, kteří dosáhli ve 12. týdnu léčebné odpovědi (pokles Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] o alespoň 50 % proti vstupní hodnotě bez zhoršení v kterémkoliv ze systémů). Pacienti, u kterých bylo nutno zvýšit dávky kortikosteroidů, byli pokládáni za non-respondéry. Sekundárními cílovými ukazateli byly: podíl pacientů s renální odpovědí (zlepšení odhadované glomerulární filtrace vypočtené dle rovnice MDRD [Modification of Diet in Renal Disease], hematurie a proteinurie ve 12. týdnu léčby), podíl pacientů, u nichž došlo k remisi onemocnění (BVAS = 0) a ke změně BVAS, odhadované glomerulární filtrace, albuminurie (poměru albumin/kreatinin), erytrocyturie, poměru MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1)/kreatinin v moči, VDI (vasculitis damage index), SF-36 a dalších ukazatelů kvality života ve srovnání se vstupními parametry.

Ve všech třech větvích bylo podobné zastoupení pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a pacientů, kteří byli anti-PR3 a anti-MPO pozitivní. U tří čtvrtin pacientů šlo o nově diagnostikované onemocnění. Téměř všichni pacienti měli postižení ledvin s průměrnou odhadovanou glomerulární filtrací přibližně 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti léčení avacopanem měli ale ve srovnání s placebem signifikantně méně často zvýšené vstupní koncentrace kreatininu v séru.

Léčebná odpověď byla doložena u 86 % pacientů léčených avacopanem a redukovanou dávkou kortikosteroidů, u 81 % pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů a u 70 % pacientů užívajících vysokou dávku kortikosteroidů (v kontrolní skupině). Obě skupiny léčené avacopanem dosáhly ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů non-inferiority. Odpověď na avacopan byla konzistentní a nelišila se mezi podskupinami pacientů a hodnocení individuálních dat ukázalo statisticky lepší odpověď v obou skupinách léčených avacopanem ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávku kortikosteroidů ve 4. týdnu léčby ( $p = 0,04$ ) a ve 12. týdnu léčby ( $p = 0,09$ ). Remise (BVAS = 0) již ve 4. týdnu perzistující do 12. týdne se vyskytla u 21 % pacientů léčených avacopanem, ale jen u 5 % pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů ( $p = 0,10$  pro všechny pacienty

léčené avacopanem ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávkou kortikosteroidů a  $p = 0,04$  pro pacienty léčené avacopanem bez kortikosteroidů ve srovnání s pacienty užívajícími vysokou dávkou kortikosteroidů).

Průměrný procentuální pokles BVAS ve 4. týdnu u pacientů léčených avacopanem byl podobný jako pokles BVAS u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů ve 12. týdnu. Vzestup VDI mezi začátkem léčby a 12. týdnem byl u pacientů léčených avacopanem 0,3, resp. 0,2, u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů 0,7 (rozdíl nebyl statisticky významný).

Albuminurie se významně snížila časně v obou skupinách léčených avacopanem a ve 4. týdnu bylo zlepšení statisticky významně výraznější v obou skupinách léčených avacopanem ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů, ve 12. týdnu byl rozdíl významný jen mezi pacienty léčenými avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů a pacienty užívajícími vysokou dávku kortikosteroidů. Odhadovaná glomerulární filtrace a hematurie se mírně zlepšily ve všech třech skupinách. Poměr MCP-1/kreatinin v moči klesl ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů výrazněji u pacientů léčených avacopanem, a to jak ve 4. týdnu, tak ve 12. týdnu.<sup>6</sup>

Pacienti léčení avacopanem měli také lepší kvalitu života než pacienti užívající vysokou dávku kortikosteroidů.

Incidence nežádoucích účinků stupně 3 a vyšších byla ve všech skupinách srovnatelná. Žádný pacient ve studii nezemřel, závažné nežádoucí účinky se objevily u 17 % pacientů v kontrolní skupině a u 25 % pacientů ve skupinách léčených avacopanem. Statisticky významné rozdíly nebyly zaznamenány ani v (malém) počtu relapsů, ani ve výskytu závažných infekcí, sepse se u žádného pacienta ve studii nevyskytla. Pacienti léčení avacopanem měli nižší výskyt nežádoucích účinků potenciálně souvisejících s léčbou kortikosteroidy (34 % u pacientů léčených avacopanem, 65 % u pacientů užívajících vysokou dávku kortikosteroidů;  $p = 0,02$ ). Rozdíl souvisel zejména s nižší incidencí psychiatrických poruch a nově vzniklého diabetu. Ve skupině pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů (ale nikoliv ve skupině pacientů léčených avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů) byla ve 12. týdnu častější lymfopenie 2. a 3. stupně než u pacientů léčených vysokou dávkou kortikosteroidů.

## KOMENTÁŘ

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

*Vysoké dávky kortikosteroidů jsou pokládány přes jejich dobře dokumentovanou toxicitu více než 50 let za nezbytnou součást indukční léčby AAV. Komentovaná studie ukázala, že inhibice receptoru pro C5a avacopanem může představovat účinnou a bezpečnou alternativu k podávání kortikosteroidů. Avacopan může mít dokonce proti podávání vysokých dávek kortikoste-*

*roidů z hlediska účinnosti některé další výhody. Léčebná odpověď byla u pacientů léčených avacopanem rychlejší a také došlo k rychlému poklesu albuminurie, která je i u pacientů s AAV negativním prognostickým faktorem.<sup>7</sup> Avacopan by tak v delším časovém horizontu mohl přispět k lepšímu zachování renální funkce. Perzistence poklesu albuminurie 12 týdnů*

po vysazení avacopanu ukazuje, že po vysazení avacopanu nedochází k okamžitému vzestupu proteinurie. Negativním prognostickým faktorem je u AAV i exkrece MCP-1 močí. Vstupní hodnoty poměru MCP-1/kreatinin v moči byly u pacientů s AAV v této studii třikrát až pětikrát vyšší, než je horní limit normy u zdravých osob, a rychlý pokles tohoto parametru u pacientů léčených avacopanem (rychlejší a výraznější než u pacientů léčených kortikosteroidy) může svědčit pro rychlejší ústup zánětu glomerulů i tubulů.

Ve všech třech skupinách pacientů došlo po 12 týdnech ke srovnatelnému zlepšení odhadované glomerulární filtrace a hematurie. Ke zlepšení renální funkce u pacientů léčených avacopanem tedy nebylo nutno podávat vysoké dávky kortikosteroidů. Pacienti s AAV mají často celkové symptomy, jako jsou únava, zvýšená teplota, bolesti hlavy, artralgie a myalgie, které negativně ovlivňují kvalitu života. Léčba avacopanem s nižší dávkou kortikosteroidů nebo bez kortikosteroidů zlepšila kvalitu života pacientů, což by mělo být spojeno i s kratší nebo méně častou pracovní neschopností a s méně častými návštěvami lékařů, a mělo by to tedy vést ke snížení nákladů na péči o tyto pacienty. Avacopan byl v této studii dobře tolerován a jeho užívání bylo spojeno s nižším výskytem nežádoucích účinků souvisejících s podáváním kortikosteroidů, jako jsou nově vzniklý diabetes, psychiatrické poruchy, přírůstek hmotnosti, zlomeniny a katarakty u pacientů léčených avacopanem ve srovnání s pacienty léčenými vysokou dávkou kortikosteroidů. Častější výskyt lymfopenie u pacientů léčených avacopanem bez kortikosteroidů může souviset s lymfopenizujícím účinkem cyklofosfamidů, který je u pacientů léčených kortikosteroidy maskován vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou počet cirkulujících lymfocytů zvyšovat.

Hlavním omezením komentované studie je malý počet pacientů a krátké trvání studie (které bylo dáno omezeními toxikologickými daty, jež byla v době zahájení studie k dispozici).

Nedostatek bezpečnostních dat byl také důvodem pro postupné zařazování pacientů do větve s avacopanem a nízkou dávkou kortikosteroidů a s avacopanem bez kortikosteroidů. Je také třeba zdůraznit, že ve studii byl jen malý počet pacientů léčených rituximabem (rituximab nebyl v době zahájení studie pro AAV registrován). Vzhledem ke krátkému trvání studie byla primárním cílovým ukazatelem odpověď BVAS, a nikoliv remise onemocnění, jak tomu běžně bylo v předchozích studiích u AAV. Podobný primární cílový ukazatel byl ale již v minulosti použit ve studii s deoxyspergualinem.<sup>8</sup> Vysazování kortikosteroidů bylo v této studii poměrně rychlé, ale konzistentní, např. studie RITUXVAS<sup>9</sup>, a odpovídalo současným doporučením EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), podle kterých má být dávka prednisonu snížena do konce třetího měsíce léčby na 7,5–10 mg denně.<sup>10</sup> Vzhledem k nedostatečným zkušenostem s avacopanem nebyli do této studie zařazováni pacienti s AAV a těžkým orgánovým poškozením, není tedy jisté, zda je léčba avacopanem účinná i u těchto pacientů.

Výsledky studie CLEAR jsou tedy velmi nadějně a ukazují, že by avacopan mohl být schopen nahradit v indukční fázi léčby AAV vysoké dávky kortikosteroidů. Nejasné zůstává, jak identifikovat mezi pacienty s AAV ty, u nichž je komplement nejvíce aktivován, tedy ty, kteří by mohli mít největší užitek z léčby avacopanem. Není také jasné, zda je avacopan účinný i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí a zda může být použit jako součást udržovací léčby. Problémem jistě také může být nákladová efektivita tohoto nového léčebného postupu.

Na základě příznivých výsledků studie CLEAR byla v letošním roce zahájena s avacopanem studie fáze 3 ADVOCATE, která randomizuje pacienty s AAV a odhadovanou glomerulární filtrací  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Primárním cílovým ukazatelem je v této studii trvalá remise.

#### LITERATURA

1. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–1043.
2. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:240–247.
3. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:471–481.
4. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
5. Kettritz R. Vasculitis: a CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:448–450.
6. Tam FW, Sanders JS, George A, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2761–2768.
7. Stangou M, Asimak A, Bamichas G, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA(+) vasculitis: A single-center experience. *J Nephrol* 2005;18:35–44.
8. Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1125–1130.
9. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
10. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.

# Výsledky podávání hydrogenuhličitanu sodného a acetylcysteinu po angiografii

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al.

*Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine.*  
*N Engl J Med* 2017 Nov 12. doi: 10.1056/NEJMoa1710933

Mezinárodní studie Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography (PRESERVE) byla randomizovaná dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem a komparátorem. Sponzorovaly ji instituce U.S. Department of Veteran Affairs Cooperative Studies Program a George Institute for Global Health. Financována byla Veterans Affairs Office of Research and Development a National Health and Medical Research Council of Australia. Studie probíhala v celkem 53 centrech ve Spojených státech amerických (35), Austrálii (13), Malajsii (3) a na Novém Zélandu (2).

Studijní populaci tvořili pacienti, jejichž odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) odpovídala chronickému onemocnění ledvin (CKD) stadia 3b nebo 4. Diabetici byli zařazeni už od stadia CKD 3a. Odhad byl proveden na základě sérové koncentrace kreatininu stanovené v rozmezí 30 dnů před plánovaným datem angiografie, a to pomocí vzorce Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Vyloučení byli pacienti podstupující urgentní angiografii nebo pacienti s nestabilní hodnotou kreatininu (změna o 25 % a více v rozmezí tří dnů před angiografií). Průměrný věk pacientů ( $\pm$  směrodatná odchylka [SD]) byl  $69,8 \pm 8,2$  roku. Muži představovali 93,6 % a 80,9 % účastníků studie mělo diabetes mellitus. Medián glomerulární filtrace byl  $50,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $= 0,84 \text{ ml/s}$ ).

Podávanými léčivými byly buď 1,26 % hydrogenuhličitan sodný (150 mmol/l), nebo 0,9 % chlorid sodný (154 mmol/l) a perorální acetylcystein, nebo placebo. Studie měla faktoriální uspořádání  $2 \times 2$ , tj. pacienti byli rozděleni do čtyř skupin a užívali hydrogenuhličitan sodný a acetylcystein, hydrogenuhličitan sodný a placebo, fyziologický roztok a acetylcystein nebo fyziologický roztok a placebo.

Protokol podávání byl následující: Před angiografií byla pacientům podána infuze 1–3 ml/kg tělesné hmotnosti/h po dobu 1–12 hodin do celkové dávky 3–12 ml/kg, během angiografie 1–1,5 ml/kg/h, po angiografii 1–3 ml/kg/h po dobu 2–12 hodin do celkové dávky 6–12 ml/kg. Acetylcystein nebo odpovídající placebo byly podány v dávce 1 200 mg přibližně jednu hodinu před angiografií,

1 200 mg jednu hodinu po angiografii a dále čtyři dny dvakrát denně do celkových deseti dávek.

Primární cílový ukazatel byl složený a zahrnoval úmrtí, nutnost dialýzy nebo vzestup koncentrace kreatininu o 50 % a více 90–104 dnů po angiografii. Sekundární cílové ukazatele představovaly akutní poškození ledvin definované jako zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 25 %, nebo alespoň o 44 mmol/l 3–5 dnů po angiografii, úmrtí během 90 dnů; jakákoliv dialýza během 90 dnů; perzistující poškození ledvin 90–104 dnů po angiografii; hospitalizace s akutním koronárním syndromem, se srdečním selháním nebo s cévní mozkovou příhodou během 90 dnů a hospitalizace z jakéhokoliv důvodu.

Podle plánu mělo být zařazeno 7 680 pacientů, aby studie mohla zjistit pokles primárního cílového ukazatele z 8,7 % na 6,5 % pro každou studovanou intervenci s 90% silou při 3% ztrátě ze sledování a nulové interakci mezi studovanými intervencemi. Nábor pacientů do studie probíhal od února 2013 do konce března 2017. Poté plánovaná průběžná analýza ukázala, že mezi intervencemi není rozdíl a nedá se předpokládat ani v případě, že by nadále složky primárního cílového ukazatele nastávaly jenom u kontrolních skupin. Celkem tedy bylo zařazeno 5 177 pacientů. Z nich 144 nakonec nepodstoupilo angiografii a nedostalo studijní medikaci a 40 odvolalo souhlas. Primární analýza tedy zahrnovala 4 993 pacientů, kteří dostali všichni studijní medikaci, ale 56 z nich nakonec nepodstoupilo angiografii.

Protože nebyla zjištěna interakce mezi studijními léky, byly analyzovány rozdíly jenom mezi hydrogenuhličitanem sodným a placebem a acetylcysteinem a placebem. Primární cílový ukazatel byl pozorován u 110 z 2 511 pacientů (4,4 %) ve skupině s hydrogenuhličitanem sodným a u 116 z 2 482 pacientů (4,7 %) ve skupině s chloridem sodným (poměr šancí 0,93; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,72–1,22;  $p = 0,62$ ) a u 114 z 2 495 pacientů (4,6 %) ve skupině s acetylcysteinem, zatímco v placebové skupině byl zaznamenán u 112 z 2 498 pacientů (4,5 %) (poměr šancí 1,02; 95% CI 0,78–1,33;  $p = 0,88$ ).



Mezi skupinami nebyl pozorován významný rozdíl v četnosti sekundárních cílových ukazatelů. Akutní kontrastová nefropatie se vyskytla u 239 pacientů (9,5 %) ve skupině s hydrogenuhličitanem sodným a u 206 (8,3 %) ve skupině s fyziologickým roztokem (poměr šancí 1,16; 95% CI 0,96–1,41;  $p = 0,13$ ), dále u 228 pacientů (9,1 %) v acetylcysteinové skupině a u 217 (8,7 %) v placebové skupině (poměr šancí 1,06; 95% CI 0,87–1,28;  $p = 0,58$ ).

## KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie je velmi přínosná z více hledisek. Byla pečlivě navržena tak, aby měla dostatečnou statistickou sílu. Protože bylo již v průběhu náboru pacientů do studie jasné, že neprokáže stanovený cíl, je výsledný počet zařazených nižší než plánovaný, ale přesto je hodnocených pacientů více než v kterékoliv předchozí studii. Velmi významný je fakt, že všichni pacienti měli renální insuficienci, a hrozilo jim tedy vysoké riziko. Navíc se studie zabývala nejen akutním poškozením ledvin, ale i dlouhodobým poklesem renální funkce, nutností dialýzy, mortalitou a morbiditou. Dále zkoumala obě intervence, které jsou často používány k prevenci kontrastové nefropatie, a to podávání hydrogenuhličitanu sodného a acetylcysteinu. Toto klinické sledování tedy pravděpodobně uzavírá kapitolu nekonzistentních výsledků předchozích studií.<sup>1–7</sup>

Přes pečlivé naplánování má studie i větší počet nedostatků. Základní shrnují už autoři v diskusi:

1. Výsledky mohou být překryty nežádoucími důsledky následných intervenčních výkonů. Z hlediska výsledků studie je to nepodstatné, protože se v tomto ohledu skupiny pravděpodobně neliší, ale bylo by jistě vhodné zhodnotit skupinu bez následných intervencí proti skupině pacientů podstupujících nějaké další výkony.

2. K posouzení akutního poškození byla použita pouze jedna hodnota kreatininu naměřená třetí až pátý den po angiografii, což mohlo vést k tomu, že někteří pacienti s akutním poškozením unikli pozornosti. Vzhledem k tomu, že mezi skupinami se výsledky nelišily, na výsledky studie tato skutečnost vliv nemá.

3. Převážnou většinu pacientů tvořili muži. Vyplývá to ze skladby pacientů centra pro veterány. Jde však o největší nedostatek této studie, protože extrapolaci na populaci žen je nutno provádět opatrně. I kdyby studie ženy zařazovala, z mého pohledu by nastalo několik pravděpodobných komplikací. Bylo by obtížné dosáhnout toho, aby tato populace byla srovnatelného věku, protože komplikace aterosklerózy nastávají u žen později. Průměrná hmotnost pacientů ve studii byla kolem 98 kg, což je hodnota, která by u žen také byla pravděpodobně nižší. Hydrogenuhličitan sodný a fyziologický roztok se dávaly podle tělesné hmotnosti, zatímco acetylcystein ne, což by opět mohlo vést k různým výsledkům.

4. Podávání hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného nemělo jednotný protokol, pacienti tedy nedostali stejnou

Celkem 61 pacientů (1,2 %) potřebovalo během prvních 90 dnů dialýzu a 1,1 % pacientů mělo po 90 dnech perzistující zhoršení renální funkce, opět shodně ve všech skupinách. Za prvních 90 dnů došlo ke 128 úmrtím (2,6 %).

Závěr autorů zní, že hydrogenuhličitan sodný ani acetylcystein nejsou přínosné v prevenci vzniku nežádoucích příhod po angiografii.

dávku. Mezi skupinami se však dávky nelišily, a výsledek tedy pravděpodobně nebyl ovlivněn.

5. Pacientům byla podána relativně malá dávka kontrastní látky, kolem 85 ml. Studie používala pouze izoosmolární nebo nízkosmolární kontrastní látky. To vše mohlo snížit riziko komplikací, a tím i účinky intervence. Poměrně velké části pacientů (celkem 1 403) však bylo aplikováno více než 125 ml kontrastu. Při srovnání s pacienty s nižší dávkou byly výsledky shodné.

6. Byla vybrána pouze jedna indikace podání kontrastu, a to angiografie. Podle mínění autorů však není důvod se domnívat, že by důsledky podání kontrastní látky ve srovnatelném množství měly být jiné při jiných procedurách.

K tomuto celkem pečlivému rozboru bych dodala několik dalších poznámek. Vzhledem k věku a přítomnosti renální insuficience pravděpodobně nebude velký rozdíl mezi muži a ženami ve výsledku studie. Zásadní je však velký podíl diabetiků. Podle dříve zveřejněného návrhu studie<sup>8</sup> byla před výkonem přerušována pouze léčba nesteroidními antirevmatiky s výjimkou podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika se ponechávaly v medikaci. S metforminem se zacházelo podle dosavadních zvyklostí jednotlivých center. Interakce s léky a přítomnost diabetu může výsledky významně měnit. Samozřejmě nelze statisticky srovnávat skupiny podle různých léků, protože by byly velmi malé a vysazení dostatečně dlouhou dobu před výkonem by pravděpodobně pacienty buď ohrozilo komplikacemi, nebo by vedlo k odmítnutí souhlasu. Domnívám se však, že měla být snaha alespoň zařadit stejný počet pacientů s diabetem a bez diabetu. To by však zřejmě vyžadovalo změnit uspořádání studie tak, aby i pacienti bez diabetu byli zařazováni již s glomerulární filtrací odpovídající CKD stadia 3a. Hodnocení 949 pacientů bez diabetu v komentované práci neprokázalo ani trend k odlišným výsledkům.

Ve studii není ani popsáno, kolik pacientů absolvovalo nějakou následnou intervenci, zda případná dialýza byla nutná po angiografii, nebo až dalším provedeném výkonu, například po rekonstrukční operaci apod. Stejně tak není jasné, u kolika pacientů byla v průběhu studie aplikována další dávka kontrastní látky a v jakém množství. Není však vyloučeno, že

ze studie budou později publikovány podrobnější analýzy, které tato témata objasní.

Jednoznačně lze tedy ze studie dovodit, že u mužů s diabetem a renální insuficiencí podání hydrogenuhličitanu sodného nebo acetylcysteinu nezabrání poškození kontrastní látkou, a to ať jde o akutní kontrastovou nefropatii, nebo o morbiditu

a mortalitu během tří měsíců. Práce neposkytuje dostatečnou sílu ke statisticky podloženým závěrům, jež by se týkaly žen srovnatelného věku i přidružených onemocnění a pacientů bez diabetu. Zároveň ale nepřináší žádné informace o tom, že by se u nich výsledky lišily, a další studie v tomto směru tedy nelze očekávat.

### LITERATURA

1. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2015;46:90–103.
2. Zhang B, Liang L, Chen W, et al. The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006989.
3. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:406–416.
4. Xu R, Tao A, Bai Y, et al. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9). pii: e003968.
5. Kang X, Hu DY, Li CB, et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2015;37:297–303.
6. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S, Arora RR. Role of N-Acetylcysteine to Prevent Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-analysis. *Am J Ther* 2016;23:e172–e183.
7. Zhao SJ, Zhong ZS, Qi GX, Tian W. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;221:251–259.
8. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1618–1631.



# Složení těla je asociováno s klinickým osudem pacientů s nedialyzačním chronickým onemocněním ledvin

Lin TY, Peng CH, Hung SC, Tarng DC

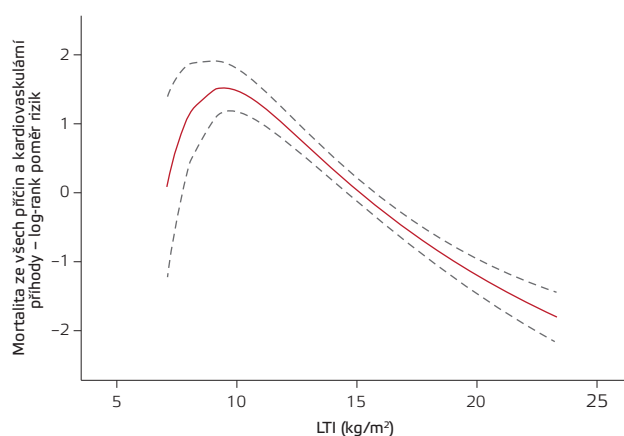
*Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. Kidney Int 2017 Nov 1. pii: S0085-2538(17)30663-4. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.025.*

Již před řadou let<sup>1</sup> byl mezi indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) a mortalitou chronicky dialyzovaných pacientů popsán inverzní vztah, který je někdy nazýván *paradoxem obezity*. Nicméně stále není jasné, zda je to zvýšená svalová hmotnost, nebo naopak objem tělesného tuku, který přináší výhodu přežití. BMI sice silně koreluje s procentem tělesného tuku, ale neodlišuje tuky od netukové hmoty (lean tissue mass). Navíc u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) je vyšší pravděpodobnost, že dojde k retenci tekutin, kterou BMI nedokáže odlišit od prostého zvýšení tělesné hmotnosti na podkladě nárůstu tukové tkáně.<sup>2</sup> V důsledku toho neustále sílí snaha o vyvinutí přístroje, který by sofistikovanější metodou odhadl tělesné složení, resp. jeho jednotlivé složky. Významný posun přineslo používání monitoru tělesného složení (body composition monitor, BCM, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo).

Metoda BCM je založena na novém využití multifrekvenční bioimpedanční spektroskopie a dnes se běžně používá k posuzování stavu tekutin u pacientů s CKD léčených chronickou dialýzou.<sup>3</sup> Přesnost měření tělesného složení pomocí BCM byla ověřena ve srovnání s referenčními standardy pro měření tělesného složení. Metoda BCM je založena na jedinečném tříkompartmenovém modelu, který umožňuje jednak změření podílu tělesného tuku versus netukové hmoty, jednak současně umožňuje rozpoznat i patologickou retenci tekutiny (hyperhydrataci), důležitý prediktor přežití pacientů léčených chronickou hemodialýzou.<sup>4</sup> Nicméně u ještě nedialyzovaných pacientů s vyššími stadii CKD existují jen omezené údaje týkající se vztahu tělesného tuku nebo netukové hmoty a klinického osudu pacienta. Navíc výše zmíněný paradox obezity je dobře dokumentovaný pro krátkodobou úmrtnost, ale není jasné, zda tato „ochrana nadváhou“ přetrvává dlouhodobě.

Autoři sdělení se rozhodli prozkoumat souvislost mezi tělesným tukem a netukovou hmotou, parametry změřený-

mi pomocí BCM a složenými výslednými parametry definovanými jako úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulární (KV) příhody. V prospektivní kohortě sledovali celkem 326 pacientů (224 mužů a 102 žen, průměrný věk  $65,8 \pm 13,3$  roku), s CKD stadia 3–5, kteří doposud nebyli léčeni dialýzou. Medián odhadované glomerulární filtrace (eGFR) činil  $27,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , kdy 44,8 % pacientů mělo CKD stadia 3 ( $n = 146$ ), 32,8 % CKD stadia 4 ( $n = 107$ ) a 22,4 % CKD stadia 5 ( $n = 73$ ). Pokud jde o přidružená onemocnění, 85,3 % pacientů mělo hypertenzi ( $n = 278$ ), 45,4 % diabetes mellitus ( $n = 148$ ), 23,6 % kardiovaskulární onemocnění (KVO) ( $n = 77$ ) a 12,3 % ischemickou chorobu dolních končetin ( $n = 40$ ). Následně byl vypočítán BMI a provedeno vyšetření BCM, které určilo podíl tukové a netukové hmoty. Pacienti pak byli rozděleni do skupin s vysokým (hodnota nad mediánem) nebo nízkým (hodnoty pod mediánem) indexem BMI, vysokým nebo nízkým indexem netukové tkáně (lean tissue index, LTI) a s vysokým nebo nízkým indexem tukové tkáně (fat tissue index, FTI). Současně byly všem pacientům vyšetřeny některé laboratorní parametry (koncentrace albuminu v séru), zánětlivé markery včetně interleukinu 6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) a provedeno vyšetření rychlosti pulsové vlny na předloktí (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV). Pro pacienty s nižším LTI bylo pravděpodobnější, že budou starší, ženského pohlaví, s vyšší prevalencí KVO. Současně měli významně nižší hodnoty BMI, eGFR a koncentrace albuminu v séru, ale významně vyšší hodnoty FTI, baPWV, IL-6 i TNF $\alpha$ . Pokud jde o BMI, jeho hodnota silně pozitivně korelovala s hodnotou FTI, slabě pak s hodnotou LTI a nepřímá úměra byla zjištěna mezi LTI a FTI. Dále BMI pozitivně koreloval se systolickým krevním tlakem (STK), triglyceridy, eGFR a negativně koreloval s věkem. Hodnota FTI pozitivně korelovala s STK, triglyceridy a s IL-6. Hodnota LTI pozitivně korelovala s eGFR, ale byla negativně asociována s věkem, močovým poměrem proteinu a kreatininu (protein-creatinine ratio, PCR) a s IL-6.



**OBR. 1** Index netukové tkáně (LTI) a riziko dosažení složených výsledných parametrů (mortality ze všech příčin a kardiovaskulárních příhod).

Adjustováno na věk, pohlaví, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění, systolický krevní tlak, eGFR, poměr proteinu a kreatininu, IL-6.

Během následného sledování (medián 4,6 roku) bylo zaznamenáno celkem 40 úmrtí a 68 kardiovaskulárních příhod. Při modelování pomocí Coxova modelu propor-

cionálních rizik se zjistilo, že vysoký FTI, ale nikoli vysoký BMI či vysoký LTI byl svázán s nižším rizikem dosažení složených výsledných parametrů ať společně, či samostatně. Pokud byli pacienti dále rozvrstveni do čtyř odlišných skupin podle tělesného složení výše definovaného podle LTI a FTI, tak pouze skupina s vysokým LTI a vysokým FTI měla významně nižší riziko dosažení složených výsledných parametrů (hazard ratio 0,36, 95% interval spolehlivosti 0,14–0,87, reference: skupina s nízkým LTI a FTI). Dále vztah mezi LTI a složenými výslednými parametry byl popsán jako reverzní, s křivkou ve tvaru písmene U, přičemž hodnota 9 kg/m² představovala nejvyšší hodnotu rizika a hodnoty větší než 15 kg/m² byly spojeny s ochranným účinkem (viz obr. 1).

Autoři studie dospěli k závěru, že v populaci pacientů se středně pokročilým či pokročilým CKD dosud neřešeným dialýzou poskytoval LTI lepší odhad KV rizika než samotný BMI. Dále i současně přítomná vyšší hodnota LTI a vyšší hodnota FTI (ve srovnání se současně nízkou hodnotou LTI a FTI) se jevila jako spojená s nižší mortalitou a nižším výskytem KV příhod těchto pacientů. Pro zlepšení prognózy pacientů s CKD je ovšem třeba určit, jaké je optimální tělesné složení.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Epidemiologické studie jednoznačně prokázaly inverzní vztah mezi obezitou a výslednými parametry (úmrtí a KV příhody) ve velkých amerických, evropských i asijských kohortách dialyzovaných pacientů.<sup>1</sup> Nicméně obezita byla v těchto studiích primárně diagnostikována pomocí hodnoty BMI, což může představovat zavádějící údaj, protože BMI neodráží tělesné složení, tj. zejména podíl tukové tkáně na celkové hmotnosti. V principu jde především o zhodnocení podílu tzv. viscerálního tuku, který je považován za prognosticky nepříznivý parametr, na rozdíl od tzv. abdominálního tuku lokalizovaného v podkoží. Nepřímo tuto hodnotu viscerálního tuku reprezentuje podíl tukové tkáně (FTI) a netukové tkáně (LTI), tj. svaloviny, kostní tkáň atd. – v případě, že jsou oba tyto indexy vysoké, předpokládá se, že většina tuku je deponována abdominálně, a nikoli viscerálně. Je přitom logické, že pacienti mají současně vyšší hodnotu BMI, tedy trpí nadváhou či obezitou.

Několik nedávno provedených studií se proto zaměřilo na vyšetření vztahu BMI a koncentrací kreatininu v séru nebo antropometrických měření jako parametrů svalové hmoty s cílem zhodnotit relativní význam tuku, resp. netukové hmoty, pro přežití hemodialyzovaných pacientů. Další metodu ke zhodnocení tělesného složení publikoval Kakiya a spol.<sup>5</sup> Na rozdíl od těchto studií, které používaly nepřímé metody k určení tělesného složení, využil denzitometrii (DEXA) k posouzení relativní důležitosti tuku vs. netukové tkáně pro přežití u celkem 808 japonských chronicky hemodialyzovaných pacientů. Konečně nedávno byla publikována velká mezinárodní kohor-

tová studie zahrnující 37 345 hemodialyzovaných pacientů, která ke zhodnocení vlivu optimálního složení těla na přežití použila BCM.<sup>6</sup> Výsledky všech výše uvedených studií podpořily důležitou souvislost mezi složením těla, resp. parametrem LTI, a přežitím pacientů léčených chronickou hemodialýzou. Na druhé straně podobné důkazy tohoto vztahu u pacientů s vyšším stadiem CKD, ale ještě nedialyzovaných nebyly dosud k dispozici. Přitom je teoreticky možné, že u obézních pacientů může dojít k výskytu KV příhod v dřívějších fázích CKD, a tudíž tito pacienti mají kratší délku života než neobézní pacienti. Z toho by pak vyplývalo, že pouze ti „nejzdravější“ obézní pacienti přežijí dostatečně dlouho, aby se dožili dialýzy. Tento typ „survival bias“ je více patrný ve spojení s krátkodobým hodnocením výsledných parametrů – pokud existuje výhoda přežití u obézních dialyzovaných pacientů, v dlouhodobém časovém horizontu mohou převažovat škodlivé účinky konvenčních rizikových KV faktorů ve srovnání se všemi „konkurenčními“ rizikovými faktory.<sup>1</sup> Příkladem komplikovanosti tohoto tématu může být i práce Stenvinkela a spol.,<sup>7</sup> která ukázala, že vyšší hodnota BMI poskytovala ochranný účinek u dialyzovaných pacientů jen při přítomnosti známek zánětu (definovaných jako hodnota C-reaktivního proteinu > 10 mg/l a/nebo koncentrace albuminu v séru < 35 g/l). Vyšší podíl netukové tělesné hmoty (tedy především svalů) proto může mít specifickou ochrannou úlohu vůči nepříznivým podmínkám typicky spjatým s CKD. Naopak sarkopenie jako nezávislý prediktor nepříznivé prognózy není parametrem platným jen

pro populaci pacientů s CKD – podobné výsledky vykazovali i pacienti s ischemickou chorobou srdeční,<sup>8</sup> s jaterní cirhózou<sup>9</sup> či s nádorovými onemocněními.<sup>10</sup>

Dosud bylo vyřčeno několik hypotéz ohledně protektivních vlastností netukové hmoty těla. Kostní sval je primárním místem inzulínem zprostředkovaného vychytávání glukózy a slouží jako zdroj aminokyselin pro využití energie u malnutričních pacientů.<sup>11</sup> Inzulínová rezistence kostního svalu je dnes považována za primární metabolickou poruchu u pacientů s diabetem 2. typu.<sup>12</sup> Zvýšený objem svalové hmoty tedy představuje významný metabolický přínos, který může pozitivně ovlivnit KV prognózu. Další skutečností je fakt, že parametr LTI dobře koreluje se svalovou silou,<sup>13</sup> což bylo inverzně a nezávisle asociováno s úmrtností ze všech příčin v řadě testovaných populací, včetně dialyzovaných pacientů.<sup>14,15</sup> Lepší zachování svalové hmoty by mohlo přispět k udržení lepšího funkčního stavu nemocného jedince a jeho přežití, mj. se tím snižuje i riziko pádu a zlomenin. Renaláza, nově popsany hormon ledvin, který moduluje funkci srdce a krevní tlak regulací katecholaminů, je také exprimována v kosterním svalu.<sup>16</sup> Deficit renalázy proto může být příčinou zvýšené sympatikotonie, a tím i rizika KVO u pacientů s CKD s přítomnou sarkopenií.

V referované studii bylo zajímavým, dosud nepublikovaným zjištěním, že současná přítomnost jak vysokého indexu LTI, tak vysokého indexu FTI může představovat ono optimální složení těla, které vede k nejnižšímu riziku rozvoje složených výsledných parametrů. Možné mechanismy, které by vysvětlily „přidaný“ ochranný účinek většího objemu abdominální tukové hmoty, zahrnují především vyšší zásoby energie pro zvládnutí katabolického stresu při CKD, ale také zvýšené hodnoty receptorů TNF $\alpha$ , které mohou kompetovat s prozánětlivými cytokiny, a konečně endotoxin-lipoproteinové interakce.<sup>17</sup> Tyto závěry potvrzuje i nedávno publikovaná studie Androga a spol.,<sup>18</sup> která ukázala, že nadměrná adipozita mění vztah mezi svalovou hmotou a úmrtností při CKD. Autoři zjistili, že pacienti s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> v kategorii složení těla hodnocení jako „nesarkopeničtí-obézní“ měli nejnižší riziko úmrtí (po adjustaci na více proměnných), i když se zdálo, že tato ochranná funkce byla oslabena s delším časem sledování.

Závěrem lze konstatovat, že „metabolické“ téma obezity, tělesného složení, abdominální vs. viscerální tukové tkáně a svalové tkáně je jak u pacientů chronicky dialyzovaných, tak u pacientů s vyššími stadii CKD tématem stále aktuálním, které nám v blízké době jistě přinese další zajímavé poznatky.

#### LITERATURA

- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2005;46:489–500.
- Hung SC, Kuo KL, Peng CH, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;85:703–709.
- Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574–1579.
- Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2491–2497.
- Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, et al. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:549–556.
- Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1192–1200.
- Stenvinkel P, Gillespie I, Trunks J, et al. Inflammation modifies the paradoxical association between body mass index and mortality in hemodialysis patients is modified by inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1479–1486.
- Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, et al. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox”. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1374–1380.
- Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173.
- Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, et al. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr* 2014;99:999–1005.
- Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:53–66.
- DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl):S157–S163.
- Heimbürger O, Qureshi AR, Blazer WS, et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1213–1225.
- Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a439.
- Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1720–1728.
- Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int* 2009;76:366–370.
- Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3–14.
- Androga L, Sharma D, Amodu A, et al. Sarcopenia, obesity and mortality in US adults with or without chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2:201–211.

# Časný leak po implantaci peritoneálního katétru

MUDr. Jitka Štěpánková

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** peritoneální dialýza – časný leak – peritoneální katétr

Čtyřiapadesátiletá pacientka se selháním ledvin na podkladě polycystické choroby ledvin (PCKD) bez závažnějších přidružených onemocnění byla přijata do nefrologické péče v terminálním stadiu chronického onemocnění ledvin (CKD) s nutností akutního zahájení dialyzační léčby cestou centrální žilní kanyly. Po edukaci se pacientka rozhodla pro peritoneální dialýzu. Po dvou týdnech hemodialyzační léčby byl nemocné laparoskopicky zaveden peritoneální katétr s vyústěním v levém mezogastriu. Nativní snímek břicha po operačním výkonu potvrdil správnou polohu katétru v malé pánvi, katétr byl od výkonu funkční. Pacientka docházela na časté kontroly pro prosak obvazového krytí, proplachy byly následovány masivním leakem dialyzačního roztoku podél katétru. Intraperitoneální tlak dosahoval 8 cm vodního sloupce při náplni 1 500 ml. Po čtyři týdny trvající break-in periodě, kdy již nebyly klinicky patrné známky leaku, byla zahájena peritoneální dialýza (PD) metodou automatizované PD (APD) v režimu tidal 90 %, s jednotlivým plnicím objemem 1 000 ml a s denní náplní 500 ml. Tři dny po zahájení pro znovuobjevení leaku byla APD přerušena. Laboratorní parametry a klinický stav dovolovaly přerušování dialýzy bez nutnosti hemodialyzační léčby. Po dvou

týdnech od přerušování došlo k infekci výstupu, byla opět zahájena PD metodou kontinuální ambulantní PD (CAPD) v režimu pět výměn o dialyzačním objemu 1 l. Nicméně po dvou dnech opět recidivuje leak podél katétru, navíc laboratorně stoupá počet leukocytů v dialyzátu (295/μl) a pacientka vykazuje klinické známky peritonitidy. Byla zahájena intraperitoneální antibiotická terapie cefazolinem a gentamicinem. CT peritoneografie neprokázala únik dialyzačního roztoku, ani neobjasnila jeho příčinu. I po převedení na APD nedošlo k vymizení leaku, proto byla dialýza přerušena a nemocná byla za časté monitorace ponechána na konzervativní terapii. U pacientky byly indikovány explantace katétru a znovuzavedení nového katétru v jedné době.

Při laparoskopickém operačním výkonu byl zjištěn částečný intraperitoneální průběh katétru, který byl příčinou trvajícího leaku. Jinými slovy, podkožní tunel vedl přímo do peritoneální dutiny. Katétr byl extrahován a následně zaveden nový katétr s vyústěním v pravém mezogastriu.

Po nové implantaci katétru byl průběh již nekomplikovaný. Dva týdny po reimplantaci byla zahájena u nemocné APD. Do znovuzahájení terapie byla nemocná v klinicky příznivém stavu léčena konzervativní terapií.

## KOMENTÁŘ

*Leak peritoneální tekutiny je únik dialyzačního roztoku z peritoneální dutiny. Jedná se buď o vnější leak, kdy dialyzát prosakuje vně podél peritoneálního katétru či z operačních ran, nebo o vnitřní leak, charakterizovaný únikem do měkkých tkání břišní stěny, vnějších genitálií, vzácně při pleuroperitoneální komunikaci do pleurální dutiny.<sup>1,2</sup>*

*Leak označujeme za časný, pokud k jeho vzniku dojde do 30 dnů po zavedení peritoneálního katétru, a za pozdní, je-li odstup od implantace delší než jeden měsíc.<sup>1,2</sup> Časný leak*

*je obvykle spojen s chirurgickým výkonem.<sup>3</sup> Nejčastěji dochází k úniku dialyzátu z exit-site podél katétru nebo k průsaku v místě operačních ran, např. po portech při laparoskopickém zavedení. Incidence dosahuje 7–24 %.<sup>4,5</sup> K pozdnímu leaku dochází při porušení peritonea v místě zvýšené zátěže, často bývá spojen s herniemi. Jedná se tedy o mechanickou komplikaci obvykle spojenou s vysokým intraabdominálním tlakem. Rizikovými faktory jsou vysoké dialyzační objemy, polycystická choroba ledvin, obezita, zvýšené namáhání břišní stěny (zve-*



dání břemen, cvičení, kašel, břišní lis při defekaci apod.), již preexistující drobné hernie, jizvy po předchozích operačních výkonech. Ke vzniku leaku může rovněž dojít po traumatu katétre, dislokaci či ztrátě manžety katétru a při tunelových infekcích.<sup>2,6-8</sup>

Diagnostika externího leaku obvykle nečiní potíže. Je patrné vytékání dialyzátu z exit-site či z operačních ran. Někdy při malém leaku, kdy je patrný pouze vlhký exit-site, lze prokázat dialyzační roztok pozitivním „dip stick“ testem na glukózu. Klinický obraz vnitřního leaku může zahrnovat lokalizovaný otok, prosáknutí kůže a podkoží, snížení ultrafiltrace s nárůstem hmotnosti.<sup>2</sup> K potvrzení vnitřního leaku a k určení místa úniku slouží CT peritoneografie, eventuálně scintigrafické vyšetření či magnetická rezonance.<sup>3</sup>

Nejlepší prevencí časného leaku je vedle správné techniky implantace katétru zkušeným chirurgem, hlavně dodržení tzv. break-in periody v délce nejméně dvou týdnů (optimálně čtyři až šest týdnů), kdy jsou prováděny pouze proplachy katétru, a dialýza se tedy zahajuje až po připojení katétru. Pokud je nutné zahájit dialyzační léčbu akutně, bezprostředně či krátce po implantaci, je vhodné provádět výměny vleže na zádech malými objemy 500–1 000 ml.<sup>9-11</sup>

Základní léčbou leaku je přerušení peritoneální dialýzy na dva až tři týdny, snížení dialyzačních objemů a převedení

pacienta na APD. Při selhání konzervativní léčby nebo při předpokladu významných strukturálních změn je nutná léčba chirurgická.<sup>1,2</sup>

Případ naší pacientky je příkladem časného peritoneálního leaku při technické komplikaci implantace peritoneálního katétru. Pro patrný leak po zavedení katétru byla peritoneální dialýza zahájena až s odstupem čtyř týdnů po operaci formou APD s malými dialyzačními objemy. V průběhu prvního měsíce peritoneální dialýzy byla nemocná léčena pro ataku akutní peritonitidy. Po převedení nemocné na CAPD při antibiotické terapii peritonitidy se opět objevil leak z exit-site. Při CT peritoneografii však nebyl leak patrný. Vzhledem k selhání konzervativní terapie byla indikována operační revize. Klinický stav pacientky umožnil úplné přerušení dialyzační léčby. K operačnímu výkonu bylo přistoupeno až po doléčení infekčních komplikací spojených s leakem, což umožnilo reimplantaci nového katétru v jedné době s extrakcí původního katétru. Až při operačním výkonu byla objasněna příčina leaku, daná částečně intraperitoneálním průběhem katétru.

Konzervativní léčba časného perikatetrálního leaku je obvykle úspěšná. Přetrvávající leak i s odstupem po přerušení peritoneální dialýzy je důvodem ke zvážení technické komplikace zavedení katétru. Ne vždy jsou pomocná zobrazovací vyšetření výtěžná a pak je třeba se řídit klinickou zkušeností.

#### LITERATURA

1. Figueredo A, Goh BL, Jenkins S, et al. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Access. *Perit Dial Int* 2010;30:424–429.
2. Leblanc M, Quimet D, Pichette V. Dialysate Leaks in Peritoneal Dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50–54.
3. Tzamaloukas AH, Gibel LJ, Eisenberg B, et al. Early and late peritoneal dialysate leaks in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1990;6:64–69.
4. Karahan OI, Taşkan H, Tokgöz B, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: CT peritoneography findings and assessment of related clinical complications. *Acta Radiol* 2009;43:170–174.
5. Liu Y, Zhang L, Lin A, et al. Impact of break-in period on the short-term outcomes of patients started on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2014;34:49–56.
6. Crabtree JH, Burchette RJ. Peritoneal Dialysis Access and Start Practices that Affect Dialysate Leak and Technique Failure: Acts of Commission and Omission. *Perit Dial Int* 2017;37:358–361.
7. Xu D, Liu T, Dong J. Urgent-Start Peritoneal Dialysis Complications: Prevalence and Risk Factors. *Am J Kidney Dis* 2017;70:102–110.
8. McCormick BB, Bargman JM. Noninfectious complications of peritoneal dialysis: implications for patient and technique survival. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3023–3026.
9. Ranganathan D, John GT, Yeoh E, et al. A Randomized Controlled Trial to Determine the Appropriate Time to Initiate Peritoneal Dialysis after Insertion of Catheter (Timely PD Study). *Perit Dial Int* 2017;37:420–428.
10. Alkathiri AM, Blake PG, Gray D, Jain AK. Success of Urgent-Start Peritoneal Dialysis in a Large Canadian Renal Program. *Perit Dial Int* 2016;36:171–176.
11. Povlsen JV, Bagger Sørensen A, Ivarsen P. Unplanned Start on Peritoneal Dialysis Right after PD Catheter Implantation for Older People with End-Stage Renal Disease. *Perit Dial Int* 2015;35:622–624.

# Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety

## Vaše volba pro:

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



### Zkrácená informace o přípravku

Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety.

**Název:** Valganciclovir Teva 450 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna tableta obsahuje valgancicloviri hydrochloridum 496,3 mg, což odpovídá valgancicloviru 450 mg. Přípravek obsahuje laktosu. **Indikace:** indukční a udržovací léčba cytomegalovirové (CMV) retinitidy u dospělých se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS), prevence CMV onemocnění u CMV negativních dospělých a dětí (od narození do 18 let) po transplantaci od CMV pozitivního dárce. **Dávkování a způsob podání:** Standardní dávkování u dospělých: **Indukční léčba u CMV retinitidy:** U pacientů s aktivní CMV retinitidou je doporučena dávka 900 mg valgancicloviru (2 tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) dvakrát denně po dobu 21 dní, podávaných dle možnosti společně s jídlem. Proloužení indukční léčby může zvyšovat riziko poškození kostní dřeně. **Udržovací léčba u CMV retinitidy:** Po předcházející indukční léčbě nebo u pacientů se stabilizovanou CMV retinitidou je doporučena perorální udržovací dávka 900 mg valgancicloviru (dvě tablety přípravku Valganciclovir Teva 450 mg) jednou denně, zahájená do 10 dnů po transplantaci a podávaná do 100 dnů po transplantaci. 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. 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 rozdrcených tablet s kůží či sliznicemi. V případě takového kontaktu se pečlivě umyjte mydlem a vodou, důkladně vypláchněte oči sterilní vodou nebo alespoň čistou vodou, není-li sterilní voda k dispozici. **Kontraindikace:** Přípravek Valganciclovir Teva je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na valganciclovir, ganciclovir nebo na kteroukoli pomocnou látku. Vzhledem k podobné chemické struktuře valgancicloviru, acikloviru a valacikloviru není vyloučena zkřížená hypersenzitivita mezi těmito léčivy. Proto je přípravek Valganciclovir Teva kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na aciklovir a valaciklovir. Valganciclovir Teva je kontraindikován u 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, utlum kostní dřeně a aplastická anémie. Léčba proto nemá být zahájována u pacientů, kteří mají absolutní počet neutrofilů nižší než 500 buněk/μl nebo počet trombocytů nižší než 25 000/μl, nebo pokud je hladina hemoglobinu nižší než 8 g/dl. Během léčby se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů. Další zvláštní upozornění pro použití přípravku Valganciclovir Teva naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Interakce:** Imipenem/cilastatin: Tato léčiva se nemají podávat současně s přípravkem Valganciclovir Teva, pokud přínos 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 možný pozitivní efekt léčby matky nepřeváží možná rizika teratogenního poškození dítěte. Kojení: 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 používání 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 (a ganciclovirem). Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, [www.sukl.cz/nahlasiť-nezadocuci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasiť-nezadocuci-ucinek). Předávkování: U pacientů, u kterých došlo k předávkování valganciclovirem, intravenózním ganciclovirem byla získána v klinických studiích a během post-marketingového sledování: U většiny pacientů došlo k výskytu jednoho či více nežádoucích účinků. Další podrobnosti naleznete v Souhrnné informaci o přípravku (SPC). **Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti:** Valganciclovir je prolečivo gancicloviru, a proto je možno účinky pozorované u gancicloviru vztáhnout i na používání valgancicloviru. Toxicita valgancicloviru v předklinických studiích bezpečnosti byla stejná jako u gancicloviru a byla způsobena expozicí gancicloviru v hladinách obdobných či nižších než jaké jsou dosahovány při indukčních dávkách u lidí. Mezi ireverzibilní toxické účinky patří toxicita vůči gonádám (ztráta testikulárních buněk) a nefrotoxicita (uremie, buněčná degenerace), mezi reverzibilní patří myelotoxická (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:** 27. 4. 2016. **Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnným údajem o přípravku (SPC). Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Valganciclovir Teva 450 mg, 27. 4. 2016

**MEDICAL  
TRIBUNE**

**ReMedia**



**MEDICAL  
TRIBUNE CZ**

**Medicína  
po promoci**

Při předplacení  
dvou libovolných titulů  
zaplatíte na ročním  
předplatném **600 Kč**,  
při předplacení tří titulů  
zaplatíte **800 Kč**.\*

**věnujte předplatné  
jako dárek**



\* Platí pouze pro nové předplatitele.

VÍCE INFORMACÍ NAJDETE NA **[WWW.TRIBUNE.CZ/PREDPLATNE](http://WWW.TRIBUNE.CZ/PREDPLATNE)**



# minuty<sup>MT</sup>

## JSME STÁLE S VÁMI

**stáhněte si**  
nejdůležitější **aplikaci**  
do svého telefonu

Krátká **videozpravodajství**, která vás udrží „in“

- 📻 Čerpáme ze světové **odborné literatury**, z českých i evropských **kongresů**.
- 📻 Spolupracujeme s **předními českými odborníky**.
- 📻 **Zprávy z onkologie** patří k našim prioritám.
- 📻 Přinášíme **(tlumočené) rozhovory** se zahraničními účastníky kongresů.
- 📻 Žádné video se třemi nebo čtyřmi zprávami netrvá déle než **dvě minuty**.
- 📻 Zaujme-li vás krátká zpráva, pak pod videem najdete text a link na článek s **podrobnějšími informacemi**.
- 📻 Zpravodajství si můžete přehrát ve chvíli, kdy se můžete na jeho obsah **soustředit**.



**Zaregistrujte se** k bezplatnému odběru novinek minuty<sup>MT</sup>  
[www.minutymt.cz](http://www.minutymt.cz)