

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XVI | prosinec 2018

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

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

ČLENOVÉ

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

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

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

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 v Praze

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 v Praze

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, 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** Současné možnosti imunosuprese po transplantaci ledviny
Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 7** Je onemocnění ledvin v dětském věku rizikem pro budoucnost?
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
- 9** Deplece B lymfocytů je podmínkou účinnosti rituximabu u pacientů s lupusovou nefritidou
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 12** Vztah mezi peritoneální expozicí glukózy a jejím degradačním produktům s charakteristikami peritoneální membrány u PD pacientů: sekundární analýza studie balANZ
Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.
- 14** Klinické a genetické prediktory průběhu a prognózy atypického hemolyticko-uremického syndromu
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
- 17** Metformin u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – experimentální hypotéza, nebo klinický fakt?
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 19** 2018: Praktická doporučení pro léčbu arteriální hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
- 22** Proč (jsme si vybrali) nefrologii? Příklad táhne!
Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.
- 25** Sparsentan v léčbě FSGS – studie DUET
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Nikola Mejzlíková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

KAZUISTIKY

- 28** Časná rekurence C3 glomerulopatie po transplantaci ledviny?
MUDr. Michal Schmalz; MUDr. Janka Slatinská, FEBTM; prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 31** Preemptivní transplantace ledviny
MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíčková, Ph.D.

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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

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

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2018 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

Současné možnosti imunoprese po transplantaci ledviny

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Přežití transplantované ledviny závisí mimo jiné na podávané imunopresi. Všem nemocným je doporučeno podávat indukční imunopresi s basiliximabem a nemocným v riziku rejekce s králičími antithymocytárními globuliny. Jako udržovací léčbu většina nemocných dlouhodobě užívá takrolimus v kombinaci s přípravky z mykofenolové kyseliny a s malou dávkou kortikosteroidů. Belatacept, inhibitor kostimulačního signálu, se doposud v udržovací léčbě používá výjimečně. V případě rejekcí je léčba založena buď na odstraňování protilátek, nebo na účinné depleci lymfocytů. Nové trendy v imunopresi budou zaměřeny na inovativní blokádu komplementové kaskády a blokádu interleukinu 6 s cílem omezit vznik chronické rejekce.

KLÍČOVÁ SLOVA: basiliximab – imunoprese – rATG – rituximab – transplantace

Úvod

Úspěšná transplantace závisí především na dvou faktorech, a to na chirurgickém zákroku jako takovém (myslí se tím především zkušenost chirurga) a na potlačení rejekce štěpu imunopresivní léčbou. Přitom riziko rejekce je dáno především faktory imunologickými (větší míra neshody v HLA systému, přítomnost dárcovsky specifických protilátek, heterologní imunita, špatná adherence k terapii vedoucí k poddávkování medikace), ale do určité míry i neimunologickými faktory (preexistující morfolická léze štěpu, delší doba studené ischemie, ledvina odebraná od dárce se smrtí oběhu, opožděný rozvoj funkce štěpu). Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin se v posledních dekádách zlepšily, alespoň v řadě evropských center. Je dobře možné, že se tak stalo v důsledku změny akceptací některých dárců, změnou alokačních pravidel, zvýšením podílu transplantací od žijících dárců a rovněž zlepšenými imunopresivními protokoly. Cílem tohoto „minireview“ je diskutovat právě nejnovější možnosti imunoprese u nemocných po transplantaci ledviny.

Indukční imunoprese

Cílem indukční imunoprese je zabránit rejekci štěpu v počátečním období, především u nemocných ve vysokém imunologickém riziku.¹

Králičí polyklonální protilátky proti T lymfocytům (králičí antithymocytární globuliny, rATG) způsobí depleci T lym-

focytů v periferní krvi i ve štěpu. Tento režim je vyhrazen pro nemocné ve vysokém imunologickém riziku (předchozí transplantace, vysoká frekvence anti-HLA protilátek). Mechanismus účinku ATG spočívá především v depleci T lymfocytů. Současné režimy používají rATG po dobu 3–7 dní pro profylaxi rejekce² anebo pro terapii rejekcí rezistentních k léčbě kortikosteroidy či vaskulárních rejekcí. Nedostatečná specifita a velká účinnost způsobující až týdny trvající thymocytární depleci v periferní krvi zvyšuje riziko vzniku oportunních infekcí a malignit v delším odstupu od léčby. V současné době jsou k dispozici králičí přípravky Thymoglobulin a Grafalone. Jejich dávkování je 1,0–1,5 mg/kg/den u přípravku Thymoglobulin, respektive 3–5 mg/kg/den v případě přípravku Grafalone. Oba přípravky se různí svým výrobním postupem, a proto se dávky liší.

V USA je králičí antithymocytární globulin (rATG) používán až u 60 % všech transplantací ledvin, a to z důvodů dalšího snížení výskytu akutních rejekcí, plánovaného vysazení kortikosteroidů anebo minimalizací léčby inhibitory kalcineurinu (CNI). V ČR se rATG používá u nemocných se zjevným rizikem vzniku rejekce, což představují opakované transplantace, senzitivace (přítomnost anti-HLA protilátek) a použití ledvin od starších dárců. rATG se stále používají pro léčbu zvláště závažných rejekcí, kde samotné podání pulsů methylprednisolonu nestačí.

V případě nesnášenlivosti nebo neúčinnosti rATG lze ve zcela výjimečných případech použít monoklonální pro-

tilátku anti-CD52 (Campath-1H, *alemtuzumab*). Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti znaku CD52, glykoproteinu, který exprimují cirkulující mononukleární buňky včetně T i B lymfocytů a NK buněk. Tato monoklonální protilátka má silné depleční účinky na cirkulující lymfocyty. Je třeba poznamenat, že alemtuzumab nemá oficiální indikace mimo hematologii a v současné době je jeho dostupnost v Evropě velmi omezená, v ČR je jej možno podat v rámci specifického léčebného programu.

Monoklonální protilátka proti B lymfocytům (anti-CD20, *rituximab*) se v současnosti uplatňuje v režimech potlačujících humorální rejekci (při plánované transplantaci ledviny od žijícího dárce s inkompatibilní krevní skupinou nebo při přítomnosti anti-HLA protilátek před transplantací, které jinak transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce vylučují). Rituximab se v transplantacích podává v jedné nebo dvou dávkách po 375 mg/m². Je třeba poznamenat, že tento přípravek není registrován pro transplantaci léčbu a používá se v centrech zaměřených na léčbu rizikových pacientů.

Indukce s monoklonální protilátkou proti znaku CD25 – receptoru pro interleukin 2 (IL-2) (*basiliximab*) se používá jako posílení udržovací imunosuprese u ostatních nemocných.¹ Basiliximab je rekombinantní chimérická monoklonální protilátka mířená proti α -peptidovému řetězci receptoru pro IL-2 na povrchu aktivovaných T lymfocytů. Basiliximab tak blokuje proliferaci T lymfocytů. Poznatky z metaanalýz hovoří o tom, že přidání basiliximabu do imunosupresivního režimu sníží výskyt akutních rejekcí do šestého měsíce po transplantaci, ale dlouhodobé výsledky (> 12 měsíců po transplantaci) zůstávají podobné.³ V prospektivní mezinárodní studii u nemocných v riziku rejekce byl výskyt akutní rejekce a rejekce rezistentní k léčbě kortikosteroidy vyšší ve skupině s basiliximabem oproti rATG.⁴

Udržovací imunosuprese

Cílem udržovací imunosuprese je profylaxe akutní rejekce. Jednotlivá imunosupresiva se kombinují, nejčastěji v trojkombinaci. Vždy jsou alespoň zpočátku přítomny *inhibitory kalcineurinu* (recentně výhradně *takrolimus*, v minulosti *cyklosporin A*), které jsou oprávněně považovány za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích.⁵ Tato léčiva se většinou kombinují s přídatným imunosupresivem (nejčastěji mykofenolát mofetil nebo entericky potažený mykofenolát sodný) a s kortikosteroidy. Imunosupresiva se kombinují proto, aby byly zasaženy různé úrovně imunitní odpovědi a aby se jednotlivé léky mohly podávat v takových nízkých dávkách, které nezpůsobí nežádoucí účinky. Dávky imunosupresiv se postupně snižují a v případě nežádoucích účinků (nejčastěji při myelotoxicitě nebo opakovaných infekcích) se trojkombinace mění na dvojkombinaci, nebo dokonce na monoterapii. Přídatná imunosupresiva je možno měnit podle výskytu nežádoucích účinků, stejně tak lze podle nežádoucích účinků zaměnit jeden kalcineurinový inhibitor za druhý.

Účinek inhibitorů kalcineurinu, takrolimu a cyklosporinu A, spočívá hlavně v inhibici syntézy interleukinu 2. Takrolimus a cyklosporin A se vyznačují úzkým terapeutickým oknem a významnými interindividuálními rozdíly v biologické dostupnosti. Takrolimus se podává ihned po nástupu peristaltiky, úvodní dávky jsou 0,2 mg/kg v jedné dávce⁶ nebo ve dvou dávkách s tím, že úvodní údolní koncentrace takrolimu odebrané před ranní dávkou jsou doporučovány mezi 10–15 ng/ml. V delším časovém úseku po transplantaci mají být údolní koncentrace nižší – 5–7 ng/ml. Nedávno byla uvedena na trh nová formulace takrolimu, LCP-tacro, která se podává jednou denně a má lepší biologickou dostupnost a stejné výsledky jako původní formulace takrolimu. Podává se v dávkách přibližně o 30 % nižších k dosažení stejné plazmatické koncentrace takrolimu.⁷ Ukazuje se, že nemocní, kteří vyžadují vysoké dávkování takrolimu (pro svoji genetickou výbavu, index koncentrace/dávka je u nich < 1), mohou mít užitek právě z tohoto přípravku. Důvodem pro zavedení přípravků podávaných jednou denně bylo prokazatelné zlepšení adherence nemocných k léčbě.

Léčba s takrolimem je spojena s významně vyšším rizikem nově vzniklého diabetes mellitus po transplantaci ledviny, často je rovněž zaznamenána neurotoxicita. Na druhou stranu je léčba s cyklosporinem A spojena s vyšším výskytem nefrotoxicity, hyperlipidemií, hypertenze a hyperurikemie. Cyklosporin A je považován za slabší imunosupresivum, a proto se již používá minimálně. Nedávno provedené studie prokázaly, že není možno bezpečně eliminovat takrolimus z terapie, aniž by se nezvýšila rizika novotvorby dárcovsky specifických protilátek a chronické rejekce.

Mykofenolát mofetil (MMF) se rychle stal standardním imunosupresivním lékem, který ve svých indikacích nahradil azathioprin. Řada studií totiž prokázala, že jeho zavedení bylo oproti azathioprinu spojeno se signifikantním snížením výskytu akutní rejekce a s prodloužením přežití transplantovaných ledvin. MMF je ester mykofenolové kyseliny, která jako antimetabolit inhibuje syntézu enzymu nezbytného k *de novo* syntéze purinů během buněčného dělení. Obvyklé dávkování je od 250 mg do 1,0 g dvakrát denně podle míry rizika rejekce a tolerance léčby pacientem. Hlavními nežádoucí účinky léčby MMF jsou gastrointestinální komplikace a myelotoxická. MMF nemůže být podáván těhotným pacientkám pro svou prokázanou teratogenitu.

Kortikosteroidy představují základní léky pro udržovací i antirejekční imunosupresi. Účinek kortikosteroidů spočívá v kombinaci protizánětlivých a imunosupresivních účinků. Řada transplantacích center vyčleňuje kortikosteroidy z imunosupresivního režimu s cílem omezit jejich nežádoucí účinky. Hlavní indikací pro režim bez kortikosteroidů jsou transplantace u dětí, u dospělých nemocných s chronickou hepatitidou C nebo s výraznou obezitou. Na druhou stranu, někteří nemocní reagují na pozdní vysazení kortikosteroidů rejekcí. Kortikosteroidy by neměly

být vysazovány u nemocných po opakovaných transplantacích, s anamnézou glomerulonefritidy, ve vysokém imunologickém riziku. Dnes jednoznačně víme, že léčba na úvod zcela bez kortikosteroidů je spojena s vyšším výskytem rejekce,⁸ tudíž zbývá vyřešit zdánlivě jednoduchou otázku: u koho a kdy je možno bezpečně kortikosteroidy vysadit.

Sirolimus a *everolimus* (derivát sirolimu) jsou makrolidová imunosupresiva a vzhledem k mechanismu jejich účinku jsou označovány jako inhibitory savčích receptorů pro rapamycin (mTOR). Jsou to antiproliferačně působící látky. Četné nežádoucí účinky a slabá imunosupresivní schopnost inhibitorů mTOR omezily jejich rozšíření. V minulosti byly snahy používat inhibitory mTOR u nemocných s anamnézou malignity (především renálního a kožního karcinomu), protože kromě své slabé imunosupresivní aktivity zpomalují růst některých nádorů. Nedávno byly publikovány výsledky velké studie porovnávající kombinační léčbu CNI s everolimem oproti MMF. Výsledky v prvním roce svědčí pro podobnou funkci transplantované ledviny. Zdá se, že hlavní předností těchto přípravků jsou protivirové účinky, a některá centra je proto začala používat u nemocných ve zvýšeném riziku cytomegalovirové infekce a polyomavirové nefropatie.⁹

Belatacept (Nulojix) je jediným lékem, který se v posledních letech dostal od klinického hodnocení až ke klinické praxi. Jedná se o fúzní protein CTLA-4, který blokuje kostimulační signál v aktivaci T lymfocytů. Belatacept je alternativou k inhibitorům kalcineurinu a je určen pro dlouhodobou imunosupresivní léčbu. Výsledky studie¹⁰ ukázaly na poněkud vyšší výskyt akutních rejekcí, ale na lepší renální funkci během sledování, navíc léčení nemocní měli nižší krevní tlak a hyperlipidemii. Jeho výhodou je parenterální aplikace v měsíčních intervalech, což znamená i 100% adherenci nemocných. V poslední době se zdá, že si belatacept nachází místo v léčbě nemocných, kteří netolerují takrolimus nebo cyklosporin A. Bohužel na trhu v ČR belatacept zatím není běžně dostupný a jeho výroba je omezena. Je možné, že podobné přípravky určené k subkutánní aplikaci si svoje místo v budoucnu najdou.

Antirejekční terapie

Antirejekční terapie by se měla používat, vzhledem ke svým nežádoucím účinkům, vždy se znalostí histologického nálezu, který je rozhodující pro zvolení optimální léčby. V případě biopsicky ověřené akutní celulární rejekce se používají opakované pulsy methylprednisolonu, v případě rezistence rejekce ke steroidům se používá rATG. Vaskulární rejekce jsou rovněž většinou léčeny s rATG. Akutní humorální rejekce se léčí kombinací plazmaferéz a intravenózních globulinů, alternativně je možno použít imunoabsorpci. Intravenózní imunoglobuliny velmi efektivně blokují humorální imunitní odpověď po transplantaci. Používají se spolu s aferetickými metodami buď u nemocných před transplantací při pozitivitě dárcovsky specifických anti-HLA protilátek (desenzitizační terapie), anebo po transplantaci ledviny při profylaxi anebo léčbě akutní protilátkami zprostředko-

vané rejekce. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) se při léčbě humorální rejekce používají v dávkách 0,2–0,5 g/kg. V případě desenzitizačních protokolů se v některých centrech používají dávky 2 g/kg. V řadě center se protilátkami zprostředkovaná rejekce léčí od počátku rovněž *rituximabem*. Proteazomový inhibitor *bortezomib* se používá vzácně v případě refrakterních humorálních rejekcí. Pro jeho četné nežádoucí účinky je třeba jeho indikace pečlivě zvážit. Nedávná studie ovšem ukázala, že tento postup není účinný v případě chronické humorální rejekce.¹¹

Experimentální imunosuprese

Ekulizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti C5 složce komplementu. Po transplantaci ledviny je indikován v prevenci a léčbě rekurence trombotické mikroangiopatie při atypickém hemolyticko-uremickém syndromu (aHUS). Nedávné klinické studie s ekulizumabem ukázaly, že ekulizumab není přínosem pro prevenci akutní protilátkami zprostředkované rejekce u HLA inkompatibilních transplantací ledvin ani nezabrání opožděnému rozvoji funkce štěpu.

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka blokující receptor pro interleukin 6 (IL-6). V současnosti je kromě svých primárních indikací v revmatologii zkoušen také v desenzitizačních režimech u nemocných s anti-HLA protilátkami a v prevenci a léčbě chronické humorální rejekce – transplantační glomerulopatie. Jedná se ale teprve o informace z klinického výzkumu,¹² v praxi se tento přípravek zatím, a to ani off-label, nepoužívá. S velkými nadějemi je očekávána nová klinická studie s *klazakizumabem*, monoklonální protilátkou blokující IL-6, v léčbě chronické aktivní protilátkami zprostředkované rejekce, která je dosavadními terapeutickými přístupy neovlivnitelná.

Imunoglobulin G-degradační enzym *Streptococcus pyogenes* (*IdeS*) je enzym, který specificky štěpí IgG, a je tak možno inaktivovat patogenní IgG. Degradace IgG navozená IdeS tak může představovat nové směry léčby některých onemocnění, a to včetně transplantačních indikací, především u senzitizedovaných nemocných s anti-HLA protilátkami.¹³

Závěr

Současná imunosuprese poskytuje výborné krátkodobé výsledky. Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin jsou však ovlivněny i dalšími faktory, především senzitizací před transplantací a po transplantaci, kvalitou dárcovského orgánu, schopností pacienta dodržovat stanovený léčebný režim. U nás zapomenutým faktorem ovlivňujícím výsledky transplantací jsou samozřejmě i zkušenosti celého transplantačního týmu, zdaleka totiž nejde jenom o nefrology. I když nemáme k dispozici nové přípravky, máme před sebou nové výzvy, především otázku, jak ovlivnit chronickou rejekci, jak léčit starší nemocné a jak lépe definovat a stratifikovat rizika potransplantačních komplikací.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–S157.
2. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML, et al.; Thymoglobulin Antibody Immunosuppression in Living Donor Recipients Investigators. Antithymocyte globulin induction in living donor renal transplant recipients: final report of the TAILOR registry. *Transplantation* 2012;94:331–337.
3. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, et al. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;326:789–793.
4. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–1977.
5. 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.
6. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
7. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al.; Envarsus study group. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant* 2014;14:2796–2806.
8. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al.; Advagraf-based immunosuppression regimen examining new onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients (ADVANCE) study investigators. Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2017;101:1924–1934.
9. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al.; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1979–1991.
10. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al.; Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781.
11. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:591–605.
12. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant* 2017;17:2381–2389.
13. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442–453.

Je onemocnění ledvin v dětském věku rizikem pro budoucnost?

Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, et al. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease.

N Engl J Med 2018;378:428–438.

Míra závažnosti dlouhodobého rizika onemocnění ledvin proběhlého v dětském věku, které však neprogredovalo do stadia chronického selhání ledvin (CHSL), není známa. Časná identifikace osob se zvýšeným rizikem vývoje CHSL je základním předpokladem pro realizaci takových preventivních a intervenčních opatření, která by snížila incidenci chronického onemocnění ledvin (CKD) a jeho progresi do CHSL. K nejčastějším typům postižení ledvin a močového traktu v dětství patří především vrozené anomálie ledvin a močového traktu, označované termínem CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract; odhad incidence: 0,4–4,0 případu na 1 000 porodů), a nemoci glomerulů (odhad incidence: 0,1–2,0 případu na 100 000 dětí ročně).^{1,2} Ačkoliv většina těchto postižení má příznivou prognózu, nelze vyloučit, že část z nich může mít za následek vývoj CKD v pozdějším období. Pouze ojedinělé práce, věnované především problematice CAKUT, byly zaměřeny na zjištění dlouhodobých dopadů postižení ledvin diagnostikovaného v dětském věku na dospělost.

Cílem komentované práce bylo vyhodnotit riziko vzniku CHSL v souboru adolescentů, u kterých byla přítomna normální funkce ledvin a prodělali v dětském věku epizodu onemocnění ledvin. Práce byla vedena jako celonárodní populační studie zaměřená na analýzu dat z historické kohorty více než 1,5 milionu izraelských adolescentů (61,75 % mužů, 38,25 % žen), kteří byli vyšetřeni před nástupem na povinnou vojenskou službu v období 1967–1997 v návaznosti na izraelský registr CHSL. U potenciálních rekrutů židovského původu bylo vstupní vyšetření provedeno v průměrném věku 17,7 roku (16–25 let). Z další analýzy byly vyloučeny osoby trpící specifickými chorobami, jež je predisponují pro vývoj CHSL: diabetes mellitus, systémový lupus, vaskulitidy, onkologická onemocnění, hypertenze, či CKD jiného původu. Onemocnění ledvin v dětství zahrnovala vrozené anomálie ledvin a močového traktu, pyelonefritidu (PN) a glomerulární onemocnění. Mezi vrozené anomálie ledvin a močového traktu patřily např. aplazie ledviny, unilate-

rální renální hypodysplazie, renální ektopie, podkovovitá ledvina, hydroureter, stenóza ureteropelvického spojení a další vrozené malformace, přítomné celkem u 3 198 osob; z toho počtu byl u 1 465 jedinců proveden operační zákrok různého typu (např. nefrektomie, pyeloplastika, ureterostomie). Anamnéza prodělané pyelonefritidy, doložená průběhem jedné epizody či rekurujícími epizodami pyelonefritidy, s přítomností i bez přítomnosti anatomických malformací a/či jizevnatých změn prokazatelných zobrazovacími metodami, byla prokázána celkově u 7 231 jedinců. Do studie bylo zahrnuto dále 8 611 jedinců s průkazem prodělaného glomerulárního onemocnění (v dokumentaci vedené jako glomerulonefritida či nefrotický syndrom). U 445 jedinců (2,4 %) byl zjištěn více než jeden typ postižení. Všechny osoby zařazené do primární analýzy byly nejméně jeden rok bez příznaků pyelonefritidy či glomerulárního onemocnění, měly v adolescentním věku normální funkci ledvin a netrpěly arteriální hypertenzí. Pro výpočet odhadu pravděpodobnosti vzniku CHSL v návaznosti na anamnestický údaj prodělaného onemocnění ledvin v dětském věku byl použit Coxův model proporcionálních rizik. V průběhu třicetileté periody sledování došlo ke vzniku CHSL u 2 490 z celkového počtu 1 521 501 osob. Jedinci trpící CHSL s epizodou postižení ledvin v dětství měli v porovnání s jedinci bez epizody postižení ledvin v dětství nižší věk při vývoji CHSL (průměrný [\pm směrodatná odchylka, SD] věk 41,6 \pm 10,0 roku vs. 48,6 \pm 10 let, $p < 0,001$). Z celkového počtu jedinců s anamnézou postižení ledvin v dětství se CHSL vyvinulo u 140 osob (incidence 23,5/100 000 pacientoroků), zatímco incidence vývoje CHSL u jedinců bez anamnézy onemocnění ledvin byla 5,15/100 000 pacientoroků. Anamnestický údaj o průběhu epizody onemocnění ledvin v dětském věku byl spojen s nárůstem poměru rizik (HR) pro vznik CHSL na 4,19 (při 95% intervalu spolehlivosti [CI] 3,52–4,99). Jednotlivé diagnózy onemocnění ledvin v dětském věku byly při multivariantní analýze spojeny s obdobným nárůstem poměru rizik pro vznik CHSL: u vrozených anomálií led-

vin HR 5,19 (95% CI 3,41–7,9), u pyelonefritidy HR 4,03 (95% CI 3,16–5,14), u glomerulárních onemocnění HR 3,85 (95% CI 2,77–5,36). Nemocní s prodělaným onemocněním ledvin měli také vyšší riziko úmrtí (3,9 %) v průběhu sledování než jedinci, kteří tuto anamnézu neměli (3,1 %).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je jednou z mála prací zaměřených na studium důsledků onemocnění ledvin prodělaného v dětském věku pro vývoj CHSL v dospělosti. Výsledky studie naznačují, jak závažné a dlouhodobé dopady má tato anamnéza na následný rozvoj CKD a na zvýšenou incidenci CHSL. Při hodnocení silných a slabých stránek studie autoři vyzdvihují především použití rozsáhlé národní zdravotnické databáze rekrutující zahrnující výsledky vyšetření prováděných v návaznosti na standardizované a detailně propracované protokoly, dlouhou dobu sledování a také použití obsáhlé databáze CHSL. Naopak nepochybnou limitací práce je její retrospektivní povaha neumožňující získat přesné údaje o klinickém průběhu, urologických intervencích, histopatologických údajích vztahujících se k onemocnění ledvin v dětství a dále zřejmě nerovnováha zastoupení obou pohlaví (vysoká reprezentativnost z pohledu mužského pohlaví, menší reprezentativnost z hlediska ženského pohlaví) a konečně relativně nízká informovanost o klinických okolnostech vztahujících se k vývoji CHSL (např. přítomnost či absence diabetes mellitus). Zatímco některé údaje získané ve studii, jež se týkají především výskytu jednotlivých typů postižení ledvin v dětství, lze porovnat s údaji v obdobných publikovaných studiích, jsou údaje o průběhu jednotlivých typů nefropatií a o jejich progresi do CHSL omezené a úvahy o mechanismu jejich progresi do CHSL spíše spekulativní. Prevalence CAKUT v komentované studii (0,2 %) je v souladu s údaji o jejich prevalenci v jiných studiích. CAKUT jsou hlavní příčinou CKD v dětském věku a odpovídají za přibližně 2,2 % příčin CHSL v dospělosti. Údaje o vývoji renálních funkcí u pacientů s CAKUT, u kterých se v dospělosti vyvine CHSL, nejsou známy. Riziko vývoje CHSL u jedinců s epizodou pyelonefritidy v dětství bylo (podobně jako u CAKUT a glo-

merulárních onemocnění) přibližně čtyřnásobně zvýšené proti osobám bez anamnézy pyelonefritidy; u pacientů s epizodou PN v dětství se následný vývoj CKD nejčastěji dává do souvislosti s postinfekčními jizevnatými změnami a s vývojem změn v rámci vezikoureterálního refluxu.^{3,4} Některá pozorování naznačují, že prognóza pyelonefritidy je při současné přítomnosti CAKUT výrazně zhoršená. U pacientů s anamnézou glomerulárního onemocnění v dětství se na zvýšeném riziku vývoje CHSL v dospělosti může podílet vyšší výskyt arteriální hypertenze.

Výsledky studie naznačují, že i mírné morfologické abnormality či poškození ledvin v dětství mohou zvýšit riziko vývoje CKD v dospělosti. Nejpravděpodobnějším mechanismem je ztráta určitého množství fungujících nefronů, což vede k hyperfiltraci reziduálních nefronů s jejich následným přetížením a rychlejší sklerotizací, a tím k zvýšení rizika vývoje CKD.^{5,6} Závěry této studie jsou překvapivé a představují do určité míry pilotní projekt vyžadující ověření a rozšíření na dalších souborech, které by reflektovaly také jiné etnické/národnostní složení a rovnoměrnější zastoupení obou pohlaví. Pokud by se závěry komentované studie potvrdily, pak by bylo nutné vnímat historii postižení ledvin a močového traktu v dětství jako možný rizikový faktor pro vývoj CKD/CHSL v dospělosti s dalšími důsledky vztahujícími se k osvětové činnosti, dispenzární péči, preventivním opatřením a případně i k takovým specifickým otázkám, jako je vhodnost dárčovství ledviny od živého dárce s touto anamnézou.⁷ Rozhodně by tato studie měla být určitým varováním pro nás nefrology i praktické lékaře, aby se děti s anamnézou onemocnění ledvin neztratily z dispenzární péče po dovršení 18 let a byly dále sledovány i přesto, že v té době mají normální renální parametry.

LITERATURA

1. Postoev VA, Grijbovski AM, Kovalenko AA, et al. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract: a Murmansk County Birth Registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106:185–193.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414–430.
3. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168:893–900.
4. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239–250.
5. Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:258–265.
6. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:898–910.
7. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:327–331.

Deplece B lymfocytů je podmínkou účinnosti rituximabu u pacientů s lupusovou nefritidou

Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis.

Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1502–1509.

B lymfocyty hrají důležitou roli v patogenezi lupusové nefritidy. B lymfocyty jsou atrahovány chemokiny do renálního intersticia, kde podstupují pod vlivem faktoru stimulujícího B lymfocyty (BAFF) klonální expanzi a dochází v nich k somatickým hypermutacím se selekcí B lymfocytů reagujících na místní antigeny.¹ Zánět intersticia je jedním z faktorů přispívajících u lupusové nefritidy k progresi chronické renální insuficience. Terapie zaměřená na depleci B lymfocytů (rituximab) nebo na modulaci jejich aktivity (protilátky proti BAFF – např. belimumab) by tak mohla mít u lupusové nefritidy příznivý vliv na průběh onemocnění.

Rituximab byl u lupusové nefritidy srovnáván s placebem ve studii LUNAR (The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab).² V této studii nebyl prokázán příznivý vliv rituximabu na vývoj kompletní a parciální remise lupusové nefritidy přesto, že bylo dosaženo poklesu počtu B lymfocytů v periferní krvi na méně než 20/μl. V myších modelech ale bylo ukázáno, že podání rituximabu nevede konzistentně ke kompletní a dostatečně dlouhé depleci B lymfocytů a že také deplece B lymfocytů v tkáních (včetně renálního intersticia) může být inkompletní.³ Již dříve bylo prokázáno, že inkompletní deplece B lymfocytů je u systémového lupus erythematoses (SLE) spojena s nedostatečnou terapeutickou odpovědí⁴ a s představou, že úplné deplece B lymfocytů by bylo možno dosáhnout např. obinutuzumabem.⁵

Komentovaná studie je retrospektivní analýzou dynamiky deplece B lymfocytů ze studie LUNAR. Autoři předpokládali, že variabilita ve stupni a délce deplece B lymfocytů měla v této studii vztah ke klinické odpovědi (pravděpodobnosti vývoje kompletní remise B lymfocytů).

Do studie LUNAR bylo v letech 2006–2009 v USA a Latinské Americe randomizováno 144 pacientů s lupusovou nefritidou ve věku 16–75 let. Pacienti splnili kritéria American College of Rheumatology (ACR) pro diagnózu SLE, měli (alespoň v minulosti) pozitivní antinukleární

protilátky, v renální biopsii lupusovou nefritidu typu III nebo IV (buď samostatně, nebo v kombinaci s typem V) a poměr protein/kreatinin < 1 g/g (tj. cca 0,1 g/mmol). Pacienti s více než 50% glomerulosklerózou v renální biopsii a/nebo s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 25 ml/min/1,73 m² nebyli do studie zařazeni. Pacienti byli randomizovaně rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě rituximabem nebo placebem. V této retrospektivní analýze byli hodnoceni pouze pacienti, kteří byli léčeni rituximabem. Z analýzy byli vyřazeni pacienti, u kterých nebyla dostatečná data k posouzení stupně a délky deplece B lymfocytů. K hodnocení tak nakonec zbylo 68 pacientů léčených rituximabem.

Pacienti dostali čtyři dávky rituximabu à 1 g (ve dnech 1, 15, 168 a 182). Současně byli léčeni mykofenolátem v dávce 3 g denně. Pacienti rovněž dostali pulsy methylprednisolonu v dávce 100 mg (ve dnech 15, 168 a 182) a dále byli léčeni perorálním prednisonem ve vstupní dávce 0,75 mg/kg/den, která byla snížena do 16. týdne na 10 mg denně (podobně jako ve studii ALMS). Celková doba sledování byla 78 týdnů.

Hodnoty B lymfocytů byly měřeny pomocí laboratorní metody průtokové cytometrie (FACS) v prvním měsíci studie každé dva týdny, poté každé čtyři týdny do 52. týdne a poté každých 12 týdnů do 78. týdne. Deplece B lymfocytů byla definována trojím způsobem: 1. podle protokolu studie LUNAR (počet CD19 buněk < 20 buněk/μl), 2. podle dřívějších studií u SLE (počet CD19 buněk < 5 buněk/μl) a 3. nejprísněji, jako počet CD19 buněk 0/μl. Tento počet byl označen jako kompletní deplece B lymfocytů.

Jako kompletní odpověď (remise) byl ve studii definován pokles poměru proteinu a kreatininu < 0,5 g/g kreatininu (z 24hodinového sběru) současně s normální sérovou koncentrací kreatininu nebo u pacientů, u kterých byla sérová koncentrace kreatininu normální před zahájením léčby, se vzestupem sérové koncentrace kreatininu o < 15 %. Složený primární cílový ukazatel ve studii zahrnoval výše

popsanou kompletní odpověď, navíc s inaktivním močovým sedimentem (< 5 erytrocytů na zorné pole). Vzhledem k chybějícím datům a nedávným publikacím, které ukázaly, že aktivní močový sediment není u lupusové nefritidy prediktorem prognózy,⁶ nebyl v této sekundární analýze složený cílový ukazatel hodnocen. Kompletní odpověď (remise) byla hodnocena v týdnu 52 a 78. Byl také hodnocen čas do první kompletní odpovědi.

Všech 68 pacientů dosáhlo během 86 dnů poklesu počtu B lymfocytů pod $20/\mu\text{l}$ a během 182 dnů poklesu na méně než $5/\mu\text{l}$ B lymfocytů, kompletní deplece B lymfocytů (0 buněk/ μl) ale dosáhlo během 365 dnů jen 53 (78 %) pacientů. U žádného z pacientů nedošlo k depleci B lymfocytů po 365 dnech. Dvanáct procent pacientů dosáhlo kompletní deplece B lymfocytů již po první infuzi, 35 % po druhé infuzi, 7 % po třetí a 24 % po čtvrté infuzi. Dvaadvacet procent pacientů kompletní deplece B lymfocytů nedosáhlo nikdy.

Pacienti, u nichž došlo ke kompletní periferní depleci B lymfocytů, měli vstupně významně vyšší odhadovanou glomerulární filtraci ($79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $58 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,02$), nižší poměr protein/kreatinin ($3,3 \text{ g/g}$ vs. $5,2 \text{ g/g}$, $p = 0,008$), vyšší průměrnou sérovou koncentraci albuminu (28 g/l vs. 21 g/l , $p < 0,001$), byli méně často nefrotičtí (28 % vs. 73 %, $p = 0,002$), měli

vyšší hodnotu C_3 (69 mg/dl vs. 59 mg/dl , $p = 0,03$), měli častěji pozitivní anti-Sm protilátky (32 % vs. 7 %, $p = 0,05$) a měli vyšší maximální (vrcholovou) koncentraci rituximabu (456 mg/ml vs. 386 mg/ml , $p = 0,05$). V multivariantní analýze byly nezávislými prediktory ovlivňujícími dosažení kompletní deplece B lymfocytů: vstupně nefrotický syndrom a pozitivita anti-Sm protilátek a dále vrcholové koncentrace rituximabu.

Čtyřicet procent (resp. 47 %) pacientů, kteří dosáhli kompletní periferní deplece B lymfocytů, mělo v 52. týdnu (resp. v 78. týdnu) kompletní odpověď na léčbu. Dosažení kompletní deplece B lymfocytů výrazně (téměř šestinásobně) zvyšovalo šanci na dosažení kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 5,8, $p = 0,03$). Střední doba, po kterou byli pacienti v kompletní depleci B lymfocytů, byla 64 dnů (mezi 52. a 71. týdnem). Delší než průměrná doba, ve které byli pacienti v kompletní depleci B lymfocytů, byla asociována s vyšší pravděpodobností kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 4,1, $p = 0,008$). Střední doba do dosažení kompletní deplece B lymfocytů představovala 182 dní. Střední doba do dosažení kompletní remise byla 170 dní. Každých dalších 30 dní navíc do dosažení kompletní deplece B lymfocytů bylo spojeno s nižší pravděpodobností dosažení kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 0,89, $p = 0,02$).

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy potvrdila hypotézu autorů, že vyšší stupeň a delší trvání deplece B lymfocytů má u lupusové nefritidy vliv na pravděpodobnost dosažení kompletní odpovědi (remise). Prediktory kompletní terapeutické odpovědi v 78. týdnu (ale nikoliv v 52. týdnu) byly kompletní periferní deplece B lymfocytů, délka kompletní periferní deplece i čas do dosažení kompletní deplece. Zdá se tedy, že k dosažení kompletní odpovědi je u pacientů s lupusovou nefritidou i při léčbě rituximabem třeba více než 52 týdnů. U pacientů, kteří dosáhli periferní deplece B lymfocytů, došlo mezi 52. a 78. týdnem k dalšímu zvýšení počtu těch, kteří dosáhli kompletní odpovědi.

Existuje několik možných vysvětlení pozdní terapeutické odpovědi na kompletní depleci B lymfocytů. Kromě pomalého hojení imunitně zprostředkovaného poškození ledvin může jít i o postupné vyčerpání B lymfocytů v lymfoidních strukturách renálního intersticia, které jsou sice vůči podávání rituximabu refrakterní, nemohou však být při kompletní periferní depleci B lymfocytů adekvátně doplňovány. Inkompletní periferní deplece B lymfocytů zřejmě nedokáže obnovování lymfoidních struktur v renálním intersticiu zabránit.

Kompletní odpovědi (remise) ale dosáhla stále jen méně než polovina pacientů, u kterých bylo docíleno kompletní periferní deplece B lymfocytů, pravděpodobně v důsledku perzistence autoreaktivních B lymfocytů a plazmatických buněk nejen

v lymfoidních strukturách renálního intersticia, ale i v kostní dřeni.⁷ Podání rituximabu navíc vede k vzestupu sérových koncentrací faktoru stimulujícího B lymfocyty (BAFF), který mj. prodlužuje přežívání autoreaktivních B lymfocytů. V současné době je proto testována strategie podání protilátky proti BAFF, belimumabu, sekvenčně po navození deplece B lymfocytů rituximabem (NCT02284984). Účinnost deplece B lymfocytů lze také zvýšit podáním nových protilátek proti antigenu CD20 (tzv. 2. typu), např. obinutuzumabu, který navíc navozuje deplece B lymfocytů i v lymfatických uzlinách (a potenciálně i v ledvinách). V současné době probíhá studie fáze II, která srovnává účinnost obinutuzumabu (NCT01905943) vs. placebo u pacientů s lupusovou nefritidou léčených mykofenolátem a kortikosteroidy.

Dosažené sérové koncentrace rituximabu jsou i u pacientů se SLE bez proteinurie významně nižší než u pacientů s revmatoidní artritidou, pravděpodobně v důsledku zvýšeného katabolismu imunoglobulinu G u SLE.⁸ U nefrotických pacientů s lupusovou nefritidou navíc dochází ke zvýšeným ztrátám rituximabu do moči. U pacientů se SLE a zejména u nefrotických pacientů s lupusovou nefritidou může být tedy režim podávání rituximabu užíván u revmatoidní artritidy nedostatečný a měl by být adekvátně modifikován.

Důvody, proč byla kompletní periferní deplece B lymfocytů u pacientů s lupusovou nefritidou asociována s anti-Sm pro-

tilátkami (které jsou obvykle prediktorem špatné prognózy), nejsou jasné.

Komentovaná studie dle mého názoru zásadně ovlivňuje náš přístup k léčbě pacientů s lupusovou nefritidou rituximabem a k hodnocení účinnosti periferní deplece B lymfocytů. Post hoc analýza dat ze studie LUNAR jasně ukázala, že rituximab je účinný u značné části pacientů, ale že podmín-

kou jeho účinnosti je dosažení kompletní periferní deplece B lymfocytů. Nedosažení kompletní odpovědi (remise) u více než 50 % pacientů, kteří dosáhli kompletní periferní deplece, ale ukazuje, že je nutno najít ještě účinnější terapeutické režimy, z nichž dva jsou v současné době testovány: kombinace rituximabu s belimumabem a nahrazení rituximabu obinutuzumabem.

LITERATURA

1. Chang A, Henderson SG, Brandt D, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849–1860.
2. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
3. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1724–1731.
4. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3038–3047.
5. Reddy V, Dahal LN, Cragg MS, et al. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? *Drug Discov Today* 2016;21:1330–1338.
6. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123.
7. Ahuja A, Shupe J, Dunn R, et al. Depletion of B cells in murine lupus: efficacy and resistance. *J Immunol* 2007;179:3351–3361.
8. Reddy V, Croca S, Gerona D, et al. Serum rituximab levels and efficiency of B cell depletion: differences between patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:951–952.

Vztah mezi peritoneální expozicí glukóze a jejím degradačním produktům s charakteristikami peritoneální membrány u PD pacientů: sekundární analýza studie balANZ

Nataatmadja MS, Johnson DW, Pascoe EM, et al.; balANZ Trial Investigators. Associations between peritoneal glucose exposure, glucose degradation product exposure, and peritoneal membrane transport characteristics in peritoneal dialysis patients: secondary analysis of the balANZ trial.

Perit Dial Int 2018;38:349–355.

Glukóza je základní osmotické činidlo užívané v peritoneálních dialyzačních roztocích v různých, ale vždy vysokých koncentracích (75,5–214 mmol/l) k navození ultrafiltrace. Podávání jakékoliv substance do peritoneální dutiny je nefyziologické, včetně glukózy. Je doloženo, že glukóza v peritoneálních dialyzačních roztocích má nežádoucí lokální účinky ve smyslu ztlustění membrány, vaskulopatie, dále nežádoucí účinky imunologické – zvýšenou sekreci zánětlivých cytokinů a zhoršení fagocytózy. Patogenetickým mechanismem těchto účinků pravděpodobně není pouze glukóza, jak naznačují výsledky i této předkládané studie, ale spíše vliv pokročilých produktů glykace (AGE) a přímé cytotoxicity degradačních produktů glukózy (GDP) na peritoneum. Důsledky mohou být anatomické, a tudíž i funkční – vedou ke změně permeability peritoneální membrány, a mohou tedy ovlivnit i morbiditu a mortalitu peritoneálně dialyzovaných (PD) nemocných. Dosud provedené studie zkoumající toto téma byly tzv. single-center, observačního charakteru, na malé populaci studovaných pacientů a do značné míry s protichůdnými výsledky. Předkládaná studie je sekundární analýzou studie balANZ, což je prospektivní, randomizovaná, multicentrická, nezaslepená kontrolovaná studie.¹ Zahrnovala 185 incidentních PD pacientů z 15 center ve třech zemích (Austrálie, Nový Zéland a Singapur). Byl v ní porovnáván vliv biokompatibilního PD roztoku s neutrálním pH a s nízkým obsahem degradačních produktů glukózy (GDP) (Balance; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo) oproti konvenčnímu roztoku (stay*safe; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Německo). Velikost vstupní expozice glukóze za den byla zdokumentována u 165 ze 185 pacientů zařazených do původní studie. Tito

pacienti (průměrný věk 58,1 roku, 55 % mužů, 33 % diabetiků) byli zařazeni do sekundární analýzy v rámci předkládané studie. Podle velikosti denní expozice glukóze byli pacienti rozděleni do kvartilů, přičemž druhý a třetí kvartil byl sloučen k vytvoření referenční skupiny.

Expozice glukóze byla počítána jako součin objemu dialyzátu (l) a koncentrace glukózy v dialyzátu (g/l) každého vaku použitého v denní preskripci a pak byl proveden součet, takže celkovou denní expozici glukóze lze vyjádřit v g/den. Charakteristiky peritoneální membrány byly hodnoceny pomocí klasického peritoneálního ekvilibračního testu k určení poměru kreatininu v dialyzátu ku séru v měsících 1, 6, 12, 18 a 24.

Výsledky

Na základě velikosti vstupní expozice glukóze byli pacienti rozděleni do tří skupin – 1 = první kvartil, 2 = druhý a třetí kvartil, 3 = čtvrtý kvartil. Tyto tři skupiny pacientů měly podobné demografické a klinické charakteristiky i podobné zastoupení biokompatibilních roztoků a modalit PD, s výjimkou diurézy a ultrafiltrace, kde vyšší expozice glukóze byla logicky spojena s nižší diurézou a s větším denním objemem ultrafiltrace. Peritoneální expozice glukóze se v průběhu času zvyšovala (koeficient 1,49, 95% interval spolehlivosti 1,07–1,92, $p < 0,001$). Expozice glukóze se signifikantně zvýšila ve skupině 1 (vstupně nejnižší expozice glukóze, $p < 0,001$), v ostatních skupinách zvýšení nedosahovalo statistické významnosti.

Vstupní hodnota D/P pro kreatinin (poměr koncentrace kreatininu v dialyzátu ke koncentraci v plazmě) se nacházela v rozsahu od 0,44 do 0,94, průměrně 0,64, a změny D/P nekorelovaly se změnou velikosti expozice glukóze ani

ve skupině konvenčních roztoků, ani ve skupině roztoků biokompatibilních (fyziologické pH, nízký obsah degradačních produktů glukózy). K podobným výsledkům vedla statistická analýza kontinuálních a kategorických proměnných. Byla však pozorována zajímavá souvislost – dvojsměrná interakce v závislosti na typu PD roztoku: u pacientů léčených konvenčním PD roztokem byl zjištěn vyšší nárůst charakteristik peritoneálního transportu s dobou trvání peritoneální dialýzy než u pacientů, jimž byly podávány biokompatibilní roztoky, což potvrzuje nálezy z předchozí studie.²

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Striktně viděno je výsledek této studie negativní – velikost zátěže peritonea glukózou nekoreluje se zrychlováním/zvyšováním transportních charakteristik peritonea měřených podle poměru kreatininu v dialyzátu k séru ve čtvrté hodině peritoneálního ekvilibračního testu. Z klinického hlediska je však nesmírně důležité zjištění, že při užití biokompatibilních roztoků dochází v průběhu času k menšímu poškození transportních charakteristik peritonea než při užití roztoků konvenčních, a to, jak vyplývá z výše uvedeného, nezávisle na peritoneální náloži glukózy. Potvrzuje se tedy, že glukóza sama o sobě není nejtoxičtější substancí v peritoneálních dialyzačních roztocích? Jaké jiné faktory to mohou být, zjistíme, když porovnáme složení obou testovaných roztoků, biokompatibilního Balance a konvenčního stay*safe. Oba roztoky obsahují stejné koncentrace glukózy, laktátu, mají stejnou osmolalitu. Biokompatibilní má však téměř fyziologické pH 7, hodnota pH u stay*safe je podstatně nižší. Toto jsou rutinně měřitelné, oficiálně uváděné proměnné. Z výzkumných prací je známo, že biokompatibilní roztoky obsahují podstatně méně degradačních produktů glukózy díky speciálnímu výrobnímu procesu. Na základě těchto informací lze tedy usuzovat, že za toxicitu konvenčních PD roztoků jsou pravděpodobně zodpovědné právě degradační produkty glukózy, případně silně kyselé pH, jak ostatně na-

Autoři uzavírají, že zrychlení peritoneálního transportu v průběhu doby léčení peritoneální dialýzou není statisticky/matematicky přímo spojeno s velikostí expozice peritonea náloží glukózy. Bylo však prokázáno, že při užití biokompatibilních roztoků nedochází k tak rychlým změnám transportních charakteristik peritonea jako při podávání roztoků konvenčních, a to naznačuje, že větší vliv než glukóza mají pravděpodobně degradační produkty glukózy a pokročilé produkty glykace, v souladu s trendy pozorovanými v minulých studiích.

značují i další studie.²⁻⁵ Zejména poslední jmenovaná studie je relevantní díky velikosti souboru – zahrnovala 366 pacientů s maximální dobou trvání peritoneální dialýzy až 7,5 roku. Pacienti, jimž byly podávány konvenční PD roztoky, trpěli neustálým zvyšováním peritoneálního transportu, na rozdíl od pacientů léčených biokompatibilními roztoky, kde navyšování peritoneálního transportu dosáhlo fáze plateau po asi dvou letech a dále už nenarůstalo. Navíc epizoda peritonitidy při podávání konvenčních PD roztoků vedla ke zvýšení/urychlení peritoneálního transportu, zatímco při léčbě biokompatibilními roztoky se tento parametr neměnil.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky této a podobných studií dávají naději, že se zvýšená biokompatibilita PD roztoků příznivě odrazí v klinických výsledcích, konkrétně v delším udržení funkce peritonea jako dialyzační membrány. Bylo by to jistě satisfakcí pro všechny výzkumníky v tomto oboru, ať už akademiky, nebo pracovníky farmaceutických společností a průmyslu, jejichž angažmá posunulo, zdá se, úroveň vědy a znalostí od teorie k praxi, a v klinické praxi ku prospěchu našich těžce nemocných pacientů. Otázkou zůstává, zda konvenční PD roztoky mají ve světle těchto informací ještě vůbec místo při léčení PD pacientů v průmyslově rozvinutých zemích.

LITERATURA

1. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH vs standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4445–4453.
2. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, et al. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:8.
3. Opatrná S, Popperlová A, Kalousová M, Zima T. Low glucose degradation product peritoneal dialysis regimen is associated with lower plasma EN-RAGE and HMGB-1 proinflammatory ligands of receptor for advanced glycation end products. *Ther Apher Dial* 2014;18:309–316.
4. Tonar Z, Opatrná S, Křížková V, et al. A case study on peritoneal dialysis with biocompatible peritoneal dialysis fluid: increase in submesothelial compact zone thickness but not vessel density. *Ther Apher Dial* 2010;14:438–441.
5. Elphick EH, Teece L, Chess JA, et al. Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1526–1533.

Klinické a genetické prediktory průběhu a prognózy atypického hemolyticko-uremického syndromu

Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G, et al.; Global aHUS Registry. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome.

Kidney Int 2018;94:408–418.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je vzácné, život ohrožující onemocnění. Patří mezi trombotické mikroangiopatie (TMA) charakterizované mikroangiopatickou hemolytickou anémií, trombocytopenií a orgánovým poškozením v důsledku tvorby trombů v mikrocirkulaci. Ledviny jsou nejčastěji postiženým orgánem. Patofyziologickým mechanismem onemocnění je poškození cévního endotelu v důsledku poruchy regulace alternativní cesty komplementu, nejméně u 50 % pacientů se tak děje na podkladě genetických nebo autoimunitních abnormalit.¹ K empirické terapii mraženou plazmou (výměny plazmy, infuze plazmy), kterou jsou doplněny funkční regulační faktory komplementu a/nebo jsou odstraněny abnormální proteiny či protilátky proti faktoru H, přibyl v nedávné době ekulizumab. Vzhledem k velmi nízké incidenci aHUS je dostupnost klinických studií s dostatečnou silou limitována. Významnou možností získávání dat týkajících se této choroby se tak stávají mezinárodní registry. Celosvětový registr aHUS (Global aHUS Registry) je největším souborem demografických, klinických a genetických informací pacientů s diagnostikovaným aHUS.² Cílem komentované studie bylo analyzovat progresi renální insuficience, incidenci TMA a orgánového poškození s ohledem na genetický podklad u pacientů zařazených do registru před érou terapie ekulizumabem.

Jedná se o observační studii s retrospektivním i prospektivním sledováním pacientů zařazených do Global aHUS Registry. Analyzována byla data pacientů do listopadu 2015. Pokud byl pacientovi v průběhu sledování podán ekulizumab, byly pro analýzu použity pouze údaje předcházející léčbu. Do registru jsou zařazováni pacienti s klinickou diagnózou aHUS, podmínkou není prokázána genetická mutace nebo přítomnost protilátek proti faktoru H (anti-CFH). Ze studie byli vyloučeni pacienti se STEC-HUS (STEC – Shiga toxin produkující *Escherichia coli*) nebo s trombotickou trombocytopenickou purpurou (TTP). Data byla sbírána každých šest měsíců. Pro hodno-

cení extrarenální manifestace byl analyzován výskyt TMA, pro incidenci TMA byly využity údaje získané mezi lety 2006–2011 s délkou následného sledování více než šest měsíců. Do studie bylo zařazeno celkem 851 pacientů, z toho 387 (45 %) pediatrických, 464 (55 %) dospělých. Pozitivní rodinná anamnéza byla nalezena u 16 % (133) pacientů, častěji u dětí (20 % vs. 13 % u dospělých). Z toho v 73 % byl aHUS přítomen u příbuzných pouze prvního stupně, ve 12 % pouze u příbuzných druhého stupně a v 15 % u příbuzných obou stupňů; 55 % pacientů bylo ženského pohlaví. Medián věku byl v době stanovení diagnózy 21 let, u dětí 4 (1,0–8) roky, u dospělých 35 (27–51) let. U mužského pohlaví docházelo k manifestaci aHUS dříve (medián věku 10 let) než u žen (26 let).

U pacientů, u nichž bylo testováno pět a více známých genů asociovaných s aHUS (CFH, MCP, CFI, CFB, C3, DGK, THBD) nebo anti-CFH, jich 119 (45 %) mělo přítomnou mutaci v nejméně jednom genu a/nebo byly zjištěny anti-CFH. Při manifestaci v dětství byla častěji přítomna mutace MCP (membránový kofaktorový protein) ($p < 0,001$), u významně nižšího počtu dětských pacientů byla přítomna mutace CFI (komplementární faktor I) ($p = 0,004$) v porovnání s dospělými. Všeobecně nejnížší frekvenci výskytu měla mutace CFB (komplementární faktor B). Mutace diacylglycerolkinázy (DGK) byla zachycena u 8 % pacientů testovaných na tuto mutaci, vždy byla spojena s první manifestací v dětském věku. Pacienti s mutací CFI byli starší než pacienti, u kterých byla zachycena jiná mutace (medián věku první manifestace onemocnění 36 let). Anti-CFH byly nejčastější příčinou aHUS v dětském věku mezi 6–17 lety (medián věku manifestace 6,4 roku), aHUS při mutaci DGK se manifestoval dříve (medián 0,6 roku).

U 121 pacientů (14 %) byl v anamnéze přítomen faktor (transplantace, těhotenství, malignita, autoimunitní onemocnění, maligní hypertenze), který by mohl aktivaci komplementové kaskády potenciálně vést k manifestaci

aHUS. Střední doba mezi působením komplement aktivujícího faktoru a manifestací aHUS se různila. Kratší než měsíční interval byl přítomen u transplantace, těhotenství a maligní hypertenze. U malignit a autoimunitních chorob došlo k manifestaci aHUS s odstupem dvou a více let. Genetické vyšetření proběhlo pouze u 26 % pacientů s přítomným rizikovým faktorem, tudíž nebylo možné asociovat riziko mezi faktorem, genovou mutací a manifestací aHUS. Naproti tomu u pacientů, kde podmínky spojené s aktivací komplementu v předchorobí nebyly nalezeny ($n = 730$), byla mutace identifikována u 230 (32 %) z nich a genetické vyšetření neposkytlo přesvědčivou informaci u 55 % pacientů.

Při manifestaci aHUS v dětském věku je riziko progresu renální insuficience do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) nižší, než pokud dojde k manifestaci po 18. roce života (HR 0,55; 95% CI 0,4–0,7). Kaplanovy–Meierovy křivky jednorozměrného a pětiletého přežití bez ESRD po první manifestaci choroby dosahují hodnot 79 % a 73 % u pediatrických pacientů, 69 % a 51 % při manifestaci v dospělosti ($p < 0,001$). Rychlost progresu u dospělých nebyla ovlivněna vyřazením pacientů starších 51 let z analýzy, což naznačuje, že zvýšené riziko není ovlivněno křehkostí starších pacientů. Progrese renální dysfunkce nebyla rozdílná v závislosti na pohlaví ($p = 0,2$) ani na přítomnosti nebo absenci genetické abnormality ($p = 0,8$). Rychlost progresu do ESRD byla výrazně vyšší

při zachytu mutace CFH oproti pacientům, u kterých tato mutace nebyla přítomna ($p = 0,00002$). Naopak pomalejší progresse byla zachycena u pacientů s mutací MCP oproti pacientům bez této mutace. Přežití bez ESRD bylo lehce kratší u pacientů s přítomnými anti-CFH vůči těm, kde protilátky zachyceny nebyly ($p = 0,047$). Chronickou dialyzační léčbu (delší než tři měsíce) vyžadovalo 25 % pacientů, 21 % pediatrických pacientů, 27 % dospělých.

Celkem 65 % pacientů se záchytem TMA mělo nedávno diagnostikovaný aHUS. U 18 % pacientů byla TMA dokumentována po stanovení diagnózy vícekrát (≥ 2), četnost se nelišila mezi dětmi a dospělými. Extrarenální manifestace byla častější u pacientů v iniciální fázi onemocnění (19–38 %) v porovnání s obdobím po prvních šesti měsících (12–23 %). Při manifestaci v dětském věku byla častěji vyjádřena gastrointestinální symptomatologie (47 % vs. 33 %). V porovnání s dospělými trpěly děti méně často plicním postižením (12 % vs. 20 %).

Lze shrnout, že pokud dojde k první manifestaci atypického hemolyticko-uremického syndromu v dospělosti, jsou pacienti více ohroženi rychlejší progresí renálního postižení do ESRD. Ve vyšším riziku progresu renální insuficience se nacházejí pacienti s mutací CFH. Mutace MCP a DGK jsou asociovány s dětským věkem manifestace onemocnění, u pacientů s mutací CFI dochází ke klinickým projevům v dospělosti. Extrarenální manifestace je u aHUS častá.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom je stále málo známé, mnoha nejasnostmi opředené onemocnění. Od nástupu nového století došlo k větším pokrokům v porozumění patofyziologickým mechanismům a v léčbě aHUS. Nové znalosti přispěly k lepší definici aHUS a k odlišení od jiných forem trombotických mikroangiopatií. Přibližně až 70 % případů aHUS je způsobeno poruchou regulace alternativní cesty komplementu, nicméně s nálezem mutace DGK lze předpokládat, že existují i formy nezávislé na komplementu.³ Vzhledem k heterogenitě klinických projevů s různě významným mimorenálním postižením patří aHUS jistě mezi poddiagnostikovaná onemocnění. Registr Global aHUS je v současnosti největším zdrojem dat pacientů s tímto vzácným onemocněním. To je výhodou, nicméně i největším problémem interpretace dat. Nelze vyloučit, že pacienti s nejtěžším postižením zemřeli dříve, než byli do registru odesláni.

Diagnóza aHUS je stanovena na základě klinických parametrů po vyloučení TTP, STEC-HUS a sekundární TMA. Dosud neexistují specifické biomarkery, které by diagnózu potvrdily. Patrně nejobtížnějším momentem v diferenciální diagnostice je odlišení aHUS od sekundární TMA. Při klinickém podezření je doporučeno kvantifikovat složky komplementu a jejich regulátory (C3, C4, CFH, CFI, MCP, CFB), markery aktivity komplementu (CH50, AH50), vyšetřit přítomnost

anti-CFH protilátek. Snížení hodnoty C3 složky komplementu s normální koncentrací C4 může odrážet aktivaci alternativní cesty komplementu. Nicméně i pokud jsou tyto faktory v normě, diagnóza aHUS ještě není vyloučena. Genetické vyšetření genů se známou asociací k aHUS (CFH, CFI, MCP, C3, CFB, THBD, DGK, CFHR) je důležité pro potvrzení diagnózy, rozhodnutí o léčebné strategii a určení prognózy včetně stanovení rizik po transplantaci ledviny v případě ESRD. Genetické vyšetření ovšem trvá několik týdnů a genetická mutace je prokázána maximálně u 60 % případů aHUS.⁴ Z výše uvedených důvodů není podmínkou zařazení do registru doložená genetická dispozice. Diagnóza je postavena na klinickém zhodnocení lékařů napříč státy, jednotlivými centry a různě zkušenými lékaři, rovněž tak hodnocení TMA a validita genetické analýzy. Přestože se jedná o největší v současnosti dostupný soubor abnormalit komplementu u pacientů s aHUS, genetická analýza je k dispozici pouze přibližně u poloviny pacientů zařazených do registru.

Na základě některých dat z posledních let lze předpokládat, že některé genetické nebo získané abnormality v alternativní cestě komplementu mají spojitost s patogenezí sekundárních TMA. Jodele a spol. zjistili, že někteří dětské pacienti, u nichž se vyvinula po transplantaci kostní dřeně sekundární TMA, měli

mutaci v genu CFHR nebo u nich byly přítomny anti-CFH.⁵ Stejní autoři ukázali, že elevace hodnot solubilního C5b-9, markeru aktivace terminální části komplementové kaskády, je významným prediktorem prognózy TMA u těchto pacientů. Pacienti, u nichž v době diagnózy TMA byla zjištěna proteinurie a elevace hodnot C5b-9, měli přežít v jednom roce nižší než 20 %, zatímco pacienti bez proteinurie a s normálními koncentracemi C5b-9 dosáhli téměř 100% přežití.⁶ Těhotenství může být silným spouštěčem TMA. Považuje se za jednu z příčin sekundární TMA. Nicméně u žen s diagnostikovaným aHUS se onemocnění vyvíjí v souvislosti s těhotenstvím, většinou v období po porodu.⁷ Proto je výskyt TMA během těhotenství důležitým faktorem pro suspekci z aHUS. Syndrom HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), jedna z těžkých komplikací v graviditě, je rovněž považován za TMA. Jedním z výstupů „KDIGO controversies conference“⁸ je, že u pacientů s de novo TMA asociovanou s graviditou nebo s transplantací by mělo být provedeno kompletní genetické vyšetření vzhledem k vysoké prevalenci vzácných genetických mutací nebo s ohledem na přítomnost protilátek popsanych u těchto pacientů. Nositelé těchto tzv. rizikových haplotypů jsou asymptomatictí, v případě „druhého zásahu“, silného momentu aktivujícího komplement, se onemocnění rozvine. Jaká je prevalence aHUS s přítomností potenciálních vyvolávajících faktorů, není známo. V registru Global aHUS je tento anamnestický údaj znám pouze u 8 % pacientů. Nelze vyloučit, že tato nízká prevalence je dána tím, že pacienti, u nichž se předpokládalo, že se jedná o sekundární TMA, nebyli do registru zařazeni.

Terapie infuzemi nebo výměnami plazmy je stále nejrozšířenější léčbou první volby. Mortalita a množství pacientů, u kterých renální postižení progreduje do ESRD, jsou stále vysoké: 48 % dětských pacientů a 67 % dospělých umírá nebo dosahuje ESRD během tří let po stanovení diagnózy.⁹ Ekulizumab, monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, nyní nahrazuje terapii plazmou a stává se zlatým standardem v léčbě aHUS. Účinnost a bezpečnost ekulizumabu je již známa. U pediatrických pacientů s aHUS je doporučen jako léčba první volby. U dospělých může být léčba zahajována terapií plazmou tam, kde ekulizumab není dostupný nebo se jedná o sekundární TMA bez suspekce na abnormality komplementu. V komentované studii je prevalence ESRD zahrnutých pacientů v porovnání s dostupnými daty nízká. To může být ovlivněno podáním ekulizumabu u pacientů s rychlejším rozvojem renální dysfunkce a s těžším postižením, kteří byli z analýzy následně vyloučeni.

Komentovaná studie podporuje dostupná data, že atypický hemolyticko-uremický syndrom je závažné onemocnění s vysokým rizikem nevratného poškození ledvin a s vysokou mortalitou. Pokud se vyvine v dospělosti, je riziko selhání ledvin vyšší oproti riziku spojenému s propuknutím choroby v dětství. Rychlost progresu renální insuficience je vyšší u pacientů s mutací CFH. Atypický HUS stále patří mezi poddiagnostikovaná onemocnění, může se skrývat za sekundárními TMA. Postižení dalších orgánů (srdce, plíce, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, kůže) kromě ledvin není tak vzácné, za jaké bývá považováno.

LITERATURA

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676–1687.
2. Licht C, Ardisson G, Ariceta G, et al. The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. *BMC Nephrol* 2015;16:207.
3. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013;45:531–536.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
5. Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013;122:2003–2007.
6. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSC-T-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645–653.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859–867.
8. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
9. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844–1859.

Metformin u autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – experimentální hypotéza, nebo klinický fakt?

Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact?

BMC Nephrol 2018;19:282.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. V posledních letech proběhla řada klinických studií s tolvaptanem, somatostatinem a s různými imunosupresivními léky. K léčbě ADPKD byl zatím schválen pouze tolvaptan, jehož podávání po dobu jednoho roku stojí několik stovek tisíc korun. Léčba nesrovnatelně levnějším metforminem by byla jistě pro pacienty s ADPKD dostupnější.

Jedná se o malé retrospektivní tříleté srovnání pacientů trpících ADPKD a diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) léčených metforminem. Z celkem 300 pacientů s ADPKD byly vybrány dvě skupiny. První skupina byla tvořena sedmi pacienty trpícími ADPKD ve věku 18–65 let s progresivní polycystózou, s ledvinami nad 16,5 cm v podélném rozměru na ultrazvuku, se selháním ledvin v rodinné anamnéze před 65. rokem života, ve stadiu 3 chronického onemocnění ledvin (CKD 3). Tito pacienti byli z důvodu DM 2. typu léčeni po celou dobu 500–1 000 mg metforminu (500 mg 2× denně). V druhé kontrolní skupině bylo sedm pacientů s ADPKD odpovídajícího věku a funkce (ve stadiu CKD 2 a CKD 3a). Data jako ionty, urea, kreatinin, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) hodnocená po-

dle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), proteinurie, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) byla sbírána v ročních intervalech.

V prvním roce podávání došlo k poklesu hodnoty eGFR ve skupině s metforminem o 2,5 %, zatímco v kontrolní skupině o 16 %. Poté zůstala další dva roky v první skupině eGFR relativně stabilní (pokles –0,9; 95% interval spolehlivosti [CI] –2,7 až 0,9 ml/min/1,73 m² za rok) oproti druhé skupině (–5,0; 95% CI –6,8 až –3,2 ml/min/1,73 m² za rok, $p = 0,002$). Krevní tlak byl v obou skupinách dobře kompenzovaný při léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a/nebo při léčbě sartany. Hodnota HbA_{1c} dosahovala v průměru 6,2 ± 0,2 %, u pacientů s DM byl normální náález na očním pozadí, u čtyř pacientů nebyla přítomna ani mikroalbuminurie, jeden pacient trpěl nefrotickou proteinurií.

Pokles eGFR byl ve skupině diabetiků léčených metforminem významně pomalejší, celé tři roky byla eGFR stabilní. Přestože se jednalo o rizikovější pacienty, byl pokles eGFR během tří let významně pomalejší. Podávání metforminu bylo ještě ve stadiu CKD 3 bezpečné. U jednoho pacienta byla dvakrát přítomna symptomatická hypoglykemie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Tato malá retrospektivní studie má jistě řadu limitů, na druhé straně je to první studie s metforminem u pacientů s ADPKD se střední renální insuficiencí (CKD 3). Byl hodnocen malý počet pacientů, progresse byla stanovena na podkladě věku renálního selhání v rodině do 60 let a s podélným rozměrem ledviny 16,5 cm u pacientů starších 45 let. Nebyl měřen objem

polycystických ledvin magnetickou rezonancí (MR), nebyly známy mutace v genech PKD1/PKD2.

Metformin vedl k významnému zpomalení poklesu eGFR u pacientů s ADPKD, i když se jednalo o velmi nízký počet (sedm nemocných). Přestože šlo o pacienty trpící ADPKD a současně DM 2. typu a obezitou (BMI byl o 22 % vyšší než

v kontrolní ADPKD skupině), klesala hodnota eGFR významně pomaleji než u pacientů s ADPKD bez DM. Velmi důležité je i zjištění, že se u pacientů trpících ADPKD ve stadiu CKD 3 léčených metforminem nevyskytly žádné významné nežádoucí účinky. Roční pokles eGFR byl výrazně pomalejší než ve studii TEMPO s tolvaptanem ($-1,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ versus $-2,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Metformin aktivuje fosforylací AMP-aktivovanou protein-kinázu (AMPK), která pak inhibuje transmembránový chloridový kanál (CFTR). Inhibice tohoto kanálu suprimuje sekreci tekutiny a elektrolytů do cyst.^{1,2} AMPK navíc fosforyluje tuberin, a tím inhibuje aktivační cestu mTOR (mammalian target of rapamycin) v buňce. Abnormální aktivace cesty mTOR vede k proliferaci buněk v cystách a ke zvýšené apoptóze normálních tubulárních buněk. Předpokládá se tedy, že by metformin inhibicí CFTR a cesty mTOR mohl na dvou úrovních příznivě ovlivnit cystogenezi a zpomalit nárůst objemu cyst. Zvětšující se cysty utlačují funkční glomeruly, vedou k sekundární glomeruloskleróze, tubulointericiální fibróze a k poklesu renálních funkcí.

S metforminem u ADPKD proběhly pokusy na myších modelech a buněčných kulturách. Na buněčných modelech

bylo zjištěno, že metformin inhibuje aktivaci mTOR především u buněk s mutovanými polycystinem-1 a jen minimálně s mutovaným polycystinem-2. Metformin dále potencuje účinek rapamycinu na inhibici mTOR.³ Rapamycin byl také u pacientů s ADPKD opakovaně zkoušen. Léčba nižšími dávkami potencionovaná metforminem by mohla mít méně nežádoucích účinků. Asijská studie však prokázala i pozitivní působení metforminu na rozvoj cyst během vývoje u animálních modelů s mutovaným polycystinem-2.

Ve Spojených státech amerických byla nyní zahájena fáze II studie s metforminem u pacientů s ADPKD bez diabetes mellitus trpících CKD 1–3. Pacienti budou dle renální funkce léčeni 500–1 000 mg metforminu. Bude sledována především bezpečnost metforminu, výskyt hypoglykemie, laktátové acidózy a gastrointestinální intolerance. Dále bude kontrolován objem ledvin a jater na MR, kvalita života a nálezy v moči.⁴

Toto limitované retrospektivní pozorování vypadá z hlediska použití a účinnosti metforminu u pacientů s ADPKD velmi slibně. Léčba metforminem by byla nesrovnatelně levnější než léčba tolvaptanem. Je však nutné počkat na výsledky větších randomizovaných studií.

LITERATURA

1. Hallows KR, Raghuram V, Kemp BE, et al. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory by novel interaction with the metabolic sensor AMP activated protein kinase. *J Clin Invest* 2000;105:1711–1721.
2. Yang B, Sonawane ND, Zhao D, et al. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1300–1310.
3. Mekahli D, Decuypere JP, Sammels E, et al. Polycystin-1 but not polycystin-2 deficiency causes upregulation of the mTOR pathway and can be synergistically targeted with rapamycin and metformin. *Pflugers Arch* 2014;466:1591–1604.
4. Seliger SL, Abebe KZ, Hallows KR, et al. A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2018;47:352–360.

2018: Praktická doporučení pro léčbu arteriální hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti

Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.

J Hypertens 2018;36:1953–2041.

Necelý rok po publikaci nových amerických doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze¹ vyšla nová evropská doporučení. Jsou společným dílem Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology) a Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension). Síla doporučení je klasifikována jako **I** (důkazy a/nebo všeobecný souhlas s tím, že daná léčba nebo postup jsou přínosné, užitečné a efektivní), **IIa** (důkazy/přesvědčení jsou spíše na straně užitečnosti/efektivity), **IIb** (užitečnost/účinnost není zcela dokumentována důkazy/obecným názorem) a **III** (existují důkazy nebo obecné přesvědčení, že daná léčba nebo postup jsou neúčinné/neúčinné a v některých případech mohou být škodlivé). Rozsah materiálu neumožňuje stručný výtah, proto budou probrány pouze základní změny proti minulým doporučením.

Na rozdíl od amerických doporučení zůstaly klasifikace stupňů hypertenze stejné jako v předchozích doporučeních (tab. 1).

Novými koncepty oproti doporučením z roku 2013 jsou:

- I Měření tlaku:** Širší použití měření krevního tlaku (TK) mimo ordinaci, jako je ambulantní monitorace krevního tlaku (ABPM) a domácí měření krevního tlaku (HBPM), jako způsobu, jak potvrdit diagnózu, zjistit hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi a jak monitorovat účinnost léčby.
- I Větší důraz na snížení tlaku u starších a velmi starých pacientů:** Nižší prahové hodnoty a cíle léčby u starších pacientů s důrazem spíše na biologický než na chronologický věk (tj. důležitost křehkosti, nezávislosti a tolerance léčby). Doporučení, že léčba nemá být nikdy odmítnuta nebo vysazena jen na základě věku za předpokladu, že je tolerována.

- I Strategie jedné tablety ke zlepšení kontroly tlaku:** Doporučení kombinace dvou léků u většiny pacientů s hypertenzí. Strategie jedné tablety na krevní tlak, přednost má jedna kombinovaná tableta (SPC). Zjednodušené algoritmy pro léčbu – doporučení užívat inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů a/nebo s thiazidovým/thiazidům podobným diuretikem představuje základní strategii léčby pro většinu pacientů. Betablokátory se používají jen pro specifické indikace.
- I Nové cílové hodnoty TK u léčených pacientů:** Rozmezí cílových hodnot tlaku k lepší identifikaci cílové hodnoty a nižší bezpečnostní hranice u léčené hypertenze podle pacientova věku a dalších přidružených onemocnění.
- I Zjišťování špatné adherence k léčbě:** Silný důraz na důležitost zjišťování adherence k léčbě jako hlavního důvodu špatné kontroly hypertenze.
- I Klíčová role sester a lékárníků v dlouhodobé léčbě hypertenze:** Důležitá role sester a lékárníků v edukaci, podpoře a sledování léčených hypertenziků se zdůrazňuje jako součást všeobecné strategie ke zlepšení kontroly TK.

Na základě těchto nových principů došlo k následujícím hlavním změnám doporučení:

Diagnóza:

2013 (I): Měření krevního tlaku v ordinaci je doporučeno pro screening a diagnózu hypertenze.

2018 (I): **Doporučuje se diagnostikovat hypertenzi na základě:**

- I opakovaného měření tlaku v ordinaci nebo**

I měření tlaku mimo ordinaci pomocí ABPM a/nebo HBPM, pokud je to logisticky a ekonomicky schůdné.

Hranice pro léčbu – vysoký normální TK (130–139/85–89 mm Hg):

2013 (III): Dokud není dostatek nutných důkazů, nedoporučuje se začínat s medikamentózní léčbou u vysokého normálního tlaku.

2018 (IIb): Medikamentózní léčbu je možno zvážit, pokud je kardiovaskulární riziko velmi vysoké z důvodu přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění, zejména ischemické choroby srdeční.

Hranice pro léčbu – léčba hypertenze 1. stupně s nízkým rizikem:

2013 (IIa): Zahájení medikamentózní léčby by také mělo být zváženo u pacientů s hypertenzí 1. stupně a s nízkým nebo mírným rizikem, pokud je TK v tomto rozmezí při několika opakovaných návštěvách nebo je zvýšený podle kritérií pro ambulantní měření a zůstává v tomto rozmezí přes režimová opatření.

2018 (I): U pacientů s hypertenzí 1. stupně a s nízkým nebo mírným rizikem je doporučena medikamentózní léčba, pokud pacient zůstává hypertenzní po období režimových opatření.

Hranice pro léčbu – starší pacienti:

2013 (IIb): Antihypertenzní medikaci je možno zvážit u starších pacientů (alespoň pokud jsou mladší 80 let), když se hodnoty systolického tlaku nacházejí v rozmezí 140–159 mm Hg, pokud je antihypertenzní léčba dobře tolerována.

2018 (I): Snižování krevního tlaku léky a nemedikamentózní intervencí je doporučeno u fyzicky zdatných seniorů (věk > 65 let, ale ne > 80 let), pokud je systolický TK v rozmezí 1. stupně, pokud je léčba dobře tolerována.

Cílové hodnoty léčby:

2013 (I): Doporučuje se cílový systolický TK < 140 mm Hg.
2018 (I):

I Doporučuje se jako první cíl léčby snížit tlak pod 140/90 mm Hg u všech pacientů, a pokud je léčba dobře tolerována, hodnota krevního tlaku při léčbě by měla být 130/80 mm Hg nebo méně.

I U pacientů mladších 65 let je doporučeno ve většině případů snížit systolický TK do rozmezí 120–129 mm Hg.

Cílové hodnoty léčby u starších pacientů (65–80 let):

2013 (I): Je doporučena cílová hodnota tlaku 140–150 mm Hg.

2018 (I): U starších pacientů (≥ 65 let) se doporučuje cílová hodnota TK 130–139 mm Hg.

Cílové hodnoty léčby u pacientů starších 80 let:

2013 (IIa): Cílový systolický TK s hodnotami mezi 140–150 mm Hg by měl být zvažován u pacientů starších 80 let, jejichž původní tlak byl ≥ 160 mm Hg, pokud jsou v dobré fyzické a mentální kondici.

2018 (I): Cílový systolický tlak v rozmezí 130–139 mm Hg je doporučen pro pacienty starší 80 let, pokud je dobře tolerován.

Cílové hodnoty diastolického tlaku:

2013 (I): Je doporučeno vždy snížit diastolický tlak na hodnoty nižší než 90 mm Hg, kromě diabetiků, kde jsou doporučeny hodnoty < 85 mm Hg.

2018 (IIa): Cílový diastolický tlak < 80 mm Hg by měl být zvážen u všech hypertenzních pacientů, bez ohledu na riziko a přidružená onemocnění.

Zahájení farmakoterapie:

2013 (IIb): Zahájení medikamentózní léčby kombinací dvou léků může být zváženo u pacientů s výrazně zvýšeným úvodním tlakem nebo při vysokém kardiovaskulárním riziku.

TAB. 1 Kategorie klasifikace krevního tlaku

Kategorie	STK (mm Hg)		DTK (mm Hg)
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	120–129	a/nebo	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–89
Hypertenze			
Stadium 1	140–159	a/nebo	90–99
Stadium 2	160–179	a/nebo	100–109
Stadium 3	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90

DTK – diastolický krevní tlak; STK – systolický krevní tlak.

2018 (I): Je doporučeno zahájit antihypertenzní léčbu kombinací dvou léků, přednostně jako SPC. Výjimkou jsou křehcí starší pacienti a pacienti s nízkým rizikem a s hypertenzí 1. stupně (zejména pokud je hodnota systolického TK < 150 mm Hg).

Rezistentní hypertenze:

2013 (IIa): Antagonisté mineralokortikoidních receptorů, amilorid a alfa₁-blokátor doxazosin by měli být zváženi, pokud neexistují kontraindikace.

2018 (I): Doporučenou léčbou rezistentní hypertenze je přidání malé dávky spironolaktonu k dosavadní léčbě nebo přidání dalšího diuretického léku při in-

toleranci spironolaktonu, buď eplerenonu, amiloridu, vyšší dávky thiazidového/thiazidům podobného diuretika, nebo kličkového diuretika, případně přidání bisoprololu nebo doxazosinu.

Přístrojová léčba hypertenze:

2013 (IIb): V případě neúčinnosti medikamentózní terapie je možno zvážit invazivní výkony, jako je renální denervace nebo baroreceptorová stimulace.

2018 (III): Použití přístrojové léčby hypertenze není doporučeno pro rutinní léčbu hypertenze, pokud nejde o klinické studie a randomizované studie, dokud nebudou k dispozici další důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti.

KOMENTÁŘ

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

Nedávno byla publikována výše zmíněná americká doporučení, která výrazně posunula hranice hypertenze do hodnot, které jsme dříve považovali za normální. Proto je poměrně překvapivé, že evropská doporučení ponechala tabulku kategorií vysokého tlaku beze změny. Je pravda, že riziko orgánového poškození stoupá již od velmi nízkých hodnot krevního tlaku. Autoři evropských doporučení však soudí, že hypertenze by měla být definována tak, aby přínosy léčby dané úrovně tlaku převážily nad jejími riziky. Cílové hodnoty léčeného tlaku jsou však posunuty do nižších úrovní a prakticky se s americkými shodují. Stejně tak se na rozdíl od dřívějších názorů doporučuje léčit starší i velmi staré pacienty, samozřejmě s přihlédnutím k jejich celkovému stavu a toleranci léčby.

Pokud jde o zásadní změny oproti předchozím doporučením, je potěšitelné, že jsou většinou lépe dokumentovány, a mají tedy vyšší sílu, ale ve stejném směru. Jsou tři výjimky:

V souladu s americkými doporučeními je považováno za vhodné medikamentózně léčit pacienty v kategorii vysokého normálního tlaku, jestliže mají vysoké kardiovaskulární riziko. V předchozí verzi se toto zásadně nedoporučovalo bez ohledu na kardiovaskulární riziko. Druhou výjimkou je použití přístrojových metod korekce krevního tlaku tam, kde je farmakoterapie neúčinná. Zatímco dříve byly opatrně doporučovány, nyní se přesunuly do kategorie III, a jsou tedy prohlášeny za neúčinné, což ve světle dosavadních publikovaných studií není pravděpodobně překvapením. Výzkum

a klinické studie však zatím neřekly poslední slovo, není tedy vyloučeno, že další verze guidelines přinese změnu opačným směrem. Třetí výjimkou je doporučované snížení diastolického krevního tlaku na hodnoty nižší než 80 mm Hg. Zatímco snížení na hodnoty nižší než 90 mm Hg je nepochybně přínosné, další snižování nemá tak dobré důkazy, a je tedy v kategorii IIa.

Oproti minulosti je doporučeno začínat léčbu při závažnějších stavech rovnou dvojkombinací, nejlépe ovšem v jedné tabletě. To může být jistě dobré v případech, že výrobce dodává tablety různé síly a umožňuje tak titraci dávky. Pokud tomu tak není, pak je podle mého osobního názoru lépe takovou kombinaci nezačínat.

Výhodou nových doporučení je i relativně jednotný režim ACEI/ARB + blokátor kalciových kanálů / diuretikum, případně trojkombinace těchto léků. Dřívější rozsáhlé tabulky doporučující, jaké léky užívat u jakých přidružených onemocnění, jistě nevedly ke zlepšení péče o pacienty s hypertenzí.

Závěrem je vhodné uvést jeden z bodů souhrnu: Jsou dvě nejčastější příčiny nedostatečně kontrolované hypertenze i přes podávanou léčbu. První z nich je terapeutická indolence, tedy pokračování ve stejné terapii přesto, že není dosaženo cílových hodnot TK. Druhou je pak nedostatečná adherence pacientů k léčbě. To jsou parametry, které nezmění ani sebelépe vypracovaná doporučení, ale jejich zlepšení by výrazně zvýšilo procento správně léčených pacientů.

LITERATURA

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood

Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71:1269–1324.

Proč (jsme si vybrali) nefrologii? Příklad táhne!

Beckwith H, Kingsbury M, Horsburg J. Why do people choose nephrology? Identifying positive motivators to aid recruitment and retention.

Clin Kidney J 2018;11:599–604.

Titulek velmi zajímavého článku publikovaného letos v časopise *Clinical Kidney Journal* je delší než nadpis tohoto příspěvku. Je totiž rozšířen o sdělení, že zkoumá (a přináší) pozitivní motivační linie pro výběr oboru nefrologie a setrvání v něm.

Je známou skutečností, že lékařů je (nejen u nás) málo. Ponechme důvody, které k tomu vedou, včetně těch, které vedou k přesunům nefrologů mezi zeměmi (což je zcela legitimní a nelze tomu zabránit zákazy či příkazy zůstat zde, jak se direktivně ozývá občas nejen z řad širší veřejnosti [pacientů], ale občas též od občanů veřejně činných). Předmětem článku je zúžení problému nedostatku lékařů pro obor nefrologie. Konkrétní linií článku je hledání a formulace pozitivně motivujících skutečností, které vedou k (trvalému) zájmu o nefrologii (resp. by k zájmu o nefrologii mohli vést).

V prvé řadě: nedostatek nefrologů není problémem jen „naším“, tj. České republiky, ale je to problém celého rozvinutého (západního) světa. Nabízenou možnost stát se nefrologem odmítla v roce 2017 plná čtvrtina adeptů. Neboli od začátku je jasné, že ve Velké Británii bude pro obor nefrologie chybět čtvrtina potřebných lékařů tohoto oboru. Stejný problém se již nejméně deset let řeší ve Spojených státech amerických. V roce 2009 byl dokonce publikován článek nazvaný Nefrologie: obor, který potřebuje resuscitaci.¹

Autoři komentované studie uvádějí, že dosud nejsou (nebyla) k dispozici žádná kvalitativní data ohledně motivů výběru nefrologie. Několik předchozích publikací, zejména z USA a Austrálie, se sice tématu věnovalo, ale s mnohem menší přesností výsledků, neboť byly založeny na metodě dotazníků zasílaných „elektronicky“.²

Zde autoři přistupují k tématu metodicky, nikoliv jen novou studií, ale i souhrnnou analýzou výsledků studií dosavadních. Kromě faktorů, které vedly k volbě nefrologie, se zabývají i časovým aspektem a sledují, kdy toto rozhodnutí nastalo.

Samotná studie proběhla ve Velké Británii, na velkém renomovaném londýnském pracovišti superspecializo-

vané nefrologické péče („tertiary center“) a schválila ji příslušná etická komise. K účasti byli vyzváni všichni lékaři-nefrologové, kteří pracují v oboru tři a více let. Všichni zúčastnění se podrobili semistrukturovanému validizovanému rozhovoru, jenž byl veden interpretativním fenomenologickým přístupem (interpretative phenomenological analysis, IPA), a výsledky byly zpracovány specifickou metodou. Tento přístup se soustředí na vlastní „prožité“ zkušenosti těch, kteří se do studie zapojili.

Rozhovory byly audiometricky zaznamenány („nahrávány“), ručně přepsány a předloženy zkoumaným subjektům ke kontrole, aby bylo zaručeno, že získané podklady jsou autentické a odpovídají skutečně tomu, co dotazovaný řekl. Vlastních rozhovorů bylo vícero (až devět). Data byla zpracována anonymně. Celkový počet účastníků dosahoval 11, z toho šest působilo v pracovní pozici konzultanta.

Sumární analýza ukázala, že počet uvedených motivů, resp. témat byl více než 20. Tato témata byla rozdělena do šesti kategorií (viz níže).

Většina respondentů uvedla, že motivem byl pozitivní přístup jejich učitelů a též pracovní kolektiv na pracovišti učitele, včetně celkového směřování tohoto pracoviště (posun dopředu, pozitivní přístup k pacientům, ochota předávat zkušenosti, pomoc učitelů při „zařazení do kolektivu“ apod.). Někteří dokonce uvedli, že tato zažitá skutečnost byla naprosto zásadní pro jejich rozhodnutí stát se (stejně jako učitel) nefrologem.

Dalším důležitým prvkem pro rozhodování bylo vnímání sounáležitosti s celým týmem, tj. vlastní zařazení, nikoliv vlastní individualismus.

Vlastní zájem o nefrologii získali někteří účastníci již během studia. Častěji to však bylo v prvních letech praxe (zejména pokud začali pracovat již na nefrologickém oddělení), ale také později, když už obor dobře poznali. Přitom někteří do oboru zprvu vstoupili pragmaticky (akceptovali pracovní místo) a až časem se pro obor nadchli. Stejně tak ovšem platí i opačná verze: lékaři, kteří vstoupili do oboru nefrologie z jakéhokoliv důvodu (zájem o obor či přístup pragmatický), se od oboru natrvalo od-

klonili, pakliže jejich vstupní zkušenosti přinesly zklamání (neochota na pracovišti, nezáměr učitelů a mnohé další okolnosti).

Ve Velké Británii je nefrologie považována za plnohodnotný specializovaný obor, s velkým objemem potřebných a nutných znalostí, s velkou pracovní zátěží, což někdy lékaře odráželo (a odráží).³ Mimo jiné se též ukázalo, že pokud „zacvičení“ do tajů nefrologie probíhá příliš stručně, příliš povrchně, adepti jsou zklamáni z intelektuálního „nevyužití“ a přejdou na jiný obor.

Pro volbu oboru nefrologie byli důležití nejen učitelé a kolegové, ale také samotní pacienti. Respondenti je vnímali jako pozitivně motivované, se zájmem o problém a s motivací se uzdravit. Je velmi zajímavé, že lékaři uváděli jako pozitivní motivaci i to, že pacient v jejich péči setrvává prakticky stále (při chronickém onemocnění ledvin), tzn. že mohou pacienta dobře poznat a cíleně a se zájmem se o něj starat, a to i při různých stádiích onemocnění a z toho plynoucích různých léčebných metodách.

Dalším pozitivně motivujícím momentem byla širší obora a jeho velká pestrost, přesah do mnoha dalších specializací a subspecializací, s vytvářením multioborových pracovních skupin. Současně bylo zmíněno, že pro neznalé (studenty) se vlastně multioborový přístup nefrologie vůbec nemusí objevit, že ho nečekají, ba dokonce ani nevidí. Pak bylo důležité to, že byli přítomni na konkrétním multidisciplinárním semináři či pracovní poradě, kde se přímo řešily komplikované případy.

Důležitým faktorem je i šířka pracovního zaměření, od akutních až kritických stavů po standardní, byť stále velmi zajímavou klinickou práci. Objevily se i odpovědi, které vyznívaly či konkrétně uváděly, že „nefrologie je obor, který nabízí absolutně všechno“. Nefrolog je podle těchto respondentů skutečný a potřebný odborník, avšak nezůstává „v izolaci“, dokáže se (a musí dokázat) orientovat v celé šíři komplexních problémů, tj. mít znalost napříč obory (s dominancí oborů interních). Nefrolog se nikdy nenudí! Řeší velké spektrum nemocí ledvin s různým a v čase měnlivým (!) klinickým obrazem i vývojem

nálezů zobrazovacích a laboratorních metod, což mnohé nefrology přitahuje.

Důležitým důvodem pro volbu nefrologie byla i akademická cesta, resp. její dostupnost. Zde hrálo hlavní roli buď rozhodnutí lékaře-nefrologa samotného, ale častější byla role učitele („umět nadchnout“ i na této cestě). Nelze tedy říci, že nefrologové mají menší kariérní zapojení než ostatní.

Pro pozitivní motivaci se (kupodivu) jako zásadní ukázala skutečnost, že pacienti s onemocněním ledvin vyžadují často komplexní, avšak současně „odlišný“ přístup k řešení jejich komplikací, tj. že často je diagnostika i léčba složitá, vyžadující hluboké znalosti a hlubokou rozvahu.

Výše uvedené pozitivní motivy lze schematicky rozdělit na tyto okruhy:

- role „modelů“ (učitelů, kolegů; ale i atmosféry pracoviště),
- dřívější zkušenost (rozhodnutí stát se nefrologem při dobré zkušenosti s prací v tomto oboru),
- vztahy (příznivé klima, multidisciplinární přístup, dlouhodobá kontinuita péče a navázaný vztah s pacienty),
- diverzita pacientů (individuální projevy nemoci, specializace a současně mezioborové znalosti, akutní i chronická potřeba péče),
- akademický svět (zájem o výzkum, zájem o inovace),
- vnitřní uspokojení a naplnění (různorodé možnosti, např. zájem o procedury a výkony potřebné v nefrologii, či naopak zájem o klinický přístup, splnění přání stát se „obdivovaným“ [odborníkem] ve své rodině i ve svém okolí, kariérní možnosti).

Na závěr je důležité ještě zopakovat, že dotazovaní byli vesměs zkušenými nefrology, kteří pracovali na vysoce specializovaném nefrologickém pracovišti. Velmi pravděpodobně toto pracoviště nebylo jejich první zastávkou, neboť pro daná funkční místa bylo nutno projít konkurzem. Nejde tedy o reprezentativní vzorek nefrologů, ale o vzorek nefrologů z řad odborníků pracujících též jako superspecializovaní odborníci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Autoři uvádějí, že jejich publikovaná práce je vůbec první, která nesledovala záporny (tj. faktory, které od nefrologie odrážejí), ale naopak kladně, pozitivně, která k nefrologii přitahuje! Metodika studie není dotazníková, ale je skutečně autentická, plynoucí ze skutečného živého rozhovoru se skutečnými nefrology „zapálenými“ pro svůj obor, s nejméně tříletou praxí v nefrologii. Všichni pracovali na „terciárním“ pracovišti, což opět je při hodnocení výsledků nutno mít na zřeteli.

Pokud bereme komentovanou studii jako první, je to mimo jiné i pro použitou metodiku (nebyly použity dotazníky), což umožnilo získat validní a přitom komplexní výsledky (byť

počet probandů byl malý, získané informace byly autentické a podrobné). Nelze však neuvést, že existují i jiné analogické studie. Jako příklad lze uvést studii z USA.² Metodika této práce vycházela z anonymního dotazníku vyplněného elektronicky, rozeslaného všem členům Americké nefrologické společnosti v roce 2009 (n = 3 399). Návratnost vyplněného dotazníku byla 23 %. Průměrný věk respondentů činil přibližně 50 let, téměř polovina pracovala na „akademických“ pracovištích. Zájem budoucích nefrologů začal během studia. Hlavním důvodem výběru oboru byly pozitivní zkušenosti s „mentory“ (učiteli) a také absolvování „volitelných“ nefrologických předmětů.

Pro akademické nefrology byla důležitá intelektuální stimulace. Pro ostatní byla mimo jiné významná i geografická lokalizace.

Pokud zkoumáme negativa, můžeme se pokusit je eliminovat. Eliminace tohoto typu je vždy extrémně složitá (negativa se převrací v pozitiva mnohem obtížněji a s mnohem větším rizikem neúspěchu než převádění opačným směrem – což ovšem nikdo nechce). Eliminace negativ, i kdyby se přes všechno úsilí provedla, ještě vůbec neznamená, že pozitiva se objeví samovolně a zaujmou jaksi automaticky toto uvolněné pole. Naopak toto „očistěné“ pole zůstane prázdné! I v tomto je komentovaná práce velmi důležitá.

Myšlenka autorů zmapovat, co je vlastně tou „atraktivní“ motivací pro nefrologii, je velmi cenná. Vlastní článek je v úvodu sice spíše obecný, postupně však graduje a je zcela konkrétní. Silnou stránkou je i doplnění uvedených šesti „motivátorů“ konkrétními vřazenými úryvky z přepisu rozhovoru. To nejen dokládá autenticitu dat (pohled „vědecký“), ale vede i k zamyšlení. V popisovaných motivech objeví čtenáři totiž i motivy své, zcela totožné, byť možná už pozapomenuté.

Prezentované motivace jsou z reálného života, a to nejen lékařů-nefrologů dané „terciární“ nemocnice v Londýně. Je víc než pravděpodobné, že jsou shodné s motivacemi nefrologů v naší zemi. Sama jsem mezi motivy nenašla žádný, který by mne překvapil či mi byl nepochopitelný. A s radostí jsem vnímala, že mezi motivy v komentované práci se vůbec neocitl prvek „tržní“ či prvek jakéhokoliv hledání pohodlného pracovního

života (nikdo ani náznakem neuvedl, že „nefrologie je klidný obor pro ženy s dětmi“, jak jsem bohužel zaznamenala u nás).

U nás žádné podobné šetření podle mne neproběhlo. Možná by nebylo na škodu si vlastní průzkum udělat. Než však k tomu dojde (pokud vůbec), čas poplyne. Myslím, že díky této studii vlastně již nyní máme na stole vyjmenované a definované cesty, jak nefrology k oboru přitáhnout. Ano, ukazuje se, že nezastupitelnou roli hrají „učitelé“ (analogickým příkladem budiž sportovní trenéři). Toto lze s vysokou pravděpodobností považovat za zobecnitelné. Neboli u nás to je nejen starší kolega na mnoha pracovištích, ale především současná generace „lídrů“ naší nefrologie.

Nefrologii v České republice založili slovutní kolegové o generaci starší, než je generace současných „top pokračovatelů“. Je na jejich (naši) zodpovědnosti, jak se o obor postarají (postaráme). Vlastní příklad je pro mladé mnohem silnější než mnoho „naturálních“ pobídek! Využijeme této devízy, kterou máme v rukou?

Prostě, příklad táhne!

Na úplný závěr doufám, že bude příležitost a ochota našich expertů-učitelů nefrologie společně tento článek znovu projít, pročíst, poučit se z něj (z pozitiv!) a usilovat (alespoň vlastní prací, ale lépe na široké platformě) o to, aby pozitivní faktory motivace pro nefrologii získaly uznání a prostor v co největším rozsahu a působnosti.

LITERATURA

1. Lane CA, Brown MA. Nephrology: a speciality in need of resuscitation. *Kidney Int* 2009;76:594–596.
2. McMahon GM, Thomas L, Tucker JK, Lin J. Factors in career choice among US nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1786–1792.
3. Jhaveri KD, Sparks MA, Shah HH, et al. Why not nephrology? A survey of US internal medicine subspecialty fellows. *Am J Kidney Dis* 2013;61:540–546.

Sparsentan v léčbě FSGS – studie DUET

Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS.

J Am Soc Nephrol 2018;29:2745–2754.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je progresivní onemocnění glomerulů se zvláště vysokým výskytem u Afroameričanů, které končí zhruba u 50 % pacientů do deseti let od diagnózy vývojem terminálního selhání ledvin. Morfologický obraz je charakterizován glomerulárním poškozením primárně zaměřeným na glomerulární viscerální epiteliální buňku (podocyt) a definován přítomností sklerózy pouze v částech glomerulů (segmentální postižení) a pouze v některých glomerulech (fokální postižení) při vyšetření vzorku ve světelném mikroskopu. V postižených segmentech glomerulů jsou úseky kolabovaných kapilárních klíček se zmnožením mesangia a část kapiláry je uzavřena depozicí amorfni matrix a hyalinu, glomerulus v těchto úsecích často adhezuje k Bowmanovu pouzdru. FSGS postihuje jak dospělé, tak i děti, charakteristický je obraz nefrotického syndromu, s možnou progresí nemoci až do obrazu terminálního selhání ledvin. Renální poškození může vzniknout bez identifikovatelné příčiny, tzv. primární FSGS, nebo jako reakce na předchozí glomerulární poškození, glomerulární hypertenzi nebo na genetické vady, virové infekce či léky, tzv. sekundární FSGS. Jako primární FSGS je obvykle označována FSGS s předpokládanou imunologickou etiopatogenezí – s přítomností cirkulujících permeabilních faktorů, které poškozují podocyty a zvyšují tak glomerulární permeabilitu pro proteiny.^{1,2}

Jedním z klíčových cílů léčby glukokortikoidy a další imunosupresivní terapie (zejména blokátorů kalcineurinových inhibitorů) je snížení proteinurie, nezávislého prediktoru renálního přežití u pacientů s primární FSGS. I když jsou tyto léky téměř vždy kombinovány s blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), vede jejich podávání velmi často k navození celé řady nežádoucích účinků.

Velmi slibnou skupinu léků při ovlivnění proteinurie představují antagonisté endotelinového receptoru typu A (ET_A). Receptor ET_A zprostředkovává většinu potenciálně nebezpečných účinků endotelinu, zejména systémovou vazokonstrikci charakterizovanou vzestupem krevního tlaku, proteinurií a retencí soli a tekutin. Dále navozuje zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku, stimulaci zánětu a fibrózy. V renálních cévách endotelin cestou receptoru ET_A navozuje vazokonstrikci, aktivaci koagulace

a vede k endotelové dysfunkci. K rozvoji proteinurie přispívá snížením exprese nefrinu v podocytech, ovlivněním funkce podocytárního cytoskeletu s následnou fúzí pedicel podocytů. V mesangiálních buňkách vyvolává hypertrofii, stimuluje produkci extracelulární matrix a přispívá tak ke glomeruloskleróze. V tubulárních buňkách pak indukuje transformaci v mezenchymální buňky a podílí se tak na vzniku intersticiální fibrózy.³

V randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii DUET (A Randomized, Double-blind, Active-Control, Dose-Escalation Study) ve fázi II byl sledován účinek sparsentanu, duálního antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) a receptoru ET_A, na pokles proteinurie u primární FSGS ve srovnání se samostatně podávaným ARB – irbesartanem.

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 8–75 let ze Spojených států amerických a ve věku 18–75 let z Evropy. U všech pacientů byla biopsicky verifikována či genetickou analýzou stanovena diagnóza primární FSGS. Vstupním kritériem byl poměr protein/kreatinin v moči $\geq 1,0$ g/g (urine – protein/creatinine, UP/C) a odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration, eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² (dle rovnice MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] u dospělých, dle rovnice podle Schwartze u dětí). Užívání imunosupresivní medikace (kromě cyklofosfamidů a rituximabu) nebylo překážkou pro zařazení do studie, dávka užívaných imunosupresiv však musela být stabilní v období jednoho měsíce před randomizací, dále se nesměla měnit v průběhu následujících osmi týdnů, tedy ve dvojité zaslepené fázi studie. Po dvoutýdenním vysazení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a ARB byli pacienti randomizováni do skupin s postupným zvyšováním dávky sparsentanu (200 mg, 400 mg, 800 mg), nebo irbesartanu v dávce 300 mg/den. Vstupně byli do první skupiny zařazeni pouze dospělí (starší 18 let) pacienti s nejnižší dávkou sparsentanu (200 mg). U osmi pacientů byla po čtyřech týdnech léčby na základě vyhodnocení bezpečnosti povolena randomizace dalších sledovaných skupin ve věkové skupině 8–17 let (sparsentan v dávce 400 mg nebo irbesartan v dávce 300 mg). Podobně byly prováděny postupně bezpečnostní kontroly po užívání sparsentanu v dávce

400 mg a později 800 mg. Irbesartan byl u randomizované skupiny podán v prvním týdnu v dávce 150 mg/den, s eskalací dávky na 300 mg/den po dobu dalších sedmi týdnů. Pacienti s tělesnou hmotností ≤ 50 kilogramů dostávali dávku sníženou o 50 %. Po ukončení dvojité zaslepené fáze (osm týdnů) měli pacienti možnost pokračovat již v otevřené periodě léčby sparsentanem po dobu následujících 144 týdnů.

Primárním sledovaným parametrem bylo hodnocení vývoje proteinurie (poměru UP/C) po osmi týdnech léčby. Sekundárním sledovaným parametrem pak bylo hodnocení dosažení parciální remise FSGS, definované $UP/C \leq 1,5$ g/g a přítomností více než 40% snížení proteinurie oproti výchozím hodnotám. Dalšími sledovanými parametry byly změny systémového krevního tlaku, eGFR a jiné vybrané laboratorní nálezy.

V období od dubna 2014 do dubna 2016 bylo do studie randomizováno celkem 109 pacientů, z nichž 18 pacientů bylo ve věku do 18 let. Třiasedmdesát účastníků užívalo sparsentan a 36 účastníků užívalo irbesartan. Dvojité zaslepenou fázi studie dokončilo 94 % pacientů, 88 % pacientů poskytlo vstupní vzorek moči a po osmi týdnech trvání studie vzorek moči ke stanovení primárních cílových ukazatelů. Mezi sledovanými skupinami nebyly v době randomizace shledány významné rozdíly v užívání antihypertenzní medikace a imunosupresivní léčby.

Podávání sparsentanu vedlo ve srovnání s irbesartanem po osmi týdnech léčby k signifikantnímu snížení proteinurie (44,8 % vs. 18,5 %, $p = 0,006$), výraznější snížení UP/C

bylo přitom zřejmé ve skupinách pacientů léčených vyššími dávkami (400 mg a 800 mg) sparsentanu (47,4 % vs. 19 %, $p = 0,01$). Parciální remise byla navozena u 28 % pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s 9 % pacientů léčených irbesartanem ($p = 0,04$). Kompletní remise ($UP/C < 0,3$ g/g) bylo dosaženo u tří pacientů užívajících sparsentan. U žádného pacienta léčeného irbesartanem nebyla navozena kompletní remise. Léčba sparsentanem ve vyšších dávkách (ve skupině užívající 800 mg) vedla k lepší kontrole krevního tlaku ve srovnání se skupinou užívající irbesartan ($p < 0,05$). Ve stanovení odhadované glomerulární filtrace nebyly zaznamenány změny v průběhu léčby sparsentanem ani irbesartanem. Také hodnoty sérového albuminu a kreatininu byly podobné v obou srovnávaných skupinách. Při léčbě sparsentanem byl pozorován sklon k rozvoji hyperkalemie a k poklesu koncentrace hemoglobinu a hematokritu.

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly mezi skupinami užívajícími sparsentan a irbesartan pozorovány významné rozdíly. U pacientů léčených sparsentanem byly častěji přítomny hypotenze, závratě, otoky a zažívací obtíže v podobě nauzey, zvracení či průjmů. U skupiny pacientů léčených irbesartanem byly naproti tomu častěji pozorovány únava, sklon k infekcím horních cest dýchacích, svalové křeče a hyperkalemie. V rozvoji otoků nebyly zaznamenány zřetelné rozdíly ve sledovaných skupinách, užívání kličkových diuretik bylo však častěji nutné ve skupině léčené sparsentanem. Žádné nežádoucí účinky léčby nevedly k nutnosti přerušování či ukončení studie.

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Nikola Mejzlíková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Z výsledků komentované studie je zřejmé, že krátkodobá duální blokáda ARB a receptorů ET_A sparsentanem (zejména v dávce 400 mg a 800 mg) vede k signifikantnímu poklesu proteinurie ve srovnání s podáváním samotného ARB (irbesartanu), užívání sparsentanu navíc vede třikrát častěji k navození parciální remise.

Vliv duální blokády ARB a ET_A na proteinurii byl již detailněji studován u nemocných s diabetickou nefropatií.⁴⁻⁶ Oproti tomu zkušenosti s touto duální blokádou jsou u nediabetických nefropatií dosud limitované. V práci britských autorů byl popsán účinek blokátoru endotelinových receptorů sitaxsentanu podávaného společně s blokátorem RAS u pacientů s primárními a sekundárními nediabetickými glomerulopatiemi.⁷ Zvýšená účinnost duální blokády je vysvětlována ovlivněním prakticky všech ledvinových buněk, s protektivním účinkem zejména na podocyty.⁸ Ve spektru dalších účinků nelze opominout nefroprotektivní antifibrogenní, protizánětlivý a antioxidační účinek.^{9,10}

Ačkoliv dosažení remise vymizením proteinurie je zásadní pro dlouhodobé udržení renální funkce u pacientů s FSGS, výpovědní hodnota krátkodobých změn proteinurie pro hod-

nocení účinnosti léku je široce diskutována.¹¹ K přesnějšímu stanovení účinnosti léčby byla na základě analýzy několika souborů pacientů s primární FSGS definována parciální remise určovaná poklesem $UP/C > 40$ % k hodnotám $\leq 1,5$ g/g. Dosažení parciální remise bylo v mnoha studiích asociováno se zlepšením renální prognózy nemocných.¹² Zvýšení počtu dosažených parciálních remisí po dvojité zaslepené fázi studie DUET představuje nadějný výsledek v pokračující, otevřené periodě léčby sparsentanem.

Na základě zkušeností z předchozích studií s léčbou selektivními blokátory endotelinu byla zvláštní pozornost věnována vlivu na retenci tekutin. Rozvoj otoků byl častěji pozorován v kohortě pacientů léčených sparsentanem, současně byl přítomen mírný pokles koncentrace hemoglobinu či hematokritu, nejspíše v souvislosti s hemodilucí. Počet pacientů s masivními otoky vzrostl z 2 % na 5 %, s adekvátní nutností navýšení dávky kličkových diuretik. Posouzení vlivu samotného antagonisty endotelinu na rozvoj edémů je však obtížné z důvodu multifaktoriální etiologie otoků u nemocných s nefrotickou proteinurií.

Ačkoliv ve studii byla zařazena velká část pacientů s malou až střední proteinurií nedosahující nefrotického stupně, tedy

s mírnější formou FSGS a nižším rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin, mnoho z těchto pacientů mělo anamnesticky plně rozvinutý nefrotický syndrom, při randomizaci však s již navozenou parciální remisí při imunosupresivní léčbě. Kromě léčby pacientů s nefrotickou proteinurií se předpokládá také pozitivní vliv léčby sparsentanem na reziduální proteinurii.

Závěrem lze shrnout, že podávání duálního antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II a receptoru ET_A (sparsentanu) ve studii DUET vedlo po osmi týdnech léčby (v dávce ≥ 400 mg/den) k signifikantnějšímu snížení proteinurie

ve srovnání s terapií izolovaným ARB (irbesartanem, v dávce 300 mg/den). Účinnost léčby sparsentanem bude dále vyhodnocena po ukončení pokračující, otevřené fáze studie DUET a zejména pak ve fázi III studie DUPLEX (A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Active-Control Study of the Effects of Sparsentan, a Dual Endothelin Receptor and Angiotensin Receptor Blocker, on Renal Outcomes in Patients With Primary FSGS). Zajímavé bude jistě také vyhodnocení účinku dlouhodobé léčby sparsentanem na zachování renální funkce.

LITERATURA

1. Reiser J, Nast CC, Alachkar N. Permeability factors in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:417–421.
2. Kronbichler A, Leierer L, Oh J, et al. Immunologic changes implicated in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:2150451.
3. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:134–139.
4. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:763–772.
5. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1083–1093.
6. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. ASCEND study Group: Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
7. Dhaun N, MacIntyre IM, Kerr D, et al. Selective endothelin-A-receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2011;57:772–779.
8. Buelli S, Rosanò L, Gagliardini E, et al. β -arrestin-1 drives endothelin-1-mediated podocyte activation and sustain renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:523–533.
9. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:896–904.
10. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877–R884.
11. Troyanov S, Wall Ca, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061–1068.
12. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:414–421.

Časná rekurence C3 glomerulopatie po transplantaci ledviny?

MUDr. Michal Schmalz; MUDr. Janka Slatinská, FEBTM; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: transplantace ledviny od geneticky nepříbuzného žijícího dárce - rekurence C3 glomerulopatie - nefrotická proteinurie - inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

Kazuistika

V květnu letošního roku byl odeslán do naší předtransplantační ambulance 23letý muž se selháním funkce ledvin na podkladě C3 glomerulopatie. Potenciální dárkyní byla matka nemocného, která byla po vyšetření shledána optimální kandidátkou (genetické vyšetření – negativní). Nemocný byl vyšetřen dle předtransplantačního protokolu bez zjevných kontraindikací k transplantaci ledviny.

Pacient v dětství prodělal pouze běžná dětská onemocnění, vážněji nestonal. V patnácti letech při preventivní prohlídce byla náhodně zachycena arteriální hypertenze. Následně byla vyšetřena moč s nálezem proteinurie a mikroskopické erytrocyturie. Byla provedena biopsie a z biptického vzorku byla stanovena diagnóza membranoproliferativní glomerulonefritida typu I. Nefrologem-pediatrem byla zahájena terapie kortikosteroidy, která však nevedla ke zlepšení. Po čtyřech letech dochází u pacienta k náhlému zhoršení stavu. Nefrotický syndrom byl plně rozvinut (proteinurie > 20 g/den) a byly opakovaně naměřeny nízké hodnoty C3 složky komplementu. Byla zopakována biopsie ledviny a biptický nález potvrdil podezření na C3 glomerulopatii (dle ELMI typ I). Vzhledem k nálezům byl pacient komplexně přešetřen a sekundární příčina byla vyloučena; C3 nefritický faktor nebyl nalezen. Dále bylo odesláno i molekulární genetické vyšetření aktivity komplementu do Budapešti. Výsledek vyšetření potvrdil neúměrnou aktivaci alternativní cesty komplementu. Patogenní mutace ale nebyla detekována. Vzhledem k biptickému nálezům byla zahájena terapie cyklofosfamidem. Kvůli nulovému účinku a navození sekundární sterility však byla zastavena. Následně byla zahájena léčba cyklosporinem, nadále však docházelo k progresi onemocnění. Jako záchranná terapie byl vyzkoušen krátce i ekulizumab. Po čtyřech letech od diagnózy došlo k selhání funkce ledvin a bylo nutné zahájit dialýzu. Následně byl pacient odeslán k transplantaci ledviny.

Po převzetí pacienta do naší péče jsme se rozhodli upřednostnit transplantaci ledviny od geneticky nepříbuzného žijícího dárce. Pacienta jsme zařadili do programu párových výměn. V září letošního roku pak dvojice (pacient a jeho matka) našla uplatnění v rámci mezinárodní párové výměny. S identifikovaným dárce z Vídně bylo dokonce dosaženo více HLA (human leukocyte antigen, lidský leukocytární antigen) shod, nemocný nebyl senzitivizován (panel-reaktivní protilátky [PRA] 0 %, žádné přítomné anti-HLA protilátky). V rámci prevence rekurence C3 nefropatie jsme provedli tři výměny plazmy před transplantací. V rámci indukční imunosuprese byl podán basiliximab se standardní trojkombinací, dále bylo v plánu pokračovat ve výměnách plazmy pro transplantaci.

Vlastní operační výkon byl komplikovaný pro komplexní anatomii štěpu dárce. Na back-table chirurg anastomozoval tři tepny za pomoci kadaverózního tepenného Y-graftu, kterým byly tepny propojeny. Po tepenné anastomóze byla reperfuze štěpu mapovitá s výpadky. Po transplantaci se funkčně rozvíjela pomalu, dialýza však potřeba nebyla. Vzhledem k obtížnému operačnímu výkonu jsme předpokládali přítomnost akutní tubulární nekrózy. Od samotného počátku byla přítomna vysoká proteinurie, ze sběrů moči více než 15 g/den. Teoreticky by se mohlo jednat o časnou rekurenci C3 glomerulopatie. Dle plánu jsme pokračovali ve výměnách plazmy, ovšem ani šestý pooperační den po transplantaci nedošlo k poklesu proteinurie a navíc byla přítomna špatně kontrolovatelná arteriální hypertenze. Laboratorně byla hodnota C3 složky komplementu snižena, koncentrace kreatininu klesala velmi pomalu. Byla proto indikována biopsie štěpu, zejména k vyloučení rejekční komponenty procesu. Dle biptického nálezu byla vyloučena rejekce a rovněž nebyly zjištěny žádné známky rekurence základního onemocnění, byla přítomna akutní tubulární nekróza (ATN).

Již před biopsií byla vyslovena myšlenka, že vzhledem ke krátké době léčby dialýzou (čtyři měsíce) a vzhledem k zachované reziduální diuréze 1 l/den mohou významně přispívat k naměřené hodnotě proteinurie pacientovy vlastní ledviny. Reziduální funkci vlastních ledvin jsme ověřili statickou scintigrafií ledvin, podíl vlastních ledvin na globální renální funkci činil 25 %. Z těchto důvodů

jsme se rozhodli titrovat vzestupně léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) s cílem provést farmakologickou nefrektomií vlastních ledvin. Rovněž jsme ponechali poněkud vyšší koncentrace takrolimu. Během týdne došlo k poklesu proteinurie a při první ambulantní kontrole pak byla proteinurie negativní. Funkce štěpu se pomalu obnovovala nehledě na vyšší dávky ACEI.

KOMENTÁŘ

Nejlepší léčbou nezvratného selhání ledvin je transplantace ledviny od žijícího dárce. Dlouhodobé výsledky z velkých mezinárodních registrů ukazují, že po jejich transplantaci nejdéle přežívají ledviny od žijícího dárce při dosažení co nejvyšší míry shod v HLA systému. Příčinou selhání funkce štěpu v dlouhodobém horizontu je především chronická humorální rejekce¹ a o ní je známo, že vzniká častěji v případě menší míry HLA shody. Rekurence glomerulonefritidy pak představuje druhou nejčastější příčinu ztráty funkce štěpu ledviny. Pro úspěch transplantace ledviny, zvláště u mladších příjemců, je zásadní znalost základního nefrologického onemocnění. Pokud existuje riziko rekurence, je nezbytné modifikací léčebného protokolu toto riziko minimalizovat.

V našem případě bylo riziko časně rekurence vysoké. V případě C3 glomerulopatie není doporučováno realizovat transplantaci od geneticky příbuzného dárce.² Protože zdravá matka měla krevní skupinu o, jevílo se jako ideální zapojit dvojici do párové výměny.

C3 glomerulopatie, která byla v minulosti řazena mezi membranoproliferativní glomerulonefritidy (MPGN), patří ke skupinám renálních onemocnění charakterizovaných genetickou nebo získanou poruchou komplementu. Riziko rekurence membranoproliferativní glomerulonefritidy po transplantaci je vysoké a dosahuje 27–65 %. C3 glomerulopatie je vzácné onemocnění, jehož výskyt je zjištěn v 1,34 % renálních biopsiích na 1–2 miliony obyvatel/rok (je to desetkrát méně než v případě fokálně segmentální glomerulosklerózy nebo membranózní nefropatie). Onemocnění postihuje nemocné všech věkových kategorií, není vázáno na pohlaví a může se manifestovat jak v podobě nefrotického, tak i nefritického syndromu.³ Vzhledem k nízké incidenci C3 glomerulopatie nemáme k dispozici mnoho dat o úspěchu léčby, jde spíše o kazuistické případy.

Léčba C3 glomerulopatie u nativních ledvin a po transplantaci je nejistá. Doporučení jsou založena na současném pochopení patogeneze,⁴ ale bez ověření v klinických studiích. Kritická je identifikace abnormality komplementu⁵ a protilátek pomocí genetických testů. U nativních ledvin se využívá léčba cílená na T a B buňky pomocí nespécifických agens, jako je cyklofosfamid a mykofenolát mofetil. Avšak účinnost uvedených léků u prokázaných rekurencí C3 glomerulopatií je limitována (většina pacientů po transplantaci v době prokázané rekurence je již léčena mykofenolát mofetilem). Infuzní aplikace mražené plazmy jako náhrada chybějícího faktoru komplementu představuje výhodu při genetické mutaci CFH. V literatuře se někdy uvádí jako

vhodná terapie použití rituximabu a výměny plazmy, jasné důkazy o výhodě takovéto léčby ale chybějí.^{6,7} Z novějších studií je příslibem infuzní léčba pomocí solubilního komplementového receptoru 1 (CR1), který zlepšuje regulaci C3 a sérové hodnoty MAC (membránu atakujícího komplexu) u pacientů s rekurencí DDD (nemoci denzních depozit).³

V poslední době se hodně diskutuje možný přínos léčby ekulizumabem. Největší studie byla provedena u sedmi nemocných s C3 glomerulopatií. Po ukončení léčby u čtyř nemocných došlo k signifikantnímu zlepšení renální funkce nebo k její stabilizaci a k poklesu proteinurie. Nejmarkantnějšího terapeutického efektu bylo dosaženo v rozmezí od dvou týdnů do šesti měsíců od zahájení léčby. U jednoho nemocného došlo k relapsu onemocnění po ukončení léčby ekulizumabem, avšak po jejím opětovném zahájení nedošlo ke zlepšení renální funkce ani ke zmírnění proteinurie. U dvou nemocných bylo pozorováno zhoršení renální funkce a nárůst proteinurie i přes léčbu ekulizumabem.⁶ C3 glomerulopatie je dobře popsanou klinickou jednotkou jenom pár let, proto není překvapující, že terapeutické přístupy nejsou zatím jasně definovány.

V naší kazuistice se o časnou rekurenci C3 glomerulopatie nejednalo, alespoň prozatím. Za vším stála přetrvávající nefrotická proteinurie z vlastních ledvin. V případě reziduální diurézy se někdy stává, že masivní hydratace krátce při samotné transplantaci vede ke zvýšení diurézy i vlastních ledvin, zvláště pokud byla u nemocného provedena řádná ultrafiltrace při dialyzační léčbě. Protože dialýza trvala jenom několik týdnů, měla agresivní hydratace za následek vzestup diurézy i nefrotické proteinurie. Proto byla naše léčba relativně jednoduchá. Situaci komplikuje fakt, že i v případě ATN bývá přítomna malá i střední proteinurie. Nebyla tedy třeba žádná zvláštní imunosuprese a ani moderní „léčba“ rekurence ekulizumabem, o které jsme také uvažovali. Nejdříve jsme vyzkoušeli osvědčené postupy, využili jsme tedy antiproteinurický účinek ACEI. Inhibitory systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) se bezprostředně po transplantaci většinou nepoužívají, do terapie se zařazují později pro obavy z ovlivnění renální hemodynamiky a zpomalení rozvoje funkce transplantované ledviny. Ukazuje se však, a náš případ toto dobře dokumentuje, že u nemocných se zachovanou diurézou před transplantací a s případnou proteinurií mají inhibitory systému RAAS své místo krátce po transplantaci. Dosáhne se tak rychlejšího vyřazení reziduální funkce vlastních ledvin. Na dobrou funkci štěpu mají zřejmě jenom malý vliv. Toto pozorování je důležité, protože ošetřující tým může v případě vzácných diagnóz svoji pozornost mylně zaměřit právě na rekurenci.

LITERATURA

1. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103–109.
2. Salvadori M, Berton E. Complement related kidney diseases, Recurrence after transplantation. *World J Transplant* 2016;6:632–645.
3. Barbour S, Gill JS. Advances in the understanding of complement mediated glomerular disease: implications for recurrence in the transplant setting. *Am J Transplant* 2015;15:312–319.
4. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1278–1287.
5. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079–1089.
6. Welte T, Arnold F, Kappes J, et al. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol* 2018;19:7.
7. Garg N, Zhang Y, Nicholson-Weller A, et al. C3 glomerulonephritis secondary to mutations in factors H and I: rapid recurrence in deceased donor kidney transplant effectively treated with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Jan 23. doi: 10.1093/ndt/gfx369.

| Preemptivní transplantace ledviny

MUDr. Silvie Rajnochová Bloudíková, Ph.D.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Transplantace ledviny je v současné době metodou volby léčby terminálního selhání ledvin (ESRD). S ohledem na celkový zdravotní stav by transplantace ledviny měla být zvažována u každého pacienta s ESRD, který nemá absolutní kontraindikaci. Jedním ze zásadních prognostických faktorů ovlivňujících výsledek transplantace je doba strávená na dialýze, proto by mělo být cílem nefrologické péče realizovat transplantaci preemptivně, tj. ještě před zahájením pravidelné dialyzační léčby (PDL).

Předpokladem preemptivní transplantace je včasná reference a následná dispenzarizace nemocného ve specializované nefrologické ambulanci a jeho podrobná edukace o všech možnostech náhrady funkce ledvin. V případě záchytu pacienta již ve fázi terminálního selhání ledvin s nutností bezprostředního zahájení PDL je cílem uskutečnit transplantaci co nejdříve.

Preemptivně lze provést transplantaci od žijícího i zemřelého dárce. V České republice je možné zařadit pacienta na čekací listinu k transplantaci ledviny ve fázi, kdy hodnoty glomerulární filtrace dosahují setrvalého poklesu pod 0,18 ml/s/1,73 m² či kdy lze očekávat zahájení pravidelné dialyzační léčby v horizontu tří měsíců. Samotné zahájení pravidelné dialyzační léčby tedy není podmínkou zařazení na čekací listinu.

Zásadní pro realizaci preemptivní transplantace je včasná edukace nemocného i jeho rodiny o možnostech léčby nezvratného selhání ledvin. První informace by měla zaznít ve fázi chronického onemocnění ledvin CKD 4 z důvodu, aby nemocný byl se situací seznámen a mohl ji pochopit, z důvodu dostatečného časového prostoru pro uskutečnění potřebných předtransplantačních vyšetření a z důvodu identifikace potenciálního žijícího dárce. Zároveň tento časový prostor poskytuje rezervu pro časný záchyt a odstranění, popř. minimalizaci potenciálních přidružených onemocnění, především kardiovaskulárních, která by mohla být překážkou transplantace (např. revascularizace myokardu).

Preemptivní transplantace ledviny je spojena s lepšími výsledky, jako je signifikantně lepší přežívání štěpu i pacientů bez ohledu na věk a nižší incidence akutních rejekcí, v porovnání s transplantací realizovanou po zahájení dialýzy. Nicméně přežívání pacientů po transplantaci po zahájení dialýzy je přesto jednoznačně lepší v porov-

nání s pacienty léčenými pouze dialýzou déle než dva roky.

Vyšší morbidita a mortalita nemocných léčených dialýzou před transplantací oproti nemocným, kteří podstoupili preemptivní transplantaci, je důsledkem imunologického a neimunologického účinku dialýzy. Metabolické změny spojené s akumulací a sníženou clearance toxických molekul (produkty pokročilé glykosylace, hyperhomocysteinemie, hyperlipoproteinemie apod.), chronický prozánětlivý stav a malnutrice rezultují v akcelерованou aterosklerózu a v následné kardiovaskulární komplikace, včetně rizika náhlé smrti. Zahájení dialyzační léčby vede ke zlepšení alterovaného imunitního systému, především k proliferaci T lymfocytů, a k alosenzitizaci nemocného (opakované krevní převody), jejichž důsledkem je vyšší incidence akutních rejekcí po transplantaci u pacientů s anamnézou dlouhodobé dialýzy.

Dalšími nespornými výhodami preemptivní transplantace ledviny jsou lepší zdravotní stav pacienta v době transplantace, lepší kvalita života (odpadá nutnost založení dialyzačního přístupu a komplikace s tím spojené), rychlejší rekonvalescence s rychlejším návratem do pracovní produktivního života a nižší finanční náklady vynaložené na transplantaci. V případě existence vhodného žijícího dárce hraje zásadní roli možnost načasování transplantace a přípravy příjemce ledviny tak, aby byly maximálně zajištěny dobré výsledky transplantace anebo aby bylo možné realizovat i transplantaci napříč bariérou krevní skupiny formou ABO-inkompatibilní transplantace či tzv. párové výměny.

Příprava příjemce ledviny vychází ze znalosti imunologických parametrů příjemce a jeho dárce ještě před transplantací, jako je HLA typizace, detekce anti-HLA protilátek, včetně detekce tzv. donor-specifických protilátek (DSA), crossmatch (křížové zkoušky) pomocí cytotoxického komplement-dependentního testu (CDC) a průtokové cytometrie (FACS). Na základě těchto parametrů je možno zahájit imunosupresivní přípravu příjemce i několik dní (i týdnů) před plánovaným operačním výkonem tak, aby bylo minimalizováno riziko vzniku akutní rejekce po transplantaci, která má pak negativní dopad na dlouhodobé přežívání štěpu. Podobným způsobem lze využít specifický imunosupresivní protokol, včetně implementa-

ce aferetických metod – imunoabsorpce či plazmaferézy, k prevenci rekurence základního onemocnění, jako je např. fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranoproliferativní glomerulonefritida či atypický hemolyticko-uremický syndrom, do transplantované ledviny.

Z hlediska perspektivy dlouhodobého uchování funkce transplantované ledviny je optimální geneticky příbuzný dárce, kdy lze dosáhnout maximální HLA shody. Nejčastějšími dárci tak bývají rodiče či sourozenci, ev. děti. U geneticky nepříbuzných dárců jsou nejvíce zastoupeni manželé či partneři. Nelze opomenout ani významný pozitivní psychosociální dopad na dvojici příjemce a jeho dárce.

Závěrem lze shrnout, že nejvhodnější volbou náhrady funkce ledvin u nemocného s terminálním renálním se-

lhaním je preemptivní transplantace ledviny od žijícího dárce. Cílem nefrologické péče by tak měla být adekvátní informovanost potenciálního kandidáta transplantace, identifikace případného geneticky příbuzného či nepříbuzného žijícího dárce a provedení potřebných předtransplantačních vyšetření tak, aby bylo možné realizovat transplantaci preemptivně. Pokud je pacient odeslán do nefrologické ambulance ve fázi, kdy je nutné zahájení PDL, je důležité předtransplantační vyšetření neodkládat a provést je co nejdříve s následnou referencí do transplantačního centra, neboť doba strávená na dialýze koreluje s vyšším rizikem vzniku závažných komplikací a aloenzitizace nemocného, které mohou budoucí transplantaci znemožnit.

LITERATURA

1. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1358–1364.
2. Kallab S, Bassil N, Esposito L, et al. Indications for and barriers to preemptive kidney transplantation: a review. *Transplant Proc* 2010;42:782–784.
3. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of use and nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726–731.
4. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002;74:1377–1381.
5. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kid Dis* 2003;42:1275–1282.
6. Ambramowicz D, Hazzan M, Maggiore U, et al. Does pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:691–697.

Představujeme první a jediné i.v. kalcimimetikum¹

**KONTROLA SHPT
JE PLNĚ VE VAŠICH
RUKÁCH.**

BEZ NAVÝŠENÍ
POČTU TABLET

100% COMPLIANCE

BEZPEČNOSTNÍ
PROFIL PODOBNÝ
CINAKALCETU²

SHPT: sekundární hyperparathyreóza

Parsabiv indikace: Léčba sekundární hyperparathyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě.

Reference:

1. SPC Parsabiv, říjen 2018
2. Block G, et al. JAMA. 2017;317(2):156-164.

CZ-P-416-0618-065663(1)



AMGEN

Zkrácená informace o léčivém přípravku PARSABIV

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

Název přípravku: Parsabiv 2,5 mg injekční roztok; Parsabiv 5 mg injekční roztok, Parsabiv 10 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje etelkalcedid hydrochloridum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku nebo 5 mg v 1 ml roztoku nebo 10 mg ve 2 ml roztoku. Jeden ml obsahuje etelkalcedidum 5 mg. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutická indikace:** Léčba sekundární hyperparathyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka etelkalcedidu je 5 mg podaných v bolusové injekci 3x týdně. Před podáním první dávky přípravku Parsabiv, před zvýšením dávky nebo před znovuzahájením léčby po vysazení dávky má být korigovaná hladina sérového kalcia na dolní hranici normálního rozmezí nebo vyšší. Parsabiv se nemá podávat častěji než 3x týdně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Léčba nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypokalcemie: Jelikož etelkalcedid snižuje sérové kalcium, má být pacientům doporučeno, aby při výskytu symptomů hypokalcemie vyhledali lékařskou pomoc a pacienti mají být monitorováni na výskyt hypokalcemie. Hladiny sérového kalcia se mají měřit před zahájením léčby, týden po jejím zahájení nebo úpravě dávky přípravku Parsabiv a každé 4 týdny během léčby. **Zhoršení srdečního selhání:** U pacientů s anamnézou městnavého srdečního selhání léčených přípravkem Parsabiv se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky:** Parsabiv se podává s opatrností u pacientů, kteří jsou léčeni jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium. Je nutné pečlivě sledovat sérové kalcium. **Adynamická kost:** Adynamická kost se může rozvinout, pokud jsou hladiny PTH chronicky potlačeny pod 100 pg/ml. **Imunogenita:** Je-li podezření na tvorbu protilátek proti etelkalcedidu s klinicky významným účinkem, je třeba kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci a probrat s ním možnosti vyšetření protilátek. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neexistuje známé riziko farmakokinetické interakce s etelkalcedidem. Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium a přípravku Parsabiv může mít za následek zvýšené riziko hypokalcemie. Pacienti léčení přípravkem Parsabiv nemají dostávat cinakalcet. **Fertilita, těhotenství a kojení:** K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje o podávání etelkalcedidu těhotným ženám. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zdržet se podávání přípravku Parsabiv. Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku etelkalcedidu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia, svalové spazmy, průjem, nauzea a zvracení. U většiny pacientů byly mírné až středně těžké a svou povahou byly přechodné. Vysazení léčby z důvodů nežádoucích účinků bylo zejména pro nízkou hladinu sérového kalcia, nauzeu a zvracení. Byly zaznamenány hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, s neznámou četností výskytu. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační čísla:** EU/1/16/1142/001-012 **Datum revize textu:** 5. října 2018

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

SC-CZ-AMG416-00043

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1, Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz



MEDICAL
TRIBUNE CZ

Radost ze čtení, která pomáhá

Zakoupením **ročního předplatného**
libovolného titulu nakladatelství
MEDICAL TRIBUNE CZ přispějete **200 Kč**
nadaci Cesta domů.

Objednávejte
na bezplatné lince
800 300 302
nebo e-mailu
rysova@tribune.cz

noviny MT
567 Kč
Remedia
600 Kč

Medicína po promoci
420 Kč

Cena je včetně poštovného
a DPH (10 %)



CESTA

DOMŮ

Nezisková organizace Cesta domů poskytuje odbornou péči umírajícím dospělým i dětem a jejich blízkým, kteří o ně pečují. Zároveň se snaží přispívat ke společenským a legislativním změnám, které umožní zlepšení péče o umírající lidi v naší zemi. Kromě domácího hospice nabízí také služby půjčovny pomůcek, odlehčovací služby, služby pro pozůstalé a celorepublikově lze využít služeb poradny Cesty domů a také navštívit informační, poradenský a diskusní web Umirani.cz, který Cesta domů provozuje.

Na každém dni záleží. Tím spíš na konci života. Máme štěstí, že mnoho z vás s námi sdílí toto přesvědčení. Děkujeme, že nám věnujete část z vašeho předplatného.