

# postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XVII | červen 2019

## 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

**MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.**  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

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

**MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.**  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

**Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA**  
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

**MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM**  
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Ambulantní antibiotická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

*MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.*

## NÁZOR HOSTA

- 8** Rehabilitace u nemocných s nezvratným selháním funkce ledvin

*MUDr. Daniela Víklíková*

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 11** Kanagliflozin snižuje u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií riziko progresu chronické renální insuficience

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

- 14** Je léčbě dialýzou s HCO membránou u nemocných s myelomovou ledvinou odzvoněno?

*Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.*

- 17** Oktreotid LAR u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) a renální insuficiencí: multicentrická, prospektivní, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie ALADIN 2

*Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.*

- 19** Atrasentan a renální postižení u pacientů trpících diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (SONAR): dvojité zaslepené, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie

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

- 22** Jak bezpečná je ABO inkompatibilní transplantace od žijícího dárce?

*MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM*

- 25** Update biopsií vlastních ledvin: Core Curriculum 2019

*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

- 28** Typ agens stimujících erytropoézu a mortalita u nemocných léčených hemodialýzou

*Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.*

## KAZUISTIKY

- 30** Jak jistá je tisíciprocentní jistota?

*MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.; doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.*

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

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



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



**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 © 2019 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.

# Ambulantní antibiotická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.<sup>1</sup>; PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Farmakologický ústav a Oddělení klinické farmakologie a farmacie 1. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají vyšší riziko infekce. Infekce je druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů v dialyzačním programu, představuje častou komplikaci u pacientů léčených imunosupresivní léčbou po transplantaci ledvin nebo při glomerulonefritidě. Antibiotická léčba musí být dostatečně účinná. Dávky některých antibiotik se upravují podle funkce ledvin. Dávky léků vylučovaných renálně se obvykle redukuje při poklesu glomerulární filtrace pod 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> o 50 % a při poklesu pod 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> se dávka redukuje o 50 % a interval podávání se prodlužuje. Pacientům léčeným hemodialýzou se lék podává po hemodialýze. Při antibiotické léčbě je třeba přihlédnout k další chronické medikaci a dávky ostatních léků upravit nebo jejich podávání přerušit.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** antibiotika - hemodialýza - chronické onemocnění ledvin - imunosupresivní léčba - peritoneální dialýza - transplantace

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) představuje celou škálu onemocnění s různou mírou renální insuficience. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou velmi často imunokompromitováni a mají vyšší riziko infekce. Infekční onemocnění je akutní stav, který nezřídka řeší lékař pohotovostní služby nebo praktický lékař. Antibiotická léčba musí být dobře zvolena. Dávka musí být dostatečně účinná a léčba musí probíhat po dostatečně dlouhou dobu. U pacientů se selháním ledvin je třeba dávku většiny antibiotik redukovat s ohledem

na reziduální renální funkci. Některá antibiotika nelze u pacientů se selháním ledvin použít. Cílem tohoto článku je seznámit praktické lékaře a ambulantní specialisty s úskalími antibiotické léčby u pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin.

Chronické onemocnění ledvin je definováno jako onemocnění trvající minimálně tři měsíce. Dělí se podle glomerulární filtrace do pěti stadií označených jako G1–G5 a podle přítomnosti proteinurie do tří stadií – A1–A3. Dělení podle glomerulární filtrace a přítomnosti albuminurie

TAB. 1 Chronické selhání ledvin, dělení dle glomerulární filtrace

Stadium CKD	Glomerulární filtrace (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> )
G1	> 1,5
G2	1,49–1
G3a	0,99–0,75
G3b	0,74–0,5
G4	0,49–0,25
G5	< 0,25

CKD – chronické onemocnění ledvin.

TAB. 2 Chronické selhání ledvin, dělení dle albuminurie

Stadium	Albuminurie (mg/mmol)
A1	< 3
A2	3–30
A3	> 30

uvádí **tabulka 1 a 2**. Při dávkování léčiv v naprosté většině přihlížíme ke glomerulární filtraci, proteinurie je z hlediska farmakokinetických změn méně důležitá. Pacient s chronickým selháním ledvin má glomerulární filtraci nižší než 0,25 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (stadium G5) a dialyzační léčba se zahajuje podle doporučení při poklesu renální funkce pod hodnotu 0,1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Pacient s chronickým selháním ledvin je léčen dialýzou (peritoneální, hemodialýzou) nebo transplantací ledvin.<sup>1</sup> Pacienti starší a polymorbidní mají často přínos z konzervativní léčby, kdy se dialyzační léčba nezahajuje a pacient je léčen tak, aby neměl symptomy selhání ledvin (nechutenství, syndrom neklidných nohou, svědění, metabolickou acidózu nebo příznaky anémie).<sup>2</sup>

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mohou být léčeni imunosupresivní terapií, kromě pacientů po transplantaci ledvin jsou to nemocní trpící glomerulonefritidou nebo jinou systémovou chorobou. Obvykle se používá kombinovaná imunosuprese kortikosteroidy s alkylačním cytostatikem (cyklofosfamid – Endoxan – nebo chlorambucil – Leukeran) s kalcineurinovými inhibitory (cyklosporin – Sandimmun Neoral, takrolimus – Prograf, Advagraf, Envarsus) nebo s mykofenolátem (Cellcept, Myfortic). V udržovacím režimu se podává azathioprin (Imuran) nebo mykofenolát s malou dávkou kortikosteroidů. Pacienti, u nichž dochází k pravidelným relapsům onemocnění nebo jsou ohroženi vyšším rizikem infekce, jsou léčeni tzv. biologickou léčbou, například rituximabem (monoklonální anti-CD20 protilátka – Mabthera, Truxima).<sup>3</sup>

Pacienti s onemocněním ledvin a se sníženou renální funkcí mají v důsledku změn v humorální a buněčné imunitě vyšší riziko infekce. Riziko se zvyšuje u polymorbidních pacientů, diabetiků a pacientů starších 75 let. Infekce je druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů v dialyzačním programu. Pacienti hemodialyzovaní a peritoneálně dialyzovaní mají kromě infekcí běžných v obecné populaci infekce specifické pro dialyzované pacienty.<sup>4</sup> Infekce cévního přístupu je častou infekční komplikací u hemodialyzovaných pacientů. Největší riziko infekce hrozí pacientům s centrálním katétre, nejnižší riziko mají pacienti s nativní arteriovenózní píštělí.<sup>5</sup> Peritoneálně dialyzovaní pacienti jsou ohroženi peritonitidou nebo infekcí v okolí vyústění peritoneálního katétru a infekcí podkožního tunelu. Riziko vzniku peritonitidy se zavedením důslednějších konektorových systémů snížilo. Incidence by měla být nižší než jedna peritonitida za 24 měsíců léčby. V České republice je incidence jedna peritonitida za 46 měsíců léčby.<sup>6</sup> Většina peritonitid je vyvolána grampozitivními kmeny bakterií, které pronikají do peritoneální dutiny cestou peritoneálního katétru při nesprávně prováděné výměně dialyzačního roztoku. Méně častá je peritonitida gramnegativní, která vzniká přestupem bakterií přes stěnu střevní. Peritonitida se projevuje bolestí břicha, teplotou a zkaleným dialyzátem.<sup>7</sup> Pacienti jsou po transplantaci ledvin, zejména v prvním roce, kdy je i imunosupresivní léčba nejagresivnější, ohroženi vysokým rizikem infekce. Kromě bakteriálních infekcí mají infekce virové (cytomegalovirus [CMV], virus Epstein a Barrové [EBV], hepatitida typu B, C), parazitární a mykotické.<sup>8,9</sup> Podobně jsou na tom i pacienti s imunosupresivní léčbou pro glomerulonefritidu nebo systémové onemocnění, jehož součástí je postižení ledvin (ANCA [AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů] asociovaná vaskulitida, systémový lupus erythematoses, amyloidóza AL). Pacientům s polycystickou chorobou ledvin nebo s urologickým onemocněním (urolitiáza) a pacientům s diabetem hrozí vyšší riziko močové infekce, od prosté cystitidy až

TAB. 3 Riziko infekce u pacientů s chronickým selháním ledvin

Skupina pacientů	Infekce	Prevence
CKD 1–4	Bakteriální	Při invazivním výkonu
Strukturální změny (polycystóza)	Infekce cyst, urosepsy	Uro-Vaxom (při časté infekci <i>E. coli</i> )
Imunosuprimovaní pacienti GN, SLE, ANCA vaskulitidy	Bakteriální, virové, mykotické Pneumocystová infekce	Prevence nosičství <i>St. aureus</i> v nose, prevence <i>Pneumocystis jirovecii</i> – trimetoprim/sulfametoxazol
Po transplantaci	Virové, parazitární, mykotické, bakteriální	Antivirotika, antimykotika, ATB prevence při invazivním výkonu
Hemodialýza	Infekce cévního přístupu	Včasně založení AVF, ATB preventivně při invazivním výkonu
Peritoneální dialýza	Infekce peritonea, infekce v okolí katétru	Prevence nosičství <i>St. aureus</i> , ATB preventivně při invazivním výkonu

ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů; ATB – antibiotika; AVF – arteriovenózní fistule; CKD – chronické onemocnění ledvin; GN – glomerulonefritidy; SLE – systémový lupus erythematoses.

po akutní pyelonefritidu často komplikovanou urosepsí. Vyšší riziko močové infekce a akutní pyelonefritidy mají i těhotné ženy. Riziko infekce u pacientů s CKD je uvedeno v **tabulce 3**.

Lékař, který zvažuje zahájení antibiotické léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, musí vzít v úvahu několik důležitých faktorů:

- Jedná se o akutní infekci, kterou lze zvládnout podáním perorálního antibiotika, nebo je indikována parenterální antibiotická léčba za hospitalizace?
- Užívá pacient léky potlačující imunitní systém (kortikosteroidy, cyklofosfamid – Endoxan – a další léky)?
- Je pacient jinak imunitně kompromitován (diabetes mellitus, kardiální selhání)?
- Je pacient léčen hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou? Je pacient po transplantaci ledviny?

Polymorbidní pacient, například diabetik trpící kardiovaskulárním onemocněním a pokročilou renální insuficiencí, s vysokými zánětlivými parametry s podezřením na infekci dolních cest dýchacích nebo akutní pyelonefritidu by měl být léčen parenterálně antibiotiky při hospitalizaci. Pacient po transplantaci ledvin, který je léčen imunosupresivní terapií, by měl být léčen v příslušném transplantčním centru nebo by mělo být transplantáční centrum konzultováno. Obvykle je třeba snížit imunosupresivní terapii a zvýšit dávku kortikosteroidů. Pacient po snížení imunosuprese je ohrožen ztrátou funkce ledvinového štěpu.

Pacienti s různým stupněm renální insuficience při nezávažné infekci mohou být léčeni perorálním antibiotikem doma. Léčbu zahajuje lékař první pomoci nebo praktický lékař. Pacienti léčení imunosupresivní léčbou mohou mít v důsledku imunosuprese příznaky infekce méně vyjádřeny. V některých případech bývá velmi obtížné rozhodnout, zda se jedná o infekci, nebo naopak o relaps onemocnění. Teplota, vyšší hodnota C-reaktivního proteinu může být projevem infekce nebo aktivity onemocnění. Pokles počtu bílých krvinek, především lymfocytů, může být způsoben virovou infekcí nebo imunosupresivní léčbou, naopak kortikosteroidy způsobují leukocytózu. Imunosuprimovaní pacienti s bakteriální infekcí mají být léčeni podle citlivosti antibiotikem v dávce upravené podle funkce ledvin. Kombinovaná imunosupresivní terapie se upravuje po konzultaci s ošetřujícím nefrologickým nebo revmatologickým pracovištěm. Imunosupresivní léčba se buď přeruší v případě alkylačních cytostatik, nebo se snižuje. Dávka mykofenolátu se snižuje na 1 g, dávka takrolimu se snižuje tak, aby sérová koncentrace byla menší než 6 ng/ml. Koncentrace cyklosporinu by měla být nižší než 150 ng/ml. Kortikosteroidy se ponechávají ve zvýšené dávce, obvykle 20 mg denně. Při těžké infekci se imunosupresivní medikace přeruší na 8–10 dní podle závažnosti onemocnění a podává se pouze kortikosteroid. Pacienti s těžkou infekcí nebo se septickým šokem mohou mít relativní insuficienci nadledvin a je u nich indikováno podání stresové dávky kortikosteroidů (hydrokortizon v dávce 400 mg i.v.).<sup>9</sup>

Některá antibiotika mohou ovlivňovat sérové koncentrace imunosupresiv. Ovlivněny jsou především kalcineurinovými inhibitory, které podléhají celé řadě lékových interakcí. Ze skupiny antimikrobních látek, které ovlivňují koncentrace cyklosporinu a takrolimu, je třeba zmínit především makrolidová antibiotika (klaritromycin – Klacid, Fromilid, azitromycin – Sumamed, Azitrox – a v menší míře roxithromycin), dále je to metronidazol (Entizol) a azolová antimykotika (itraconazol – Sporanox – a ve vyšších dávkách i flukonazol – Mycomax).<sup>10</sup> Tato antimikrobní léčiva mohou výrazně zvýšit koncentrace kalcineurinových inhibitorů, takže může dojít k projevům toxicity, včetně rozvoje nefrotoxicity. Naopak rifampicin (Benemycin) urychluje odbourávání cyklosporinu i takrolimu, a může tak dojít k rejekci transplantovaného orgánu nebo ke vzplanutí autoimunitní choroby.<sup>11</sup> Z méně běžných antiinfektiv pak mají velký interakční potenciál antivirotika v terapii HIV a hepatitidy C.

U pacientů je třeba rovněž kontrolovat chronicky podávanou medikaci, která může ovlivnit vstřebávání antibiotik. Vazáče fosfátů (sevelamer – Renagel, Renvela, lanthan karbonát Fosrenol, případně vazáče na bázi železa – Velporo), stejně jako kalcium, které se podává jako prevence steroidní osteoporózy, magnezium a železo snižují vstřebání ciprofloxacinu a doxycyklinu. Společné podání azathioprinu a kombinace trimetoprim/sulfametoxazolu (Cotrimoxazol, Biseptol) zvyšuje riziko neutropenie. Všechna antibiotika mohou způsobit střevní dysmikrobiu s následným poklesem produkce vitamínu K střevní mikrofórou. U warfarinizovaného pacienta tak může dojít k výraznému vzestupu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a ke krvácení. Nejčastěji se tento problém vyskytuje po podání běžných širokospektrých penicilinů (např. amoxicilin/klavulanát – Augmentin, Amoksiklav), ale rizikové je i podání cefalosporinů, makrolidových antibiotik, klindamycinu (Dalacin), chinolonů a dalších. Při akutní infekci přerušujeme léčbu přípravky železa. Podávání léků stimulujících erytropoézu (erytropoetin, darbepoetin) při infekci nepřerušujeme, ale dávku nezvyšujeme, i když jejich účinnost při infekci klesá.<sup>12</sup>

Dávkování antibiotik při hemodialýze závisí na tom, zda má pacient reziduální diurézu, i když není zcela podmínkou, že zachovaná reziduální diuréza je vždy spojena se zachovanou eliminační schopností ledvin. Dále je důležité vědět, zda se podávané antibiotikum metabolizuje v játrech, nebo se odstraňuje renálně, a zda tedy bude při renální insuficienci významně ovlivněna jeho farmakokinetika. Lék, který se odstraňuje při hemodialýze, se musí podat v substituční dávce po ukončení dialýzy. Účinnost dialýzy na odstraňování antibiotika závisí na jeho vazbě na plazmatické bílkoviny a na jeho distribučním objemu (velký distribuční objem znamená malou efektivitu dialýzy). Z hlediska dialyzační léčby záleží na délce a frekvenci dialyzační procedury. Lékař v hemodialyzačním středisku by měl být o podávání antibiotika informován, aby mohl eventuálně dávkování léku upravit. Peritoneální dialýza je metoda, kdy jsou látky z organismu odstraňovány konti-

TAB. 4 Farmakoterapie běžných infekcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin podle The Renal Drug Handbook<sup>14</sup>

	Běžná dávka	G4	G5	HD
V-penicilin	500–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Amoxicilin/kyselina klavulanová – perorální podání*	1,2 g po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ampicilin*	250–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Azitromycin†	500 mg po 24 h 3 dny	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klaritromycin†	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klindamycin	150–450 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefaclor	250 mg po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefuroxim	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ciprofloxacin†	250–750 mg po 12 h	50–100 % dávky	50 % dávky	Podle typu dialýzy 250 mg po 8–12 h nebo 250–500 mg po 12 h
Levofloxacin†	250–500 mg po 12–24 h	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 12–24 h (GFR 20–50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) nebo po 12–48 h (GFR 10–20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Zahájit 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Sulfametoxazol/trimetoprim (co-trimoxazol) <sup>‡</sup>	800/160 mg po 12 h (močové a respirační infekce)	Redukce na 50 %	Redukce na 50 %, použít jen v případě dostupnosti HD (krystalurie)	800 mg/160 mg 3× týdně
Doxycyklin	200 mg – nasycovací dávka, následně 100 mg denně	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Nitrofurantoin	50–100 mg po 6 h	KI	KI	KI
Fosfomycin	3 g jednorázově	Beze změn	KI ( <i>per os</i> )	KI ( <i>per os</i> )
Flukonazol	50–400 (800) mg denně	50–100 % dávky	50 % dávky	50 % dávky denně, nebo 100 % 3× týdně
Aciklovir	HSV: 200–400 mg 5× denně VZV: 800 mg 5× denně 7 dní	HSV: 200 mg 3–4× denně VZV: 800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně VZV: 400–800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně (po HD) VZV: 400–800 mg 2× denně (po HD)

GFR – glomerulární filtrace; HD – hemodialýza; HSV – herpes simplex virus; KI – kontraindikace; VZV – varicella zoster virus.

\* Platí pouze pro p.o. podávání, pro i.v. podávání jsou doporučovány úpravy dávek na 1,2 g à 12 h pro CKD G4 a G5.

† CAVE: Riziko lékových interakcí (cyklosporin, takrolimus).

‡ Podle doporučení EMA by neměla být terapie fluorochinolony zahajována, pokud je dostupná bezpečnější varianta z důvodu potenciálních závažných ireverzibilních nežádoucích účinků (poškození šlach, neurotoxicita atd.).<sup>20</sup>

<sup>§</sup> Co-trimoxazol může reverzibilně zvyšovat koncentraci kreatininu o 10–20 %.<sup>21</sup>

nuálně, nicméně daleko pomaleji než v průběhu hemodialyzační procedury. Antibiotikum se podává dle reziduální diurézy a dávka se redukuje v závislosti na eliminaci podávaného léku (renální, nebo hepatální vylučování).<sup>13</sup> U peritoneálně dialyzovaných pacientů se při peritonitidě podávají antibiotika intraperitoneálně.

Dávka antibiotik vylučovaných renálně u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se upravuje podle velikosti glomerulární filtrace. Jako obecné pravidlo může sloužit doporučení, že ve stadiu G2–G3a se dávka antibioti-

ka snižuje o 50–75 % a interval podávání zůstává beze změny a ve stadiu G3b–G4 se dávka snižuje na 50 % a interval se prodlužuje dvojnásobně. Ve stadiu G5 zůstává redukce dávky stejná, ale interval se u některých antibiotik prodlužuje. Různé zdroje se významně liší v doporučeních, jak redukovat dávky antibiotik při renální insuficienci, počínaje souhrny údajů o léčivém přípravku (SPC), jež podávají často alibistické informace a doporučují dramatické snižování dávek i u velice bezpečných látek, po doporučení z klinické praxe, která bývají často naopak poměrně benevolentní.<sup>14,15</sup>



Přehled doporučení pro perorálně podávaná antibiotika u pacientů s renální insuficiencí je uveden v **tabulce 4**.<sup>14</sup>

Při rozvaze o úpravě dávek je třeba si rovněž uvědomit, že antibiotika zpravidla podáváme pouze krátkou dobu a patří mezi ně látky s diametrálně odlišným bezpečnostním profilem. I když peniciliny a cefalosporiny jsou vylučovány v naprosté většině především renálně, a jejich farmakokinetika je tedy renální insuficiencí významně ovlivněna, jedná se o natolik bezpečné léky, že můžeme být v redukcích dávek méně striktní. Látky, které vyžadují významné snížení dávek, jsou potom spíše rezervovány pro parenterální použití za hospitalizace (vankomycin, aminoglykosidy). Jako příklad z klinické praxe nám může posloužit porovnání amoxicilinu/klavulanátu a ciprofloxacinu. Clearance amoxicilinu klesá u pacientů léčených hemodialýzou asi desetkrát a u kyseliny klavulanové je to přibližně 3,5krát.<sup>16</sup> V případě ciprofloxacinu klesá clearance přibližně o 50 %.<sup>17</sup> Přestože vliv renální insuficience je významnější v případě aminopenicilinu, recentní doporučení uvádějí vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu možnost jeho podávání *per os* bez úpravy dávek. Naopak dávky ciprofloxacinu se snižují pro možný rozvoj NÚ (**tab. 4**).<sup>14</sup> V případě vyšších dávek amoxicilinu se ojediněle vyskytují případy krystalurie, které mohou dále poškodit ledviny, tento nežádoucí účinek se rozvíjí především u pacientů se zakoncentrovanou močí s nízkým pH.<sup>18</sup> Na tomto místě si dovoluujeme upozornit, že dávkování léčiv u pacientů s poškozenými eliminačními funkcemi je jedním z problémů, se kterým může pomoci klinický farmaceut nebo farmakolog. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP zahajuje projekt

(ČOSKF) vybudování sítě informačních center v rámci stávajících oddělení klinické farmacie pro praktické lékaře v jednotlivých krajích, kam bude možné se s podobnými dotazy obrátit.

Preventivní podání antibiotik je indikováno u dialyzovaných a imunosuprimovaných pacientů při chirurgických výkonech. Při stomatologickém výkonu je indikován amoxicilin/klavulanát nebo klindamycin, při výkonu v urogenitální oblasti pak amikacin s ampicilem nebo metronidazol. Založení arteriovenózní píštěle se provádí v antibiotické cloně. Podává se amoxicilin/klavulanát nebo klindamycin. Implantace peritoneálního katétru je pokryta cefalosporinem 1. generace. Imunosuprimovaní pacienti užívají preventivně pro riziko pneumocystové pneumonie trimetoprim/sulfametoxazol. Součástí imunosupresivních schémat je antivirová a antimykotická profylaxe.<sup>19</sup> Z azolových antimykotik je renální insuficiencí nejvíce ovlivněn flukonazol (Mycamax), jehož poločas se výrazně prodlužuje, a je doporučeno při závažné renální insuficienci snižovat dávky na 50 %. Rovněž dávky acikloviru (Zovirax, Herpesin) je třeba snižovat (**tab. 4**).

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou ohroženi zvýšeným rizikem infekcí a léčba je ovlivněna stupněm renální insuficience a způsobem vedení terapie u dialyzovaných pacientů. Nemocní, kteří jsou pro své základní renální onemocnění léčeni kombinovanou imunosupresivní léčbou, představují samostatnou skupinu pacientů, u kterých je léčba velmi obtížná, často musí být imunosupresivní medikace vysazena, což velmi nepříznivě ovlivňuje jejich prognózu, v případě pacientů po transplantaci funkci štěpu.

#### LITERATURA

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1–150.
2. Clinical Practice Guidelines on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR  $\leq$  45 ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:9–16.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274.
4. Bertrand J. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. Principal discussant. *Kidney Int* 2005;67:2508–2519.
5. NKF-KDOQI Clinical Practice guidelines for Vascular Access: Update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S248–272.
6. Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka ČNS 2017.
7. Li PK, Szeto C, Piraino B, et al. ISPD guidelines Recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2016;36:481–508.
8. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPG guidelines for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014;53:2306–2309.
9. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401–409.
10. Nara M, Takahashi N, Miura M, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1321–1329.
11. Sadaba B, Lopez de Ocariz A, Azanza JR, et al. Concurrent clarithromycin and cyclosporin A treatment. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:393–395.
12. Teehan G, Ruthazer R, Balakrishnan V, et al. Iron storage indices and risk of bacterial infections in hemodialysis patients. *Hemodialysis Int* 2004;24:226–232.
13. Dusilová-Sulková S. Aktuální otázky bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. *Postgraduální nefrologie* 2015;13:52–54.
14. Ashley C, Dulneway A. The Renal Drug Handbook, 5. vydání, 2019, CRC Press, Taylor & Francis Group.
15. Smyth B, Jones C, Saunders J. Prescribing for patients on dialysis. *Aust Prescr* 2016;39:21–24.
16. Horber FF, Frey FJ, Descroedres C, et al. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:614–619.
17. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PH, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:709–712.
18. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet* 2015;385:2296.
19. Antimicrobial Treatment Guidelines for Common Infections 2016, The NB Provincial Health Authorities Anti-infective Stewardship Committee under the direction of the Drugs and Therapeutics Committee.
20. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics, 11 March 2019, EMA/175398/2019.
21. Dijkmans BA, van Hooff JP, de Wolff FA, Mattie H. The Effect of co-trimoxazole on serum creatinine. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:701–703.

# Rehabilitace u nemocných s nezvratným selháním funkce ledvin

MUDr. Daniela Viklická

*Pracoviště klinické rehabilitace IKEM, Praha*

## SOUHRN

Pohybová aktivita u nemocných s nezvratným selháním funkce ledvin by měla být nedílnou součástí jejich života, protože tak dochází ke zlepšení vitality, svalové síly, psychické pohody a k prodloužení období soběstačnosti nemocných.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** kontraindikace pohybové aktivity – pohybová aktivita – viscerální vzorec

Problematiku rehabilitace u nemocných s onemocněním ledvin bych chtěla demonstrovat na kazuistice polymorbidní 72leté diabetičky po retransplantaci ledviny. Od konce roku 2014 po prodělání virózy si začala stěžovat na závratě typu instability až se sklonem k pádu akcentované lehem s tahem doprava s vegetativním doprovodem – nauzeou, zpočátku i s vomitem, ale bez tinitu či hypakuzie. Poslední roky si také stěžovala na zhoršení pocitů pálivé bolesti a nočního neklidu v obou nohou a na bolesti krční páteře. Byla zjištěna oboustranná percepční nedoslýchavost, více vpravo, příčina vertiga byla uzavřena jako vertebrogenní a vaskulární. Nález z elektromyografického vyšetření (EMG) odpovídal lehké senzitivně-motorické demyelinizační polyneuropatii na horních končetinách a středně těžké senzitivně-motorické demyelinizační axonální polyneuropatii dolních končetin. Byla léčena thioctacidem, přípravek Lyrica přinesl částečnou úlevu. Pacientka byla začátkem roku 2015 pro vertebrogenní algický syndrom a instabilitu odeslána na naše pracoviště. Po našem vyšetření byl proveden Semontův manévr na benigní paroxysmální polohové vertigo, dále byly prováděny techniky měkkých tkání, trakce krční páteře, trakční manipulace krční a hrudní páteře, mobilizace hlavových kloubů a lopatek oboustranně. Pacientka po ošetření pociťovala úlevu, a proto byla rehabilitace zaměřena na oblast krční a hrudní páteře a na změnu stereotypu chůze. Na instabilitě se nejspíše z velké části podílela polyneuropatie dolních končetin. Pacientka následně docházela na fyzioterapii, kde byly prováděny měkké techniky a mobilizace oblasti krční páteře a hrudní páteře, mobilizace horních žebér a hlavových kloubů, byla poučena o domácím cvičení. Pra-

videlně absoluuje rekondiční pobyty pořádané Společností dialyzovaných a transplantovaných. Po rehabilitaci a rekondičních pobytech se vždy cítí lépe, volněji, je zlepšena po fyzické i psychické stránce.

Chronické onemocnění ledvin je spojeno s řadou metabolických změn, které se v konečném stadiu onemocnění prohlubují a postihují většinu orgánů a systémů. Zatímco se v denní nefrologické praxi věnuje pozornost mimo jiné laboratorním abnormalitám kalciofosfátového metabolismu a korekci hyperparatyreózy, muskuloskeletální systém stojí na periferii zájmu. Subjektivní stesky na únavu, ztrátu vytrvalosti a svalové síly mají nepochybně komplexní etiologii, na které se podílí anémie, imunodeficit, malnutrice, chronický zánět, hypertenze, chronické srdeční selhání, hyperparatyreóza a další. V pokročilejších stádiích chronického onemocnění ledvin nebo při dlouhodobé dialýze se rozvíjí myopatie, která se projevuje svalovou bolestí, atrofií svalů a snížením vytrvalosti. Tyto poruchy jsou často komplikovány polyneuropatií, která je většinou nevratná nehledě na transplantaci ledviny.

Při fyzikálním vyšetření nemocných s pokročilým chronickým onemocněním ledvin nacházíme tzv. viscerální vzorec, což je řada reflexních změn v pohybovém systému, které reagují na nociceptivní dráždění způsobené vnitřními chorobami. Nejčastěji dochází k poruchám kloubního vzorce, vzniku tzv. trigger pointů a tender pointů (spouštěcích a citlivých bodů), ke změně mobility měkkých tkání a hyperalgických zón kůže. Dalším znakem viscerálního vzorce je rychlá recidiva obtíží nebo schopnost odolávat klasickým manuálním a měkkým technikám. Každý orgán má svůj vlastní viscerální vzorec. U nemocí



ledvin a močových cest je lokalizován většinou v thorakolumbálním přechodu Th10-L1. Mezi nejčastější prvky vzorce patří blokáda intervertebrálních kloubů, blokády jsou též přítomny v sakroiliakálním skloubení. Dochází k omezené hybnosti posledních dvou žebířů. Dále jako součást viscerálního vzorce ledvin nacházíme spasmus *m. psoas major*, *m. quadratus lumborum*, vzpřimovačů trupu thorakolumbální oblasti a zhoršená je i funkce bránice.<sup>1</sup> Tyto změny se spolupodílejí na vzniku funkčních poruch pohybového systému, které se pak projevují nejčastěji bolestmi zad a kloubů způsobených svalovou dysbalancí, zmenšením rozsahu hybnosti kloubů, poruchou pohybového stereotypu a pohybové koordinace. Řadu funkčních potíží nemocných lze odstranit fyzickou aktivitou a fyzikální terapií.

Proto bychom při zachytu chronického onemocnění ledvin neměli zapomenout pacienty edukovat a podporovat je v jejich pravidelné pohybové aktivitě. Ta je samozřejmě závislá na jejich individuální fyzické kondici, ale pravidelná fyzická aktivita v každém věku je nezbytná pro udržení tělesných pohybových funkcí, zlepšuje kardiopulmonální výkonnost, svalovou sílu, správné držení těla, stabilitu a také psychiku. V pohybovém programu je třeba pravidelně pokračovat i u pacientů, kteří jsou závislí na hemodialýze nebo na peritoneální dialýze, a samozřejmě u všech pacientů po transplantaci ledviny. U nich je dokumentován menší výskyt funkčních poruch pohybového systému a rychlejší návrat soběstačnosti a zařazení do pracovního procesu. Je dobře známo, že nemocní, kteří byli pohybově aktivní před dialýzou a do určité míry i při dialyzačním léčbě, obnovují svoje návyky po transplantaci rychleji.

Byla provedena řada studií pojednávajících o vhodnosti pohybových aktivit u pacientů závislých na hemodialýze a u pacientů po transplantaci ledviny. Shodují se na vhodnosti a důležitosti fyzické a pohybové aktivity, která vede ke zlepšení pohybových stereotypů, svalové síly, koordinace a utužuje psychický stav pacienta. Pacienti mohou cvičit sami doma dle instrukce nebo mohou docházet na individuální terapii k fyzioterapeutovi a také mohou docházet na skupinová cvičení. Cvičení obvykle dělíme na několik typů:

- **Kondiční aktivity** – cvičení, které rozvíjí a udržuje pohybové schopnosti a dovednosti. Učí správnému pohybu, zdravému držení těla, koordinaci, zvyšuje kloubní rozsah – celkově zlepšuje fyzickou kondici a pohybovou koordinaci. Můžeme sem zařadit cvičení jógy, power jógy, pilates.
- **Kondičně vytrvalostní aktivity** – cvičení vhodná ke zlepšení kardiopulmonální zdatnosti. Doporučujeme chůzi, rotoped, jízdu na kole, běh atd.
- **Silové aktivity** – cvičení proti odporu s pomocí např. činek nebo thera-bandů. Pomocí tohoto cvičení zvyšujeme svalovou sílu a můžeme korigovat svalovou dysbalanci a předcházet tak vzniku funkčních poruch pohybového systému.

- **Dechová cvičení** – tato cvičení jsou důležitá pro vytvoření správného stereotypu dýchání, který se také podílí na správném držení těla.
- **Koordinčně-balanční cvičení** – při tomto cvičení využijeme nestabilní plochy (balanční podložky, balanční čocky, posturomed, overball, žíněnky, gymnastické míče) k nácviku rovnováhy a ke zmírnění koordinčních poruch.
- **Relaxační cvičení** – tato cvičení slouží k částečnému i celkovému uvolnění těla, svalů i k uvolnění psychiky a stresu. Patří mezi ně např. Feldenkreisova metoda, při které si prostřednictvím pohybu cvičící uvědomuje své tělo. Relaxační cvičení se většinou zařazuje na konec celkové pohybové aktivity.

Cvičení je nutné ukončit, pokud se objeví **varovné příznaky**, mezi něž se řadí nadměrná dušnost, výrazná únava, která nesouvisí s nedostatkem spánku, závratě během cvičení nebo po něm, nadměrné zvýšení anebo nepravidelnost tepu během cvičení nebo po cvičení a bolesti na hrudi.

Cvičení nemůžeme doporučit nemocným s akutním onemocněním nebo s takovým chronickým onemocněním, kde náhlé změny krevního tlaku mohou mít fatální následky (**tab. 1**). V ostatních případech je cvičení možné.

TAB. 1 Kontraindikace pohybové aktivity

1. Nestabilní angina pectoris
2. Manifestní selhání srdce
3. Disekující aneurysma aorty
4. Hluboká žilní trombóza
5. Podezření na plicní embolii
6. Komorová tachykardie
7. Život ohrožující arytmie
8. Sinusová tachykardie s frekvencí > 120/min
9. Těžká aortální stenóza
10. Akutní infekční onemocnění
11. Systolická hypertenze > 200 mm Hg
12. Diastolická hypertenze > 115 mm Hg
13. Symptomatická hypotenze
14. Tyreotoxikóza

Cvičení v průběhu samotné hemodialyzační procedury není běžné, ale je možné. Nedávno publikovaná systematická metaanalýza 23 studií ukázala, že aerobní cvičení během dialýzy zvyšuje účinnost dialýzy (Kt/V močoviny), zvyšuje odstraňování kreatininu a nemá žádný vliv na kalciofosfátový metabolismus.<sup>2</sup> Randomizovaná studie pak ukázala, že cvičení na upraveném rotopedu při

dialýze zvyšuje fyzickou výkonnost nemocných, aerobní kapacita ale zůstala nezměněna.<sup>2,3</sup> Tyto studie ukazují, že nemocní mezi dialýzami necvičí a že jediná fyzická aktivita byla prováděna v průběhu studie. Na druhou stranu nezanedbatelnou výhodou cvičení při dialýze je dohled nad nemocným a kontrola vitálních funkcí. Jednodušší je také nemocné edukovat o způsobech jednoduchého cvičení v průběhu dialýzy.

Cvičení může probíhat vleže na zádech, kdy paže s arteriovenózní (AV) spojkou leží uvolněně a necvičí. K pohybové aktivitě je vhodné použít jednoduché cviky k udržení svalové síly a kloubní pohyblivosti jak na horní končetině (bez AV spojky), tak na dolních končetinách, např. protahování dolních končetin, krouživé pohyby drobných kloubů končetin, hlezen a kolen. Dále je vhodné i zařazení dechového cvičení. Cvičení se doporučuje zahájit

do druhé až třetí hodiny hemodialýzy, je rozvrženo do tří částí, po úvodní neboli zahřívací části následuje kondiční část a nakonec část relaxační. Cvičební soubory, které je možné provádět v průběhu dialýzy nebo mimo dialýzu, byly i u nás publikovány.<sup>4</sup> Z důvodů obvyklé nepřítomnosti fyzioterapeutů na oddělení dialýzy by se mohla cvičební jednotka s instrukcemi promítat na videu a dialyzovaní pacienti by cvičili podle názorné instruktáže.

Je samozřejmě jednodušší, pokud jsou nemocní schopni fyzické aktivity v mezidialyzačním období. K doporučeným aktivitám patří chůze, turistika, běh, cyklistika, plavání, jóga, po konzultaci je možné chodit i do posilovny a lze zkusit další typy cvičení. Vše ale závisí na kondici pacienta, který by měl své představy o fyzické aktivitě konzultovat nejenom s nefrologem, ale také s fyzioterapeutem nebo s dalším specialistou z oboru.

### LITERATURA

1. Mahrová A, Hellebrandová L, Švagrová K. Možnosti fyzioterapie u pacientů s onemocněním ledvin, dialyzovaných a transplantovaných – přehled od minulosti po současnost. *Rehabil fyz Léč* 2016;23:80–95.
2. Ferreira GD, Bohlke M, Correa CM, et al. Does Intradialytic Exercise Improve Removal of Solutes by Hemodialysis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019 Mar 26. pii: S0003-9993(19)30169-8. doi: 10.1016/j.apmr.2019.02.009.
3. Bohm C, Stewart K, Onyskie-Marcus J, et al. Effects of intradialytic cycling compared with pedometer on physical function in chronic outpatient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1947–1955.
4. Svoboda L, Mahrová A. Pohyb jako součást léčby dialyzovaných a transplantovaných pacientů. Praha: Triton, 2009.

# Kanagliflozin snižuje u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií riziko progrese chronické renální insuficience

Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.

*N Engl J Med* 2019 Apr 14, doi: 10.1056/NEJMoa1811744. [Epub ahead of print]

Přes rostoucí prevalenci diabetu 2. typu a s ním spojeného rizika chronického a terminálního selhání ledvin nebyl od roku 2001 pro léčbu diabetu s nefropatií schválen regulačními orgány žádný nový lék.<sup>1,2</sup>

Inhibitory sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2) nejen snižují glykemii, ale příznivě ovlivňují i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.<sup>3-5</sup> Sekundární analýzy těchto primárně kardiovaskulárních studií u pacientů s nízkým renálním rizikem ukázaly, že inhibitory SGLT2 snižují i renální riziko.<sup>6,7</sup> CREDENCE byla studie zaměřená primárně na renální účinky inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu u pacientů s diabetem 2. typu a s vysokým renálním rizikem (albuminurií).

Do studie byli zařazeni pacienti starší 30 let s diabetem 2. typu a s hodnotou glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) 6,5–12 % (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT), s chronickým onemocněním ledvin (s odhadovanou glomerulární filtrací [eGFR] dle rovnice CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration] 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s albuminurií (poměrem albumin/kreatinin v moči 300–5 000 mg/g). Před randomizací museli pacienti alespoň čtyři týdny užívat stabilní (maximální tolerovanou) dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II. Mezi vylučovací kritéria patřil diabetes 1. typu, imunosupresivní léčba anebo dialýza nebo transplantace v anamnéze. Pacienti byli randomizováni s dvojité zaslepeným uspořádáním k podávání kanagliflozinu (100 mg jednou denně) nebo placebo (se stratifikací podle eGFR).

Primární cílový ukazatel („primary outcome“) byl složený a zahrnoval terminální selhání ledvin (léčba dialýzou alespoň 30 dní, transplantace ledvin nebo eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru trvající alespoň 30 dní nebo úmrtí z kardiovaskulárních či renálních příčin. Sekundárními cílovými parametry byly mj. kompozit mortality z kar-

diovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání, kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody; hospitalizace pro srdeční selhání.

Při kalkulaci velikosti studie se počítalo s randomizací alespoň 4 200 pacientů a s ukončením studie po dosažení 844 cílových ukazatelů tak, aby bylo možno dokázat s 90% statistickou silou snížení rizika primárního cílového parametru léčbou kanagliflozinem o 20 % na 5% hladině významnosti.

Do studie bylo během tří let randomizováno celkem 4 401 pacientů v 690 centrech v 34 zemích. Vstupní parametry pacientů se v aktivní větvi s kanagliflozinem a v placebové větvi nelišily. Průměrný věk zařazených pacientů byl 63 let, 34 % pacientů tvořily ženy. Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> byla 8,3 %, průměrná eGFR dosahovala 56,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, střední poměr albumin/kreatinin činil 927 mg/g. Interim analýza (data safety monitoring committee) doporučila v červenci 2018 zastavení studie, protože bylo dosaženo jejích předem definovaných cílů, a toto doporučení bylo vedením studie akceptováno.

V době ukončení představovala střední doba, kterou pacienti strávili ve studii, 2,62 roku, na konci studie byla k dispozici kompletní data od 4 361 pacientů (99,1 %).

Výskyt primárního kompozitního cílového ukazatele (terminální selhání ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) byl významně nižší u pacientů léčených kanagliflozinem než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (43,2 případu vs. 61,2 případu na 1 000 pacientoroků, riziko primárního cílového parametru bylo sníženo o 30 % s vysokou statistickou významností ( $p = 0,00001$ ). Efekt byl konzistentní v různých částech světa v prespecifikovaných skupinách pacientů. Účinek kanagliflozinu byl také konzistentní, co se týče jednotlivých renálních komponent (terminální selhání ledvin – relativní riziko 0,68,  $p = 0,002$ , zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru – relativní riziko 0,60,  $p < 0,001$ ).

Pacienti léčení kanagliflozinem měli také nižší riziko několika sekundárních cílových parametrů, např. kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,69,  $p < 0,001$ ), hospitalizace pro srdeční selhání (relativní riziko 0,61,  $p < 0,001$ ) a kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (relativní riziko 0,80,  $p = 0,01$ ). Rovněž kardiovaskulární účinky kanagliflozinu byly konzistentní v sledovaných podskupinách. Mortalitu z kardiovaskulárních příčin snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem o 22 % ( $p = 0,05$ ), trend k poklesu celkové mortality (relativní riziko 0,83) nebyl statisticky významný.

Nežádoucí účinky i závažné nežádoucí účinky se vyskytly stejně často u pacientů léčených kanagliflozinem a placebem. Rozdíl mezi oběma větvemi studie v četnosti amputací dolních končetin nebyl statisticky významný (12,3 amputace vs. 11,2 amputace na 1 000 pacientoroků), významný nebyl ani rozdíl ve výskytu fraktur. Diabetická

ketoacidóza byla vzácná, ale vyskytovala se častěji u pacientů léčených kanagliflozinem (2,2 případu vs. 0,2 případu na 1 000 pacientoroků).

Pacienti léčení kanagliflozinem měli ve srovnání se skupinou léčenou placebem mírně nižší hodnotu HbA<sub>1c</sub> (0 0,25 %) a mírně nižší systolický (0 3,3 mm Hg) i diastolický (0 0,95 mm Hg) krevní tlak a tělesnou hmotnost (0 0,8 kg). Albuminurie byla u pacientů léčených kanagliflozinem o 31 % nižší.

Rychlost ztráty eGFR byla nižší u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s pacienty v placebové větvi ( $-3,19 \pm 0,15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok vs.  $-4,71 \pm 0,15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Během prvních tří týdnů byl pokles eGFR větší v kanagliflozinové než v placebové skupině ( $-3,72 \pm 0,25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok vs.  $-0,55 \pm 0,25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Poté byl ale pokles eGFR u pacientů léčených kanagliflozinem ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo, významně nižší ( $-1,85 \pm 0,13$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok vs.  $-4,59 \pm 0,14$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok).

## KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie tedy jednoznačně prokázala renoprotektivní účinek kanagliflozinu u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin na podkladě diabetu 2. typu. Kanagliflozin v této studii navíc ve srovnání s placebem snížil i kardiovaskulární morbiditu (např. hospitalizace pro srdeční selhání) i mortalitu. Je důležité zdůraznit, že přídatný renální a kardiovaskulární užitek kanagliflozinu byl prokázán u pacientů užívajících maximální tolerovanou dávku inhibitoru systému renin-angiotenzin.

Hlavním přínosem studie CREDENCE ve srovnání s předchozími randomizovanými klinickými studiemi s inhibitory SGLT2 je, že do studie byli zařazeni pacienti s vysokým renálním rizikem a studie měla primární renální cílový parametr. Kanagliflozin byl renoprotektivní i u pacientů se sníženou eGFR. Tohoto účinku bylo dosaženo přes jen malý rozdíl mezi oběma větvemi studie v tělesné hmotnosti, krevním tlaku a hodnotě HbA<sub>1c</sub>, což ukazuje, že renoprotektivní účinek kanagliflozinu je pravděpodobně na jeho hypoglykemizujícím účinku nezávislý a mohl by souviset s ovlivněním glomerulárního tlaku cestou tubuloglomerulární zpětné vazby.

Pacienti s vysokým renálním rizikem ve studii CREDENCE měli také vysoké kardiovaskulární riziko: 13,8 % pacientů prodělalo během 2,62 roku infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo na kardiovaskulární onemocnění zemřeli. Snížení kardiovaskulární mortality a morbidity ve studii CREDENCE je v souladu s kardioprotektivním účinkem kanagliflozinu ve studii CANVAS a empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME. Snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání bylo ve studii CREDENCE podobné jako v jiných studiích s glifloziny.

Pacienti léčení kanagliflozinem ve studii CREDENCE neměli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo na rozdíl od programu CANVAS zvýšené riziko amputací a fraktur. Důvod

rozdílů mezi oběma studiemi je nejasný (rozdílná populace pacientů, jiný protokol léčby) a vyžádá si další analýzy a studie. Bezpečnostní profil kanagliflozinu byl jinak srovnatelný s jinými studiemi s glifloziny.

Jednou z limitací studie CREDENCE je její předčasné zastavení na základě plánované interim analýzy, které mohlo na jedné straně snížit statistickou sílu pro některé sekundární cílové parametry a na druhé straně mohlo vést k přecenění velikosti účinku léčby.<sup>8</sup> Konzistence účinku kanagliflozinu v této studii s účinky gliflozinů v jiných studiích ale nesvědčí pro to, že by tato limitace měla významný vliv na pozorované výsledky studie. Ve studii CREDENCE také nebyla odhadována glomerulární filtrace po vysazení terapie (v jiných studiích došlo po vysazení gliflozinu k vzestupu eGFR), což mohlo vést k podhodnocení účinku léčby kanagliflozinem na zpomalení ztráty (zachování) eGFR. Je také třeba připomenout, že ze studie CREDENCE byli vyřazeni pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); pacienti, kteří byli normoalbuminurici nebo mikroalbuminurici, a také pacienti s diabetem 2. typu, u kterých investigátoři předpokládali, že jejich onemocnění ledvin není způsobeno diabetem, takže není možné závěry této studie generalizovat i na tyto populace.

Studie CREDENCE je přesto průlomová, po dlouhé době máme k dispozici lék, který po přidání k inhibitorům systému renin-angiotenzin dále zpomaluje progresi CKD u pacientů s diabetem 2. typu. Zpomalení progresu renální insuficience je spojeno s nižší mortalitou, vyšší kvalitou života a mělo by být vzhledem k vysokým nákladům na náhradu funkce ledvin nákladově efektivní. Je třeba jen doufat, že i v České republice budou glifloziny pro všechny pacienty s diabetickým onemocněním ledvin (v rámci vstupních kritérií studie CREDENCE) dostupné.

## LITERATURA

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
7. Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691–704.
8. Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, et al. Problems of stopping trials early. *BMJ* 2012;344:e4863.



# Je léčbě dialýzou s HCO membránou u nemocných s myelomovou ledvinou odzvoněno?

Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomized controlled trial.

*Lancet Haematol* 2019;6:e217–e228.

Poškození ledvin u nemocných s mnohočetným myelomem (MM) je častou komplikací této hematologické choroby a v nějaké formě postihuje 20–40 % nemocných. Akutní renální selhání (ARS) se diagnostikuje u 2–5 % pacientů a vyskytuje se zejména na začátku, v době stanovení diagnózy MM.<sup>1</sup> Před zavedením účinné chemoterapie byla prognóza nemocných s ARS špatná a jen u 25 % z nich se při léčbě dialýzou obnovila nezávislá renální funkce a jejich celkové přežívání se pohybovalo kolem jednoho roku. Se zavedením kombinované terapie založené na proteazomových inhibitech (zejména bortezomibu) se v současné době šance na obnovu renální funkce výrazně zlepšila a dosahuje až 50 %.<sup>2,3</sup> Hlavní příčinou ARS u nemocných s MM bývá precipitace volných lehkých řetězců (FLC) kappa ( $\kappa$ ) či lambda ( $\lambda$ ) v renálních tubulech, kam se filtrují ze séra při jejich výrazném nadbytku v krvi. FLC formují za spoluúčasti uromodulinu v distálních tubulech válce (proto „cast nephropathy“ – CN, odlitková nefropatie), které vedou k jejich obstrukci a ruptuře s následným rozvojem tubulointersticiálního zánětu. Vznik CN je značně závislý na množství FLC, které cirkulují v plazmě a následně se filtrují do moči. Za rizikovou hranici se považuje hodnota  $> 500 \text{ mg/l}$  (norma se pohybuje kolem  $25 \text{ mg/l}$  v závislosti na typu FLC a použité metodě).<sup>4</sup> Pokud se přidají ještě další faktory zvyšující pravděpodobnost jejich precipitace (dehydratace, hyperkalcemie a hyperkalciurie, terapie nesteroidními antiflogistiky), je rozvoj ARS dokonán. Vznik ARS je velmi rychlý, a pokud nedojde během dnů až několika málo týdnů (obvykle tři až čtyři) k výrazné redukci koncentrace FLC, stane se poškození ledvin ireverzibilním a nemocní skončí v chronickém dialyzačním léčení (PDL). Proto se řadu let zkouší léčbu chemoterapií, která má za cíl rychle snížit novou produkci FLC, doplnit i jiným typem léčby, který by snížil koncentraci již existujících FLC cirkulujících v krvi. S ohledem na molekulovou hmotnost FLC ( $\kappa$  25 kDa a  $\lambda$  50 kDa) se

ale nedají odstranit běžnými filtry používanými pro chronickou hemodialýzu (low-flux HD ani high-flux, HF-HD). Proto je snaha nemocné léčit buď plazmaferézou, anebo dialýzou používající kapiláru s velkými póry (high cut-off, HCO), kterými molekuly s 50 kDa projdou. Výsledky studií s použitím plazmaferézy však nebyly konzistentní a největší z nich neprokázala její vliv na obnovení renální funkce v porovnání se standardní hemodialýzou.<sup>5</sup> První studie s HCO hemodialýzou (HCO-HD) naopak přinesly slibné výsledky, ale nebyly randomizované a kontrolované. Probíhaly ovšem v době, kdy se ještě rutinně nepoužívala léčba bortezomibem, a tak jejich přídatný efekt při použití nové léčby nebyl zcela jasný. Přínos léčby HCO-HD v nové éře po zavedení proteazomových inhibitorů do běžné praxe se pokusily ukázat dvě randomizované studie (MYRE a EuLITE), přičemž tento komentovaný článek shrnuje výsledky druhé z nich.

EuLITE byla otevřená, multicentrická (16 center z Velké Británie a Německa), randomizovaná studie II. fáze, do které bylo zařazeno 90 nemocných s nově diagnostikovaným MM, kteří trpěli selháním ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR]  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a biopticky verifikovanou CN. Pokud již nemocní byli léčeni HD, nesměla léčba probíhat déle než deset dní. Nemocní s pokročilou renální dysfunkcí v předchorobí nebyli zařazováni. Studie probíhala v letech 2008–2013. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k intenzivní terapii HCO-HD (43/90 nemocných) nebo HF-HD (47/90 nemocných). Studie nebyla zaslepená, takže jak pacienti, tak ošetřující personál věděli, ke které léčbě je nemocný randomizován. Terapie HCO-HD probíhala s použitím dvou dialyzátorů (Baxter Gambro 1100) zapojených v sérii se standardními průtoky krve a dialyzátu. První den trval výkon šest hodin, následující procedury byly osmihodinné a probíhaly ve dnech: 2, 3, 5–7, 9 a 10. Od 12. dne léčby byla HCO-HD prováděna obden až do 21. dne, poté již

TAB. 1 Základní charakteristiky studií EuLITE a MYRE – srovnání klíčových parametrů

Studie	EuLITE	MYRE
Počet pacientů	90	98
Studijní populace	Nově diagnostikovaný MM Biopsicky potvrzená myelomová ledvina Koncentrace sFLC > 500 mg/l Vyžadující akutní HD	Nový či dosud neléčený MM Biopsicky potvrzená myelomová ledvina Vyžadující akutní HD
Chemoterapie	Bortezomib Doxorubicin Dexamethason	Bortezomib Dexamethason Cyklofosfamid (přidán po třech cyklech dvojkombinace při nedostatečné hematologické odezvě)
HF-HD protokol	Nejméně čtyřhodinová HD 3× týdně	Pětihodinová HD Osm procedur v prvních deseti dnech; následně HD 3× týdně
HCO-HD protokol	Dva 1,1m <sup>2</sup> dialyzátory v sérii Šestihodinová HD v den 0 Osmihodinová HD ve dny 2, 3, 5–7, 9, 10 Osmihodinová HD obden po 12. dni léčby	Jeden 2,1m <sup>2</sup> dialyzátor Pětihodinová HD Osm HD v prvních deseti dnech HD 3× týdně po 10. dni léčby
Primární cílový ukazatel	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby	Nezávislost na HD ve 30. dni léčby
Dosažené výsledky	51,5 % HF-HD vs. 55,8 % HCO-HD ( <i>p</i> = NS)	33 % HF-HD vs. 41 % HCO-HD ( <i>p</i> = NS)
Sekundární cílový ukazatel	Obnovení renální funkce během celého sledování (dva roky)	Nezávislost na HD po šesti měsících
Dosažené výsledky	66 % HF-HD vs. 58,1 % HCO-HD ( <i>p</i> = NS)	35 % HF-HD vs. 57 % HCO-HD ( <i>p</i> = 0,04)

HCO-HD – high cut-off HD; HD – hemodialýza; HF-HD – high-flux HD; MM – mnohočetný myelom; NS – statisticky nesignifikanční; sFLC – sérové volné lehké řetězce.

3× týdně až do 90. dne studie (pokud byla potřeba HD). Po každé HCO-HD byla podána substituční dávka albuminu (20–60 g). HF-HD probíhaly dle aktuální potřeby nemocných, ale většinou ve standardním režimu 3× týdně po dobu čtyř hodin. Nezávislost na HD byla definována jako eGFR > 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dva týdny po poslední dialýze.

Všichni nemocní byli iniciálně léčeni trojkombinací chemoterapie (bortezomib, doxorubicin, dexamethason), maximální počet podaných cyklů byl osm (v závislosti na hematologické odpovědi). Celková doba sledování pacientů představovala dva roky. Primárním cílovým ukazatelem studie byla nezávislost na dialyzační léčbě v 90. dni po zahájení léčby. V každé větvi nedokončili studii tři pacienti a nebyla u nich k dispozici data po dvou letech.

Nemocní se při vstupu do studie nelišili ve věku (kolem 65 let) a pohlaví, ale o něco více nemocných ve skupině léčené HCO-HD mělo premorbidně chronické selhání ledvin (CKD) (7 % vs. 2 %) a hyperkalcemii (47 % vs. 30 %). Primárního cílového ukazatele (nezávislosti na HD v 90. dni léčby) dosáhlo 24 nemocných (56 %) léčených HCO-HD a 24 nemocných (51 %) léčených pomocí HF-HD (relativní riziko [RR] 1,09; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,74–1,61; *p* = 0,81). Na konci dvouletého sledování bylo na dialýze

nezávislých celkem 25 ze 43 nemocných ve skupině HCO-HD a 31 ze 47 nemocných ve skupině HF-HD (poměr rizik [HR] 0,91). Míra redukce FLC během dialyzační procedury se velmi lišila, nicméně v první osmihodinové proceduře s HCO-HD došlo k redukci FLC o 77 % a FLC λ o 72 %, zatímco v první čtyřhodinové HF-HD se FLC κ zredukovaly jen o 20 % (*p* < 0,0001) a FLC λ o 7 % (*p* < 0,0001).

Během dvouletého sledování bylo hlášeno 98 závažných nežádoucích účinků ve větvi HCO-HD a 82 závažných nežádoucích účinků ve větvi HF-HD, což je srovnatelné. Mezi ty hlavní patřily infekční komplikace (26 ve větvi HCO-HD a 13 ve větvi HF-HD) a dále kardiovaskulární příhody. Celkové přežívání po dvou letech bylo horší u skupiny léčené HCO-HD v porovnání s HF-HD (HR 2,17; při adjustaci na věk pak 2,63), kdy ve skupině pacientů s HCO-HD byla vyšší mortalita (16 úmrtí vs. 9 úmrtí). Hlavní příčinou úmrtí byla progresse MM a infekce.

Závěrem autoři konstatují, že HCO-HD nezlepšuje klinický průběh onemocnění a nesnižuje počet nemocných nezávislých na HD v porovnání s léčbou HF-HD. Současně konstatují, že závěry studie nejsou důvodem k tomu, aby byla zahájena větší randomizovaná studie III. fáze s tímto typem dialýzy u nemocných s akutním poškozením ledvin při CN.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

První studie s HCO-HD přinášely velmi slibné výsledky a vysoké procento nemocných (60–80 %), u nichž došlo k obnovení renální funkce s použitím tohoto způsobu léčby ARS u MM.<sup>6,7</sup> To bylo velmi povzbuzivé, jelikož před zavedením této léčby se obnovení renální funkce dočkalo jen asi 25 % pacientů. Většina studií ale probíhala před rokem 2010, kdy ještě nebylo běžné nemocné léčit chemoterapií na bázi inhibitorů proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib). Tyto léky velmi rychle a účinně snižují produkci FLC inhibicí nukleárního faktoru  $\kappa$ B, stimulací apoptózy plazmatických buněk a bloádou některých cytokinů, zejména vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V případě selhání ledvin se dnes považují za léky první volby, a to nejen z důvodu rychlého nástupu účinku, ale i proto, že zejména bortezomib není nutné redukovat při selhání ledvin. Trojkombinace chemoterapie obsahující bortezomib, dexamethason a cyklofosfamid (doxorubicin či thalidomid) vede k obnovení renální funkce u 50–60 % jedinců,<sup>8</sup> aniž se použije plazmaferéza či HCO-HD dialýza.

EuLITE a MYRE<sup>9</sup> představovaly dvě největší randomizované studie, které sledovaly vliv HCO-HD na obnovení renální funkce i CN již v době, kdy se v léčbě použily inhibitory proteazomu. Základní porovnání obou studií ukazuje **tabulka 1**. V primárním cílovém ukazateli (obnovení renální funkce v 90. dni léčby) se obě studie nelišily. MYRE sice uváděla lepší renální odpověď u nemocných léčených HCO-HD po šesti měsících léčby v porovnání s HF-HD, ale tento náález nebyl spojen s lepším celkovým přežíváním nemocných ve 12. měsíci. Vysvětlením může být delší screeningová perioda v MYRE (4–15 dní), během které se upravily další rizikové faktory (dehydratace, hyperkalcemie, vysazení NSA) a současně se léčilo vysokodávkovaným dexamethasonem. Teprve pokud po těchto

intervencích nedošlo ke zlepšení renální funkce, byl nemocný zařazen do studie. Do studie tedy vstupovali jen nemocní s „čistou“ CN způsobenou intrarenální obstrukcí válců. Nemocní ve studii MYRE navíc byli léčeni méně intenzivní chemoterapií (iniciálně jen dvojkombinace léčby; podání cyklofosfamidu až po selhání tří cyklů kombinace bortezomib + dexamethason) a celková doba strávená léčbou HCO-HD v porovnání se studií EuLITE byla kratší (skoro o 40 %). Ve výsledném účinku na renální funkce byly tedy studie konzistentní. Otázkou je, proč měli nemocní léčení HCO-HD ve studii EuLITE vyšší celkovou mortalitu a vyšší incidenci nežádoucích příhod než nemocní léčení HF-HD. Vysvětlením může být delší čas strávený na HD, a tedy vyšší riziko katérových sepsí, výraznější hypoalbuminémie daná jeho odstraněním při HCO-HD, ale i potřeba podávat vyšší dávky antikoagulační léčby, což může být spojeno zejména s rizikem intrakraniálního krvácení. Důvodem také může být skutečnost, že ve skupině s léčbou HCO-HD bylo méně kompletních i parciálních hematologických odpovědí na léčbu a vyšší incidence nemocných, u kterých jako příčina úmrtí byla uváděna progresse MM. Čím byla tato horší hematologická odpověď způsobena, není zcela zřejmé; spekulovat lze o vlivu HCO-HD na snížení účinnosti chemoterapie (existují modely, které ukazují, že HCO-HD snižuje koncentraci bortezomibu v krvi).<sup>10</sup>

Přestože někteří autoři na základě dostupných výsledků těchto dvou studií nabádají spíše k rezervovanému přístupu k léčbě HCO-HD,<sup>11</sup> zdá se, že by tato léčba přece jen mohla být určitou nadějí na lepší renální funkci u řady pacientů. To potvrzují i data z ČR, kde k obnovení renální funkce u souboru 35 nemocných došlo v 64,7 % případech,<sup>12</sup> či data z jednoho centra v ČR, kde se 21 ze 30 nemocných (70 %) odpoutalo od dialyzační léčby při použití HCO-HD.<sup>13</sup>

## LITERATURA

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–48.
2. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol* 2014;25:195–200.
3. Evison F, Sangha J, Yadav P, et al. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;180:588–591.
4. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:43–51.
5. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777–784.
6. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:745–754.
7. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, et al. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol* 2012;91:729–735.
8. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulos M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J* 2017;7:e571.
9. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cut-off hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2099–2110.
10. Krieter DH, Devine E, Wanner C, et al. Clearance of drugs for multiple myeloma therapy during in vitro high-cut-off hemodialysis. *Artif Organs* 2014;38:888–893.
11. Finkel K, Fabbrini P. High cut-off hemodialysis for myeloma cast nephropathy – do we finally have an answer? *J Onco-Nephrol* 2017;1:67–70.
12. Ryšavá R, et al., abstrakt, 2nd IKMG meeting, 2015, La Rochelle.
13. Lachmanová J, et al., abstrakt, 37. kongres ČNS, 2018, Praha.

# Oktreotid LAR u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) a renální insuficiencí: multicentrická, prospektivní, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie ALADIN 2

Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al.; ALADIN 2 Study Group. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.

*PLOS Med* 2019;16(4):e1002777.

Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) tvoří 8–10 % celkového počtu nemocných v dialyzačním léčení. Italská studie ALADIN 2 navazuje na studii ALADIN, kdy byl oktreotid LAR podáván pacientům trpícím ADPKD, kteří měli normální funkci ledvin nebo mírnou renální insuficienci (chronické onemocnění ledvin, CKD, ve stadiu 1, 2, 3a). V této studii jsou zahrnuti pacienti s ADPKD s pokročilou renální insuficiencí (CKD 3b, 4).

Soubor byl tvořen 100 pacienty s ADPKD ze čtyř nefrologických center v Itálii, všichni měli CKD 3b a 4 (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR, 15–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 do aktivní větve (51 pacientů) a do větve s placebem (49 pacientů); 37 pacientů mělo CKD 3b a 63 pacientů CKD 4. Pacienti s nedostatečně kontrolovaným krevním tlakem a s diabetem mellitus byli ze studie vyloučeni. Obě skupiny dostávaly intramuskulární injekce jednou za 28 dnů po dobu tří let. Pacientům v aktivní větvi byl podáván oktreotid LAR v dávce 40 mg a jako placebo byl použit chlorid sodný.

Objem ledvin byl hodnocen CT vyšetřením vstupně, za jeden rok a na konci studie za tři roky. Glomerulární filtrace (GFR) byla měřena jednou za šest měsíců během dynamické scintigrafie (měřená GFR, mGFR). Primárně hodnocenými cílovými ukazateli byly zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a zpomalení poklesu mGFR.

Po roce podávání oktreotidu se objem polycystických ledvin zvětšil významně méně než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (135,5 ml vs. 257,7 ml). I po třech le-

tech byl nárůst objemu ledvin významně nižší (604 ml vs. 939 ml). Po třech letech nebyl významný rozdíl v ovlivnění poklesu mGFR u pacientů léčených oktreotidem ve srovnání s placebem. Během tří let studie byla u 9 z 51 pacientů (17,6 %) léčených oktreotidem zdvojnásobena koncentrace kreatininu v séru nebo pacienti dospěli do stadia selhání ledvin, ve skupině s placebem došlo k zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo k selhání ledvin u 21 ze 49 pacientů (42,9 %). Tento vliv léčby na prodloužení doby do selhání ledvin byl významný i po adjustaci na pohlaví, věk, vstupní hodnotu kreatininu a na objem ledvin. U pacientů léčených oktreotidem nedošlo k vzestupu proteinurie na rozdíl od placebové skupiny (vzestup z 320 mg/24 h na 508 mg/24 h), krevní tlak byl u obou skupin kompenzovaný bez významného rozdílu.

Z nežádoucích účinků se vyskytly významně častěji v oktreotidové skupině průjem a cholelitiáza. Významné nežádoucí účinky byly častěji zaznamenány v placebové větvi, především infekce cyst, ev. ruptury cysty (18,4 % vs. 3,9 %). U pacientů ze skupiny oktreotidu byla vyšší glykemie nalačno, hodnoty glykovaného hemoglobinu však ovlivněny nebyly.

Oktreotid LAR tedy během studie trvající tři roky významně neovlivnil pokles mGFR, zpomalil však nárůst objemu polycystických ledvin a progresi do selhání ledvin nebo do zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Oktreotid byl i v této skupině pacientů s pokročilou renální insuficiencí dobře tolerován, nikomu nemusela být snižována dávka, nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků.



## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Oktreotid LAR je metabolicky stabilní analog somatostatinu, který inhibuje po vazbě na somatostatinové receptory 2 (SSTR2) expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. Počáteční studie s oktreotidem LAR a s podobným přípravkem lanreotidem byly zaměřeny především na sledování změn objemu jater. U pacientů došlo ke zmenšení objemu cyst v játrech i ledvinách, v průměru došlo k redukci objemu jater o 4–8 %. Nejvýraznější zmenšení objemu polycystických jater bylo pozorováno po prvním roce sledování, ve druhém roce sledování již nebyl rozdíl oproti placebo statisticky významný. Při následném srovnání studií byl popsán nejvýznamnější účinek oktreotidu u mladších žen (mladších 48 let) ve srovnání se staršími ženami s polycystózou jater (redukce objemu jater o 8 % versus o 4,1 %).<sup>1</sup>

V roce 2013 byly publikovány výsledky italské studie ALADIN s oktreotidem, která byla primárně zaměřena na sledování objemu a funkce polycystických ledvin.<sup>2</sup> Studie se uskutečnila v Itálii a zahrnuje 79 pacientů trpících ADPKD s eGFR převyšující 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování – třikrát pomalejší nárůst objemu v aktivní větvi oproti placebo (46,2 ml vs. 143,7 ml). I po třech letech byl nárůst objemu ledvin v aktivní větvi poloviční oproti placebo, i když rozdíl nebyl statisticky významný (220 ml vs. 454 ml). Při sledování

mGFR došlo po třech letech u pacientů léčených oktreotidem k 50% zpomalení poklesu GFR ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo. Koncem roku 2018 byly ale publikovány výsledky nizozemské studie DIPAK 1 s lanreotidem u 305 pacientů trpících ADPKD s CKD 3a a 3b. Po 2,5 roku nebyl zjištěn žádný vliv na pokles eGFR.<sup>3</sup> U pacientů došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (4,15 % při léčbě lanreotidem vs. 5,56 % při podávání placebo). Častěji byl popsán výskyt infekce jaterních cyst u pacientů léčených lanreotidem.

ALADIN 2 byla studie navazující na původní studii ALADIN, ale byli do ní zařazeni pacienti s nižší eGFR (15–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U léčených pacientů s pokročilou renální insuficiencí došlo významně méně často k selhání ledvin nebo ke zdvojnásobení hodnoty kreatininu. Ve studii DIPAK nebyli zahrnuti pacienti s CKD 4. Je i možné, že lanreotid je méně účinný než oktreotid LAR. Infekce cyst byly častěji popsány pouze při podávání lanreotidu. Na druhou stranu byl počet pacientů v italské studii významně nižší než v nizozemské studii.

Závěrem lze tedy říci, že ve studii ALADIN 2 u pacientů trpících ADPKD s pokročilou renální insuficiencí došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a pacienti méně často dospěli do stadia selhání ledvin. Vliv na pokles glomerulární filtrace by pravděpodobně vyžadoval delší dobu sledování a větší počet pacientů.

### LITERATURA

1. Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2013;125:357–365.
2. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2013;382:1485–1495.
3. Meijer E, Visser FW, van Aerts MM, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAMA* 2018;320:2010–2019.



# Atrasentan a renální postižení u pacientů trpících diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin (SONAR): dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie

Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al., on behalf of the SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.

*Lancet 2019;393:1937–1947.*

Cílem studie SONAR bylo zjistit, zda atrasentan, selektivní antagonistu endotelinových receptorů A, sníží riziko závažných renálních výsledných ukazatelů u pacientů s diabetem a s poškozením ledvin. Předchozí studie s neselektivními inhibitory receptorů pro endotelin A a B byly kvůli zvýšenému riziku srdečního selhání zastaveny. Sponzorem studie byla společnost AbbVie.

Studie probíhala v 689 centrech a 41 zemích. Kritérii pro zařazení byl věk 18–85 let, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (to znamená 0,42–1,25 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), poměr albumin/kreatinin 300–5 000 mg/g (34–566 mg/mmol), koncentrace albuminu v séru alespoň 25 g/l, hodnota mozkového natriuretického peptidu (brain natriuretic peptide, BNP) < 200 pg/ml, koncentrace kaliumu v séru alespoň 3,5 mmol/l a systolický tlak krve (STK) 110–180 mm Hg. Čtyři týdny před zařazením do studie museli pacienti mít stabilní doporučenou nebo maximálně tolerovanou dávku inhibitoru angiotenzinu konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru angiotenzinových receptorů. Nejdůležitějšími vylučovacími kritérii byly předchozí hospitalizace pro srdeční selhání, těžké otoky dolních končetin nebo obličeje v anamnéze, diabetes mellitus 1. typu (DM1), plicní hypertenze, plicní fibróza nebo jakékoliv onemocnění plic vyžadující léčbu kyslíkem a známé nediabetické onemocnění ledvin.

Zařazování pacientů probíhalo v době od 17. května 2013 do 13. července 2017. Screeningem prošlo 11 087 pacientů, ti také vstoupili do úvodní fáze studie, kdy byla optimalizována léčba diuretikem a ACEI nebo sartanem. Pacienti nadále splňující kritéria byli zařazeni do „obohacovací fáze“. V této fázi dostávali všichni 1× denně 0,75 mg

atrasentanu. Do další dvojitě zaslepené fáze studie vstoupilo v poměru 1 : 1 celkem 2 648 pacientů, kteří reagovali na podání atrasentanu příznivě – došlo u nich alespoň k 30% poklesu proteinurie a zároveň nevykazovali známky retence tekutin, tedy přírůstek hmotnosti o více než 3 kg nebo vzestup koncentrace BNP na 300 pg/ml a více. V randomizované fázi dokončilo studii 1 144 pacientů ve větvi s léčbou atrasentanem a 1 131 pacientů ve větvi s placebem, ale statistická hodnocení vycházela z počtu původně randomizovaných pacientů.

Celkem 1 020 pacientů, kteří na léčbu nereagovali poklesem proteinurie, ale neměli nežádoucí účinky, bylo zařazeno do paralelní randomizované větve.

Klinické kontroly po randomizaci byly provedeny po jednom měsíci a po třech měsících a dále se opakovaly každé tři měsíce. Proteinurie byla hodnocena na začátku a na konci obohacovací fáze a za jeden a 12 měsíců po randomizaci a dále každých 12 měsíců; 45 dnů po podání poslední dávky léku se uskutečnila poslední návštěva a byla zkontrolována albuminurie.

Primárním výsledným ukazatelem studie byl čas od randomizace do první z následujících událostí: zdvojnásobení koncentrace kreatininu (potvrzené po 30 a více dnech druhým měřením) nebo terminální selhání ledvin (definované jako dialyzační léčení 90 a více dnů, transplantace ledviny, eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potvrzená po 90 a více dnech). Sekundárními výslednými ukazateli byly: doba do snížení glomerulární filtrace o 50 %; kardiorenální složený výsledný ukazatel definovaný jako zdvojnásobení hodnoty kreatininu, terminální selhání ledvin, úmrtí z kardiiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo nefatální mozková příhoda; primární renální cílový

ukazatel (endpoint) u všech randomizovaných pacientů (respondérů i non-respondérů) a kardiovaskulární složený cílový ukazatel definovaný jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM a nefatální mozková příhoda. Dále byly podle protokolu sledovány doba do hospitalizace pro srdeční selhání u respondérů a doba do primárního renálního výsledného ukazatele u non-respondérů.

Studie byla naplánována jako „event driven“, to znamená, že k detekci 27% snížení primárního výsledku s 90% pravděpodobností bylo zapotřebí 425 událostí. Po randomizaci všech pacientů bylo evidentní, že frekvence událostí je podstatně nižší, než se očekávalo, a studie by tedy musela probíhat výrazně déle, než bylo plánováno. Finanční náročnost takového postupu vedla k rozhodnutí o ukončení studie v listopadu 2017.

## Výsledky

Průměrný věk pacientů byl 64,8 roku (směrodatná odchylka, SD, 8,7), 25,8 % pacientů tvořily ženy, průměrná glomerulární filtrace dosahovala 43,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD 14) (0,73 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>), medián albuminurie činil 803 mg/g kreatininu (90,8 mg/mmol). Medián sledování představoval 2,2 roku.

U respondérů klesla proteinurie během obohacovací fáze o 51,8 %. Systolický tlak se snížil o 6,1 mm Hg, BNP stoupl o 6,1 % a tělesná hmotnost se zvýšila o 0,5 kg. Po randomizaci stoupl výskyt albuminurie v placebové skupině více než ve skupině s atrasentanem ( $p < 0,0001$ ), střední rozdíl změny systolického tlaku oproti randomizaci byl -1,6 mm Hg ( $p < 0,0054$ ), změna BNP byla o 10 % větší ve skupině s atrasentanem ( $p < 0,0001$ ) a rozdíl ve změně tělesné hmotnosti činil 0,2 kg ( $p = 0,12$ ).

Za šest týdnů po poslední dávce léku se proteinurie vrátila k hodnotám srovnatelným s hodnotami na začátku obohacovací fáze.

Složeného primárního cílového ukazatele bylo dosaženo celkem u 79 (6 %) pacientů ve skupině s atrasentanem a u 105 (7,9 %) pacientů v placebové skupině (poměr rizik [HR] 0,65, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,49–0,88,  $p = 0,047$ ). Statistická významnost rozdílu byla zachována při zdvojnásobení hodnot kreatininu (HR 0,71, 95% CI 0,43–0,87,  $p = 0,0055$ ), ale ne v případě terminálního selhání ledvin (HR 0,73, 95% CI 0,53–1,01,  $p = 0,060$ ).

Ze sekundárních cílových ukazatelů bylo v atrasentanové skupině méně pacientů s 50% poklesem glomerulární filtrace (HR 0,73, 95% CI 0,55–0,98,  $p = 0,038$ ) a pacientů splňujících kardiorenální složený výsledný ukazatel (HR 0,8, 95% CI 0,64–0,0999,  $p = 0,049$ ). Léčba neměla vliv na složený kardiovaskulární výsledný ukazatel. Změna glomerulární filtrace byla menší u skupiny s atrasentanem (-2,4 ml/min/rok vs. -3,1 ml/min/rok,  $p = 0,00049$ ). U non-respondérů měl rozdíl primárního výsledného ukazatele mezi skupinami stejný trend, ale nedosáhl statistické významnosti.

Pokud se zkombinovali randomizovaní pacienti ze skupiny respondérů a non-respondérů, rozdíl v primárním složeném výsledném ukazateli zůstal významný: 152 (8,3 %) pacientů ve skupině s léčbou atrasentanem a 192 (10,5 %) pacientů v placebové skupině (HR 0,72, 95% CI 0,58–0,89,  $p = 0,0023$ ).

Závažné nežádoucí příhody se častěji vyskytovaly ve skupině s atrasentanem (1 042 u 479 pacientů) než s placebem (933 u 430 pacientů), zejména docházelo k retenci tekutin a ke vzniku anémie. K hospitalizacím pro srdeční selhání došlo u 47 (3,5 %) pacientů v atrasentanové skupině a u 34 (2,6 %) pacientů v placebové skupině ( $p = 0,208$ ), statisticky se tedy nelišily. Celková mortalita se také nelišila. Podobné výsledky byly zaznamenány i v randomizované skupině non-respondérů.

Pozn.: Převody na SI jednotky provedla autorka komentáře.

## KOMENTÁŘ

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

Výsledky studie byly očekávány s velkým zájmem, protože u antagonistů endotelinových receptorů nebyla zatím doložena žádná pozitivní klinická data pro jinou diagnózu, než je plicní hypertenze. Přestože ve většině studií bylo prokázáno snížení proteinurie u pacientů s diabetem,<sup>1,2</sup> panovaly velké obavy z retence tekutin a ze srdečního selhání.<sup>3</sup>

Studie je prioritní v tom, že jde o první publikovaný výsledek u pacientů trpících diabetem a poškozením ledvin, který používá obohacovací fázi. Ve studii pokračovali pacienti, u kterých měla krátkodobá léčba efekt, a přitom nepůsobila vážné nežádoucí účinky. Jde tedy o přechod od medicíny založené na důkazech typu „jedna léčba pro všechny“ k medicíně také založené na důkazech, ale „personalizované“. Bez ohledu na to, jak skvělá data má příslušné léčivo z randomizovaných studií, v reálném životě se nepodává pacientům, kterým nepomá-

há nebo u nichž vyvolává nežádoucí účinky. Ve studiích pak podobní pacienti snižují statistickou sílu výsledků, zejména pokud se používá analýza „intention to treat“, tj. hodnocení podle původní randomizace bez ohledu na to, jakou léčbu a jak dlouho pacient reálně dostával. „Obohacovací“ fáze tedy zvyšuje pravděpodobnost pozitivního výsledku, ale klade vyšší nároky na vyhledávání vhodných pacientů. Ve studii SONAR bylo nutno vyšetřit 11 087 pacientů ve screeningové fázi, aby do randomizované fáze mohlo vstoupit 2 648 jedinců, takže úspěšně zařazených bylo pouze 23,9 %.

Studie byla ukončena předčasně, protože pacienti v obou větvích byli „zdravější“, než bylo plánováno, a nebylo tedy dosaženo původně plánovaného počtu událostí. Kalkulace byly proto prováděny na podkladě pouze 184 primárních výsledných ukazatelů, a nikoliv plánovaných 425. Statistická

významnost rozdílů je proto překvapivá. Statistické významnosti nebylo naopak dosaženo v kardiovaskulárním složeném sekundárním výsledném ukazateli, kde jsou čísla ještě menší, menší je i rozdíl, ale ve stejném směru. Naopak je zajímavé, že bylo významně nižší riziko nefatálních mozkových příhod (0,6 % vs. 2 %, HR 0,29, 95% CI 0,13–0,64,  $p = 0,023$ ). Samozřejmě to nemůže vést k závěru, že atrasentan snižuje riziko vzniku mozkových příhod, zejména když evidentně nesnižuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Pamětníci si však vzpomenou na výsledky studie 4D, kde naopak vyšlo dvojnásobné riziko fatálních mozkových příhod u dialyzovaných diabetiků léčených atorvastatinem,<sup>4</sup> což vyvolalo několikaleté více či méně bouřlivé diskuse o bezpečnosti této

léčby. Obojí je přitom pravděpodobně zapříčiněno jen chybou malých čísel.

Pozitivních studií sledujících tvrdá data bylo v nefrologii v poslední době velmi málo, a je tedy poněkud nespravedlivé, že výsledky studie SONAR budou pravděpodobně zastíněny extrémním úspěchem gliflozinů, které snižují kardiovaskulární i renální riziko (viz komentář ke studii CREDENCE v tomto čísle). Na rozdíl od nich mají však antagonisté endotelinových receptorů potenciál zlepšovat prognózu i pacientů bez diabetu, ale s chronickým onemocněním ledvin. Momentálně žádné klinické hodnocení s atrasentanem neprobíhá, ale pravděpodobně by bylo vhodné na podkladě výsledků studie SONAR takové klinické hodnocení naplánovat.

#### LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
4. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

# Jak bezpečná je ABO inkompatibilní transplantace od žijícího dárce?

Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis.

*Lancet* 2019;393:2059–2072.

Transplantace ledviny od žijícího dárce představuje optimální možnost náhrady funkce ledvin a současně vhodný nástroj, jak při nedostatku kadaverózních dárců zvýšit dostupnost transplantací. V klinické praxi se nezdá setkáváme s inkompatibilitou v krevní skupině mezi dárce a příjemcem. Mezi možnostmi, jak bariéru v krevní skupině překonat, patří párová výměna ledvin nebo ABO inkompatibilní transplantace ledviny (ABOi-Tx). V minulosti byla inkompatibilita v krevní skupině považována za absolutní kontraindikaci transplantace ledviny z důvodu vysokého rizika akutní protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR) a časné ztráty transplantované ledviny. Později byly vypracovány desenzitizační protokoly, zprvu založené na předtransplantační splenektomii a snižování titru AB protilátek pomocí plazmaferézy, případně plazmaferézy s dvojitou filtrací,<sup>1</sup> později na depleci buněk produkujících protilátky pomocí rituximabu (monoklonální protilátky anti-CD20) a na odstraňování hemaglutininů pomocí imunoadsorpcí.<sup>2,3</sup> To umožnilo širší rozvoj ABOi-Tx se srovnatelnými výsledky s ABO kompatibilními transplantacemi (ABOc-Tx).<sup>4,5</sup> Cílem komentované studie bylo porovnat u velkého počtu pacientů bezpečnost ABOi-Tx a ABOc-Tx.

Do této metaanalýzy bylo zařazeno celkem 40 vhodných studií s více než 65 000 pacienty, z nichž 7 098 podstoupilo ABOi-Tx. Primárním cílovým ukazatelem bylo přežití transplantované ledviny a pacienta v prvním, třetím, pátém a osmém roce po transplantaci. Mezi sekundární cílové ukazatele patřily rejekce, infekční komplikace (sepsa, infekce močových cest, cytomegalovirová [CMV] a BK polyomavirová infekce, pneumocystová pneumonie) a chirurgické komplikace (operační revize, hematomy, lymfokély, urologické komplikace).

ABO inkompatibilní transplantace byly spojeny s významně vyšší mortalitou v prvním, třetím a pátém roce po transplantaci než ABOc-Tx (OR [95% interval spolehlivosti, CI]: v prvním roce 2,17 [1,63–2,90]; ve třetím roce 1,89 [1,46–2,45]; v pátém roce 1,47 [1,08–2,00]). Přežití transplantované ledviny cenzorováno na úmrtí pacienta

bylo horší ve skupině ABOi-Tx v prvním a třetím roce (OR [95% CI] v prvním roce 2,52 [1,80–3, 54]; ve třetím roce 1,59 [1,15–2,18]). Přežití pacientů po ABOi-Tx a ABOc-Tx bylo srovnatelné po osmi letech, přežití štěpu po pěti letech od transplantace.

U pacientů po ABOi-Tx se častěji vyskytovala akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce. Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu T buňkami zprostředkované rejekce (TCMR), hraničních změn či v celkové incidenci rejekce. Ze sledovaných infekčních komplikací byl po ABOi-Tx zaznamenán častější výskyt sepse. Nebyl pozorován rozdíl v incidenci infekce močových cest, CMV nebo BK polyomavirové infekce či pneumocystové pneumonie. Pacienti po ABOi-Tx častěji podstoupili operační revizi z důvodu chirurgické komplikace a bylo u nich zaznamenáno více konzervativně řešených hematomů a lymfokél. Nebyl nalezen rozdíl v počtu urologických komplikací či lymfokél s nutností operačního řešení.

Zajímavá je podskupinová analýza s ohledem na podání rituximabu (RTX) v rámci desenzitizačního protokolu u ABOi transplantací. Zatímco mortalita pacientů v prvním a ve třetím roce po ABOi-Tx zůstala vyšší než u pacientů po ABOc-Tx bez ohledu na to, zda byl podán rituximab, v pátém roce měli pacienti po ABOi-Tx s podáním RTX (ABOi-Tx RTX+) mortalitu srovnatelnou se skupinou ABOc-Tx. Pokud RTX v rámci úvodního desenzitizačního protokolu u ABOi-Tx podán nebyl (ABOi-Tx RTX–), zůstávala mortalita signifikantně vyšší i pět let po transplantaci. Po podání rituximabu se přežití štěpu, které bylo cenzorováno na úmrtí pacienta, v prvním a třetím roce mezi sledovanými skupinami nelišilo (ABOi-Tx RTX+ vs. ABOc-Tx), ale zůstávalo signifikantně horší při srovnání transplantací bez použití rituximabu (ABOi-Tx RTX– vs. ABOc-Tx). V pátém roce nebyly nalezeny rozdíly v přežití transplantované ledviny mezi ABOc a ABOi-Tx ani při podskupinové analýze s ohledem na podání rituximabu.

Riziko sepse a CMV infekce po ABOi-Tx zůstávalo podstatně vyšší u režimů bez rituximabu (ABOi-Tx RTX– ver-



sus ABoc-Tx), ale nelišilo se, pokud rituximab podán byl (ABoi-Tx RTX+ vs. ABoc-Tx). Naopak u pacientů po ABoi-Tx s podáním rituximabu byl pozorován vyšší výskyt BK polyomavirové nefropatie než po ABoc-Tx, což neplatilo pro ABoi-Tx RTX-. Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu pneumocystové pneumonie nebo infekce močových cest mezi pacienty po ABoc-Tx a ABoi-Tx bez ohledu na podání RTX. Zatímco pacienti po ABoi-Tx měli častěji ABMR bez ohledu na podání rituximabu (ABoi-Tx RTX+, ABoi-Tx RTX-), riziko TCMR, hraničních změn nebo rejekce obec-

ně bylo u kompatibilních a inkompatibilních transplantací srovnatelné.

Tato studie prokázala zvýšené riziko úmrtí pacienta a selhání štěpu v průběhu prvních tří let po ABoi-Tx ledviny oproti ABoc-Tx ledviny od žijícího dárce. Povědomí o této skutečnosti, jakož i zvýšené riziko přidružených komplikací by mělo pomoci zlepšit péči o pacienty a vést k rozšíření programu párových výměn ledvin jako prvotní volby pro příjemce transplantace ledviny od žijícího dárce s inkompatibilitou v krevní skupině.

## KOMENTÁŘ

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Transplantace ledviny od žijícího dárce představuje vhodný způsob, jak při nedostatku kadaverózních orgánů a rostoucí incidenci terminálního selhání ledvin umožnit transplantaci co největšímu počtu pacientů. Jednou z možností, jak rozšířit nabídku transplantací ledvin od žijícího dárce, je provedení transplantace ledviny přes ABO bariéru. Tyto ABO inkompatibilní transplantace byly do klinické praxe zavedeny již před 30 lety. I když byly jejich výsledky zpočátku označovány za srovnatelné s ABO kompatibilními transplantacemi,<sup>4</sup> údaje z větších registrů poukázaly na vyšší riziko ztráty štěpu u ABoi-Tx, a to zvláště v časném potransplantačním období.<sup>6</sup> Za hlavní příčinu přidružené morbidity a mortality u ABoi-Tx se označovala potentní desenzibilizační a imunosupresivní léčba. Vzhledem k přetrvávající nejistotě a nemalým finančním nákladům nebyly ABoi-Tx přijaty všemi transplantacími centry.

Předložená studie představuje nejrozsáhlejší analýzu, která kdy byla u pacientů po ABO inkompatibilní transplantaci provedena. Její výsledky si proto zaslouží patřičnou pozornost. Tato metaanalýza prokázala zvýšené riziko úmrtí pacienta ve střednědobém horizontu, tj. v prvních pěti letech po ABoi transplantaci ledviny. V absolutních číslech se jednalo o zvýšení mortality z 0,8 na 1,6 % ve sledovaném období. Přežití štěpu bylo při cenzorování na úmrtí pacienta horší u ABoi-Tx než u ABoc-Tx v prvních třech letech po transplantaci. Nicméně absolutní rozdíl v incidenci ztráty štěpu mezi pacienty po ABoi-Tx a ABoc-Tx byl nízký (0,7 % v prvním roce, 4,8 % ve třetím roce). Dále nelze přehlédnout fakt, že se zavedením moderních desenzibilizačních protokolů s podáním rituximabu místo provedení splenektomie byla zvýšená mortalita u ABoi transplantací omezena na první tři roky a přežití štěpu srovnatelné s ABoc-Tx již v prvním roce po transplantaci.

Na rozdíl od očekávání nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu infekcí močových cest, virových infekcí či pneumocystové pneumonie, které jsou jinak častým nálezem u pacientů po transplantaci. Na druhé straně bylo riziko sepse u pacientů po ABoi-Tx dvojnásobné (8 % vs. 3 %). Zajímavé je, že u pacientů po ABoi-Tx s podáním rituximabu byl pozorován vyšší výskyt infekce jen v případě BK nefropatie, a nikoliv sepse či infekce močových cest, jak tomu bylo při použití starších desenzibilizačních protokolů se splenektomií. I když jsou z literatury

známy důkazy o zvýšeném riziku závažných až smrtelných infekčních komplikací po aplikaci rituximabu ve vyšší dávce nebo v kombinaci se silnou imunosupresivní léčbou po transplantaci,<sup>7,8</sup> zůstává nejasné, zdali prevalence infekčních komplikací po ABoi-Tx souvisí s inkompatibilitou v krevní skupině, se samotným podáním rituximabu, nebo pouze reflektuje intenzitu podané imunosupresivní léčby. Z prezentované studie a jiných prací vyplývá, že individualizace a „zjemnění“ úvodní imunosuprese by mohly přispět k redukcí infekčních komplikací a časné mortality bez zvýšení rizika rejekce.<sup>9-11</sup> Tato studie potvrdila výrazně vyšší počet operačních revizí (37 % vs. 21 %) a krvácení (10 % vs. 5 %) u pacientů po ABoi-Tx. Ke zvýšenému riziku výskytu chirurgických a krvácivých komplikací by u pacientů po ABoi-Tx mohla přispívat jednak již výše diskutovaná silnější imunosuprese, která narušuje proces hojení, a dále perioperační plazmaferézy či imunoabsorpce, o nichž se ví, že zvyšují riziko krvácení. I když po ABoi-Tx nebyl pozorován vyšší výskyt akutní T buňkami zprostředkované rejekce (11 % vs. 14 %), protilátkami zprostředkovaná rejekce byla signifikantně častější (9 % vs. 3 %;  $p < 0,001$ ).

Přestože tato práce, největší svého druhu, přináší důležité závěry o ABoi-Tx, otázkou zůstává, zda jsou předložené důkazy postačující ke změně v dosavadní klinické praxi. Autoři připouštějí, že sledované cíle nepokryly všechny důležité oblasti. Rozdíly v základní charakteristice pacientů (např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, příčina selhání ledvin, trvání dialýzy), o nichž je známo, že ovlivňují přežití pacienta a štěpu, nebyly ve většině studií hlášeny, a proto nemohly být do metaanalýzy zahrnuty. Další slabou stránkou je heterogenita použitých imunosupresivních a desenzibilizačních protokolů včetně technik použitých k odstranění hemaglutininů, přípustných titrů hemaglutininů a typů krevních skupin. Přitom je dobře známo, že imunologické riziko u ABoi-Tx se může lišit v závislosti na počátečním hemaglutininovém titru a podtypu krevní skupiny. Zatímco humorální rejekce je pravděpodobněji u vysokých titrů hemaglutininů, transplantace ledviny od dárců s krevní podskupinou A2 má z důvodu nízké tkáňové exprese nižší riziko rejekce.<sup>12</sup>

Při zvažování přínosu ABoi-Tx je důležité vzít v potaz délku čekání na ABO kompatibilní transplantaci. Provedená analý-



za srovnávala ABOi-Tx a ABoc-Tx výlučně od žijících dárců a nezahrnovala srovnání přežití těchto pacientů s ABoc-Tx od kadaverózních dárců nebo s nemocnými, kteří nepodstoupili transplantaci a pokračovali v dialýze. Přitom nedávná multicentrická studie ukázala na výhodu inkompatibilních transplantací od žijících dárců ve srovnání s čekáním na kompatibilní kadaverózní ledvinu a s pokračováním v dialyzační léčbě.<sup>13</sup>

Protože víme, že preemptivní transplantace ledviny nabízí delší a kvalitnější život ve srovnání s transplantací po dialýze, je přirozené, že pro naše pacienty chceme zajistit možnost časně transplantace, ideálně bez nutnosti dialýzy či se zkrácením dialyzační léčby na minimum.<sup>14</sup> Pro časnou transplantaci mluví i zjevné ekonomické výhody.<sup>15</sup> S programem ABOi-Tx ledvin od žijících dárců máme dobré zkušenosti i v našem centru.<sup>16</sup> Lze se proto domnívat, že transplantáčnická komunita bude i nadále podporovat ABOi-Tx jako bezpečnou a vhodnou možnost

náhrady funkce ledviny ve srovnání s čekáním na ledvinu od kadaverózního dárce.

I když tato důležitá studie ukazuje na vyšší mortalitu a horší přežití štěpů během prvních tří let po ABO inkompatibilní transplantaci ve srovnání s ABO kompatibilní transplantací od žijícího dárce, riziko horších časných výsledků musí být vnímáno v souvislosti se zvýšenou morbiditou a mortalitou při dlouhé době na čekací listině. Naše úsilí by mělo směřovat k rozšíření programu párových výměn a k tomu, aby bylo usnadněno nalezení kompatibilního žijícího dárce. Program ABO inkompatibilních transplantací by měl představovat doplňkový program pro pacienty, pro které se nedaří v rámci párové výměny najít vhodného žijícího dárce. Pro tyto nemocné může transplantace od žijícího ABO inkompatibilního dárce představovat jedinou reálnou možnost, jak rychle dosáhnout transplantace.

#### LITERATURA

1. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998;65:224–228.
2. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:1315–1322.
3. Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005;5:2570–2575.
4. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089–1096.
5. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2394–2400.
6. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93:603–609.
7. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010;10:89–98.
8. Lee J, Lee JG, Kim S, et al. The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1013–1021.
9. Masterson R, Hughes P, Walker RG, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant* 2014;14:2807–2813.
10. Baek CH, Kim H, Yu H, et al. Low dose of mycophenolate mofetil is enough in desensitized kidney transplantation using rituximab. *BMC Nephrol* 2015;16:201.
11. Flint SM, Walker RG, Hogan C, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11:1016–1024.
12. Won D, Choe W, Kim HJ, et al. Significance of isoagglutinin titer in ABO-incompatible kidney transplantation. *J Clin Apher* 2014;29:243–250.
13. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374:940–950.
14. Malho A, Malheiro J, Fonseca I, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. *Transplant Proc* 2012;44:2344–2347.
15. Held PJ, McCormick F, Ojo A, Roberts JP. A Cost-Benefit Analysis of Government Compensation of Kidney Donors. *Am J Transplant* 2016;16:877–885.
16. Viklicky O, Parikova A, Slatinska J, et al. ABO incompatible kidney transplantation – first experiences. *Vnitř Lek* 2015;61:725–730.

# Update biopsií vlastních ledvin: Core Curriculum 2019

Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019.  
*Am J Kidney Dis* 2019;73:404–415.

Biopsie vlastních ledvin je zlatým standardem pro diagnostiku a léčbu onemocnění ledvin. V průběhu let došlo ke zdokonalení imunohistochemických a mikroskopických technik umožňujících hlubší náhled na etiologii a klasifikaci renálních onemocnění. Biopsie vlastních ledvin se tak stala preferovanou metodou, která je spolu se sonografickým vyšetřením, s vyšetřením sérologie a moči, případně s genetickým vyšetřením základním kamenem diagnostiky a léčby v nefrologii. Komentované Core Curriculum popisuje historii, indikace, komplikace a specifické aspekty týkající se tohoto výkonu.

Biopsie ledviny je indikována v případech, kdy vzorek ledviny umožní stanovení diagnózy, ovlivní rozhodnutí o léčbě a poskytne informace o pravděpodobnosti progresu a o prognóze onemocnění. Jako každý invazivní výkon má svá rizika. Pokud potenciální riziko převyší přínos výkonu, pak by od výkonu mělo být upuštěno. K biopsii ledviny by měli být zvažováni pacienti s hematurií glomerulárního původu, pokud je zároveň zvýšena koncentrace kreatininu v séru nebo je přítomna proteinurie. Dále pacienti s opakovaně měřenou proteinurií vyšší než 1 g/den bez jasných přidružených onemocnění nebo s proteinurií vyšší než 3 g/den bez současného diabetu nebo při rychlém nárůstu proteinurie u diabetika a dále s proteinurií nižší než 3 g/den a s elevací koncentrace kreatininu v séru u pacienta bez anamnézy diabetu nebo hypertenze. Biopsie je indikována i u pacientů s akutním poškozením ledvin (AKI) v případě akutního tubulárního poškození (ATN), pokud po odstranění příčiny přetrvává elevace koncentrací kreatininu v séru po dobu 7–14 dní, pokud příčina není jasná nebo pokud u předpokládané akutní intersticiální léze nedojde k reparaci přes eliminaci toxické noxy. Chronické onemocnění ledvin je indikováno k biopsii při zvýšení koncentrace kreatininu nebo při nově vzniklé současné hematurii či proteinurii.

Hlavním rizikem biopsie ledviny je krvácení. Výkon je kontraindikován u pacientů, jejichž přidružená onemocnění zvyšují riziko významného postbiopsického krvácení. Uremie, trombocytopenie a koagulopatie riziko zvyšují. Při poklesu počtu trombocytů pod  $200 \times 10^3/\mu\text{l}$  riziko krvácení

vzrůstá, za relativní kontraindikaci je považován počet trombocytů nižší než  $120 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Při trombocytopenii s počtem trombocytů nižším než  $80 \times 10^3/\mu\text{l}$  by měl být podán trombonáplav. Zvýšenou hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je možno upravit podáním vitamínu K nebo čerstvé mražené plazmy, cílová hodnota INR není přesně definována. Současné užívání antikoagulancií nebo antiagregancií zvyšuje riziko vzniku krvácivých komplikací. U pacientů léčených warfarinem nebo přímými inhibitory faktoru Xa (xabany) by měla být léčba přerušena nejméně 72 hodin před výkonem. U pacientů s vysokým rizikem vzniku tromboembolických komplikací je možné použít nízkomolekulární heparin nebo nefrakcionovaný heparin aplikovaný intravenózně do 8–12 hodin před biopsií. Antiagregancia (kyselina acetylsalicylová, klopido-grel) by měla být vysazena sedm dní před výkonem. Žádná studie však neprokázala významné zvýšení rizika krvácení při zachování této terapie.

Dekompensovaná arteriální hypertenze se systolickým tlakem (TK)  $> 140$  mm Hg by měla být před výkonem a po výkonu korigována. Zvýšení systolického tlaku nad 140 mm Hg a diastolického nad 90 mm Hg zvyšuje riziko komplikací desetkrát. Další zvýšení rizika bylo pozorováno u pacientů s TK  $> 170$  mm Hg (OR 23,3). Systémový krevní tlak by měl být po biopsii monitorován a případně korigován k cílovým hodnotám  $< 140/90$  mm Hg. Zvýšený krevní tlak po biopsii refrakterní k antihypertenzní medikaci budí podezření na subkapsulární hematoma a měl by být podnětem k sonografické kontrole.

Ke zvážení je indikace biopsie u chronického onemocnění ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR)  $< 0,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a s malými hyperechogenitami ledvinami. Anatomické abnormality ledvin, často s nestandardní vaskularizací, mohou být kontraindikací. Biopsie solitární ledviny je při provedení zkušeným lékařem možná, riziko závažných komplikací vyžadujících nefrektomii je nízké. Absolutními kontraindikacemi biopsie ledviny pro riziko sepse je akutní pyelonefritida a infekce kůže v oblasti vpichu. Ke zvážení je biopsie u nespolupracujícího pacienta s alterací duševního stavu. V těho-

tenství do 20. týdne gestace je riziko vzniku komplikací po biopsiích nízké, po 20.–25. týdnu je riziko krvácení dvojnásobné. Biopsie by měla být prováděna pod sonografickou kontrolou, po 20. týdnu v poloze na boku nebo ve vzprímeném sedu.

Po provedené biopsii by měl pacient ležet na zádech po dobu čtyř až šesti hodin. Při hospitalizaci do dalšího dne nebyla četnost krvácivých komplikací nižší oproti pacientům monitorovaným šest hodin po výkonu. I přes fakt, že k jedné třetině komplikací dochází po více než osmi hodinách po biopsii, delší observace identifikuje pokles koncentrace hemoglobinu a vede k většímu počtu podaných krevních transfuzí, avšak to, zda delší hospitalizace zlepší celkové výsledky postbiopických komplikací, není jasné.

Nejčastější komplikací je krvácení. Až u 75 % pacientů se vytváří hematom zachytitelný na sonografii. Více než 75 % hematomů je sonograficky zachytitelných bezprostředně po biopsii. Většinou po pěti- až desetiminutové přímé kompresi místa biopsie se krvácení zastavuje. Významnější krvácení vedoucí ke vzniku subkapsulárního hematomu se vyskytuje u méně než 1 % pacientů. K retroperitoneálnímu krvácení dochází u 5–10 % pacientů. U více než 90 % pacientů je přítomna v močovém sedimentu po biopsii mikroskopická hematurie, makroskopická hematurie se objevuje u 40–50 % pacientů. V ojedinělých

případech může vést makroskopická hematurie ke vzniku koagul způsobujících obstrukci močových cest s následným AKI. Obvykle je tato situace řešena konzervativně pomocí proplachového močového katétru. Perzistující krvácení vyžadující embolizaci krvácející cévy se vyskytuje u méně než 0,5 % pacientů. Vznik arteriovenózní fistule je popisován u 0,5–10 % pacientů. Jde většinou o benigní komplikaci, která vyžaduje intervenci pouze v případě rezistentní hypertenze, vývoje AKI nebo pokud vede k vysokému srdečnímu výdeji. Většina fistulí se zhojí spontánně během několika měsíců, velké nebo symptomatické arteriovenózní fistule (AVF) je nutno řešit arteriální embolizací. U 30–50 % pacientů se objevuje bolest, která může iradiovat do třísel nebo do okolí pupku. Bolest nemusí být spojena s krvácením, při perzistenci nebo zvyšující se intenzitě je nutné zobrazovací vyšetření k vyloučení krvácení provést. Infekce se objevuje u méně než 5 % pacientů, většinou je důsledkem infekce kůže, pyelonefritidy, krvácení nebo nedodržení sterilních procedurálních postupů. Nefrektomie v důsledku komplikací je nutná u méně než 1 % pacientů.

Lze shrnout, že biopsie ledviny patří mezi významné nástroje nefrologů poskytující terapeutické a prognostické informace, které mohou pomoci změnit progresi choroby. Jedná se o invazivní výkon s relativně malým rizikem přinášející podstatné informace.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

*Biopsie ledvin bezpochyby patří k základním diagnostickým metodám v nefrologii. V současnosti není k dispozici žádné neinvazivní vyšetření, které by mělo dostatečnou senzitivitu a specifitu pro stanovení správné diagnózy většiny typů renálních onemocnění. Přestože většina nefrologů uznává provedení biopsie v několika jasných indikacích, toto vyšetření je stále málo využíváno.*

*V současnosti je renální biopsie nejčastěji prováděna pod ultrazvukovou navigací. Nejvýznamnější komplikací je krvácení, které může vyžadovat krevní transfuze, v těžších případech pak angiografickou intervenci nebo, vzácně, nefrektomii. V metaanalýze 34 studií zahrnujících 9 474 biopsií dosahovala incidence makroskopické hematurie 3,5 %. Ta byla častěji pozorována u pacientů se systolickým krevním tlakem převyšujícím 130 mm Hg, u pacientů starších čtyřiceti let, u žen a v případě AKI.<sup>1</sup> Data ukazují, že biopsie ledviny je relativně bezpečnou procedurou s malým procentem komplikací.*

*Za standardní indikace pro biopsii ledviny jsou v současnosti považovány: 1) hematurie předpokládaného renálního původu (absence infekce, urologické vyšetření bez patologického nálezu) většinou asociovaná s dalšími faktory, jako je významná proteinurie, hypertenze, pozitivita sérových biomarkerů (protilátka); 2) významná proteinurie (> 1 g/den); 3) nevysvětlitelná renální dysfunkce; 4) renální poškození v rámci*

*systémové choroby. Pokud se pacient dostává k nefrologovi v pokročilém stadiu renálního onemocnění, kdy je dialýza považována za nevyhnutelnou, není absolutní indikace pro biopsii. Nabízí se, že to je jedna z příčin významné národní i mezinárodní variability v počtech provedených biopsií a následně rozdílné územní prevalence určitých onemocnění ledvin (např. IgA nefropatie).*

*Je známo, že glomerulární filtrace s věkem klesá a prevalence chronického onemocnění ledvin u seniorů je vysoká. Většina starších pacientů s ohledem na věk biopsii ledvin nepodstupuje, protože se předpokládá, že pokles renální funkce je důsledkem chronických změn, glomerulosklerózy, tubulointericiální fibrózy a atrofie zapříčiněných systémovým vaskulárním onemocněním, hypertenzí nebo IgA nefropatií. Nicméně se ukazuje, že až u 40 % seniorů, kteří biopsii absolvují, je změněna na základě výsledků terapie. Moutzouris a spol. ve své studii zjistili, že nejčastější diagnózou u biopsovaných pacientů starších 80 let byla pauciimunní glomerulonefritida (v 19 % biopsií). Indikací k biopsii bylo nejčastěji ve 46 % AKI, dále chronická progresivní renální dysfunkce ve 24 % a nefrotický syndrom (13 %).<sup>2</sup> U pacientů s AKI postihovala pauciimunní glomerulonefritida 33 % biopsovaných, u většiny z nich byly přítomny protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA). Další data ukazují, že se u těchto pacientů, pokud jsou i přes svůj věk*

léčení imunosupresí, snižuje riziko úmrtí a vývoje chronického onemocnění ledvin (CKD) do terminálního stadia (ESRD) v porovnání s pacienty neléčenými.<sup>3</sup>

Diabetická nefropatie, zejména komplikující diabetes 2. typu, patří mezi hlavní příčiny ESRD v rozvinutých zemích. Všeobecně je přijímán názor, že pokud se u pacienta s diabetem vyskytne proteinurie za přítomnosti dalších mikroangiopatických komplikací, např. retinopatie, je příčinou diabetická nefropatie a renální biopsie není rutinně prováděna. Ve studii téměř 400 pacientů s délkou trvání diabetu 2. typu deset let, kteří absolvovali biopsii ledviny, byla typická diabetická nefropatie zachycena u 40 % z nich. U 15 % byla přítomna pouze vaskulární nefroskleróza a zbylých 45 % pacientů mělo glomerulární onemocnění jiné, než je diabetická nefropatie. Z nediabetických glomerulopatií byly nejčastější membranózní nefropatie, IgA nefropatie, postinfekční glomerulonefritida a minimální změny glomerulů.<sup>4</sup>

Nejlepší terapeutickou možností náhrady funkce ledvin pro pacienty s pokročilým CKD nebo ESRD je transplantace ledviny. Mnoho pacientů však přichází k transplantaci bez znalosti svého základního renálního onemocnění. Vzhledem k faktu, že mnoho glomerulárních onemocnění po transplantaci ledviny rekuruje, může absence základní diagnózy významně ovlivnit diferenciální diagnostiku v případě komplikací. Nejčastěji rekurující onemocnění představují primární fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranoproliferativní glomerulonefritida, membranózní nefropatie a atypický hemolyticko-uremický syndrom.<sup>5</sup>

Závěrem, renální biopsie je relativně bezpečnou metodou s dobře definovanými riziky umožňující kvalifikované rozhodnutí o indikaci. Je významnou součástí vyšetřovacího procesu, který vede nejen ke stanovení diagnózy, ale poskytuje i náhled na prognózu onemocnění. Biopsie ledviny stále zůstává základem diagnostiky a léčby onemocnění ledvin, a proto by její indikace neměla být opomíjena.

#### LITERATURA

1. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60:62–73.
2. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1073–1082.
3. Bombardieri AS, Appel GB, Radhakrishnan J, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int* 2011;79:757–764.
4. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.
5. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2363–2367.



# Typ agens stimulujících erytropoézu a mortalita u nemocných léčených hemodialýzou

Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis.

*J Am Soc Nephrol* 2019;30:1037–1048.

Anémie je u nemocných se selháním ledvin obvyklá a je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí a hospitalizace.<sup>1</sup> Léky stimulující erytropoézu (ESA) zcela změnily možnosti léčení anémie při terminálním selhání ledvin. Korekce anémie, která jimi byla navozena, vedla ke zlepšení fyzické výkonnosti, kognitivních funkcí a kvality života a došlo ke snížení potřeby krevních transfuzí. Přes nespornou účinnost ESA při léčbě anémie však podle randomizovaných klinických studií není při snahách o normalizaci hemoglobinu dosaženo lepšího přežívání. Naopak bylo zjištěno vyšší riziko trombóz, kardiovaskulární morbidity a úmrtí při vyšší cílové hodnotě hemoglobinu. Při *post-hoc* analýze se ukázalo, že příčinným faktorem zřejmě není vysoká koncentrace hemoglobinu jako taková, ale vysoké dávky ESA samy o sobě.<sup>2</sup> Vliv jednotlivých typů ESA na morbiditu a mortalitu nebyl dosud studován, a proto byla navržena a realizována předkládaná studie.

Její východiskem je úvaha, že různé typy ESA mají různé farmakologické vlastnosti, a tedy i potenciálně různý vliv na mortalitu. Cílem je srovnat riziko celkové a specifické mortality podle jednotlivých příčin mezi jednotlivými typy ESA.

Metodicky byla využita databáze Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry, shromažďující data od roku 1968, data o typu ESA jsou k dispozici od roku 2012. Analyzována byla data pacientů starších 18 let léčených hemodialýzou nebo hemodiafiltrací a jedním typem ESA (pacienti léčení více typy ESA byli vyloučeni). Kromě základních demografických, antropometrických, klinických a laboratorních parametrů byl analyzován i index rezistence k erythropoetinu (ERI = dávka ESA na kg tělesné hmotnosti \* hemoglobin g/dl). Dále byly analyzovány i faktory charakterizující příslušné zdravotnické zařízení – hemodialyzační středisko (HDS), a to 1) podíl pacientů v příslušném HDS v cílovém rozmezí pro Ca, P, parathormon (PTH) podle směrnic Japonské nefrologické společnosti, 2) podíl pacientů v příslušném HDS se sin-

gle-pool KtV > 1,2 a 3) koncentrace endotoxinu v dialyzátu < 0,1 EU/ml. Statistická analýza byla velmi sofistikovaná a podrobná, zahrnovala více metod, ale její detailní rozbor je nad rámec tohoto sdělení.

Výsledky: z 300 754 pacientů registru Japonské nefrologické společnosti bylo po uplatnění vylučovacích kritérií (pacienti bez ESA, s více typy ESA, mladší 18 let) do studie zařazeno 194 698 pacientů. Z nich 26,1 % (n = 50 809) užívalo epoetin (EPO)  $\alpha/\beta$ , 19 822 (10,2 %) užívalo EPO $\kappa$ , 97 391 (50,0 %) darbepoetin  $\alpha$  (DPO) a 26 676 (13,7 %) užívalo epoetin  $\beta$  pegol (kontinuální aktivátor receptoru pro erytropoézu – continuous erythropoiesis receptor activator, CERA). Pro informaci uvádím, že koncentrace endotoxinu v dialyzátu byla nižší než 0,1 EU/ml v 90,8 % všech dialyzačních center.

Pacienti zařazení do studie byli rozděleni do dvou skupin – krátkodobě vs. dlouhodobě (DPO + CERA) působící ESA. V průběhu dvouletého sledování došlo celkem k 31 557 úmrtím (9 513 úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 22 044 úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin). V neadjustované analýze pomocí Coxova modelu měli pacienti užívatí dlouhodobě působící ESA o 20 % vyšší riziko úmrtí než nemocní léčení krátkodobými ESA (17,2 % vs. 14,6 %). Po adjustaci na demografické a klinické faktory a parametry hemodialyzačního centra zůstala statistická významnost těchto výsledků zachována, byť mírně zmenšena. Tento účinek dlouhodobě působících ESA byl pozorovatelný ve všech následně analyzovaných podskupinách. Jediné, čím byl změněn, byla dávka ESA a index rezistence k erythropoetinu ERI. V hemodialyzačních centrech, kde dlouhodobě působící ESA užívalo větší množství pacientů, byla pozorována mírně, avšak statisticky významně vyšší úmrtnost.

Při porovnání podskupin pacientů léčených různými typy ESA – EPO $\alpha/\beta$ , EPO $\kappa$ , DPO a CERA – byly základní charakteristiky pacientů srovnatelné kromě koncentrace ferritinu, které byly mírně, ale statisticky významně vyšší



u biosimilar EPO $\alpha$  a nižší u DPO. Coxovým modelem byla prokázána nejvyšší mortalita ve skupině DPO, následovaná CERA a EPO $\alpha$ , nejnižší pak u EPO $\alpha/\beta$  (vše statisticky významné).

Autoři uzavírají, že podávání dlouhodobě působících ESA může být u hemodialyzovaných pacientů spojeno

s vyšším rizikem úmrtí než při léčení krátkodobě působícími ESA. Autoři jsou si vědomi hlavních omezení studie – observační charakter studie, data zadávaná do registru neprocházela žádnou vnější kontrolou, nebyla tedy ověřována, chybějí data o suplementaci železa a údaje se týkají pouze jednoho, velmi homogenního etnika – Japonců.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Renální anémie je téměř nevyhnutelným příznakem chronického selhání ledvin. Hlavní příčinou je relativní nedostatek erythropoetinu. O její závažnosti rozhodují však i jiné faktory, například velikost zásob železa, přítomnost zánětu a infekce, hyperparathyreoidismus, velikost reziduální renální funkce, adekvátnost dialýzy a další. Renální anémie je příčinně spojována např. se sníženou výkonností, únavností, zimomřivostí, anorexií, nespavostí, depresemi, poruchou kognitivních funkcí, sníženým libidem, vznikem hypertrofie levé komory srdeční a s problémy, které z tohoto vyplývají. Mnohé symptomy považované v minulosti za projevy uremie se ukázaly být důsledkem renální anémie (souhrnně v <sup>3</sup>).

Před objevem erythropoetinu byly možnosti terapie renální anémie dialyzovaných omezené na krevní převody, případně na podání androgenů. Dialyzovaní pacienti byli na svoji chronickou anémii adaptováni, krevní převody byly tedy tehdy indikovány při hodnotě hematokritu 18–19 % a byly nutné přibližně v třítydenních až měsíčních intervalech. Nesly s sebou riziko infekce, senzibilizace, hemosiderózy a suprese kostní dřeně se vznikem závislosti na transfuzích. Některá pracoviště podávala v indikaci renální anémie androgeny s aplikací i.m. jedenkrát měsíčně. Díky tomu bylo možno udržet hematokrit na hodnotě kolem 23–24 %, ovšem za cenu poškození jater.

Již počátkem 80. let minulého století bylo známo, že hlavní příčinou anémie při terminálním selhání ledvin je snížená produkce erythropoetinu. Později prokázali Eschbach a Adamson, že infuze plazmy obohacené erythropoetinem anemické ovci s renální nedostatečností po 5/6 nefrektomií vede ke korekci anémie.<sup>4</sup> Následně společnost Amgen (která začínala pod názvem AMGen – zkratka pro Applied Molecular Genetics, Inc) v roce 1983 ve svých laboratořích vyklonovala humánní gen EPO a zahájila výrobu rekombinantního lidského erythropoetinu. První klinická studie byla publikována v roce 1987,<sup>5</sup>

americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) rekombinantní lidský erythropoetin schválil v prosinci 1989 a za půl roku bylo již 65 % hemodialyzovaných pacientů v USA léčeno erythropoetinem. U pacientů bylo pozorováno zlepšení kvality života, přestali být závislí na transfuzích a snížil se výskyt přetížení železem, virových infekcí a aloimunitizace. Studie sledující klinické výsledky z této doby neměly většinou dostatečnou statistickou sílu a čekalo se na dostatečně velkou studii, která by vyhodnotila „tvrdé výsledné ukazatele (hard outcomes)“. Současně se hledala optimální koncentrace hemoglobinu. Výsledky těchto studií byly neočekávané a přinesly zklamání – kompletní korekce anémie zvyšovala riziko vzniku tromboembolických příhod, kardiovaskulárních příhod a riziko úmrtí. Postupně byla snížena cílová hodnota hemoglobinu. Výzkum se po dobu téměř dvou dekád soustředil na toto téma. Teprve nyní si vědci položili otázku, zda působení všech ESA je stejné, či zda se v důsledku svých farmakologických vlastností liší. Odpověď přináší prezentovaná studie, je však třeba říci, že odpověď částečnou kvůli výše uvedeným omezením (zejména observační charakter studie, byť na velkém souboru, jedno homogenní etnikum, absence dat o suplementaci železa). Ze studie vyplývá, že při používání dlouhodobě působících ESA je u pacientů pozorována vyšší mortalita (relativní riziko úmrtí bylo o 13 % vyšší). Podobně spočítali riziko úmrtí i pro jednotlivé typy erythropoetinu. Je to první studie svého druhu. V minulosti (2014) byla na toto téma provedena pouze Cochranova metaanalýza 56 randomizovaných kontrolovaných studií se zjištěním, že co do bezpečnosti a účinnosti není superiority žádný z typů ESA.<sup>6</sup>

Za stavu současných znalostí tak bude vhodné předkládanou práci považovat – při veškerém respektu k velikosti souboru a pečlivém a sofistikovaném statistickém zpracování – za generující hypotézu, téma dále sledovat a vyčkat eventuálních výsledků randomizovaných studií.

## LITERATURA

1. Xia KU, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610–619.
2. Szczech LA, Bamhart HX, Innig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791–798.
3. Opatrná S. Vybrané aspekty metabolismu nemocných léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou. Doktorská dizertační práce, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, 2000.
4. Eschbach JW, Mladenovic J, Garcia JF, et al. The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin-rich plasma in vivo. *J Clin Invest* 1984;74:434–441.
5. Eschbach JW, Edrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results from a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73–78.
6. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease. A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010590.

# Jak jistá je tisíciprocentní jistota?

MUDr. Lukáš Kielberger, Ph.D.

*I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň;  
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze*

**KLÍČOVÁ SLOVA:** akutní selhání ledvin – otrava etylenglykolem

V listopadu 2016 byl na naši kliniku přijat 65letý muž s akutním selháním ledvin (se zachovanou diurézou, koncentrace kreatininu v séru 1 407  $\mu\text{mol/l}$ , urea 39,0 mmol/l). Iničiální močový nález ukazoval na málo významnou proteinurii, doložena byla pouze mírná hematurie a leukocyturie v močovém sedimentu. Již od přijetí byla zahájena hemodialyzační léčba. Běžné zobrazovací metody vyloučily subrenální blokádu či chronické změny na ledvinách. Imunologické vyšetření bylo negativní ve smyslu vaskulitidy, vedlejším laboratorním nálezem byla monoklonální gamapatie s převahou volných řetězců lambda (1 000 mg/l). Při diagnostických rozpacích byla následně indikována biopsie ledviny. Histologický nález měl charakter tubulointersticiálního postižení, tubulární systém je z velké části vyplněn světlolomnými krystaly imponujícími jako oxalátové (urátové krystaly jsou z hlediska morfologie méně pravděpodobné, krystaly vznikající při monoklonální produkci jsou rovněž morfologicky velice málo pravděpodobné, cystinóza apod. je méně pravděpodobná jak morfologicky, tak anamnesticky). Pacient však požití etylenglykolu striktně popíral, stejně tak i ostatní produkty způsobující oxalurii. Nepodařilo se zajistit vstupní vzorky krve, v dalších vzorcích již etylenglykol nebyl prokázán. Již za hospitalizace se postupně obnovovala renální funkce a nemocný byl poučen a propuštěn s hodnotami kreatininu 270  $\mu\text{mol/l}$ , urey 12,6 mmol/l, v průběhu následující

ambulantní péče docházelo k další úpravě funkce ledvin, v únoru 2018 byla koncentrace kreatininu v séru 135  $\mu\text{mol/l}$  se zcela normálním močovým nálezem. K dalším kontrolám se náš nemocný nedostavil.

Až v prosinci 2018 se nemocný dostavil na ambulantní kontrolu s progresí renální dysfunkce s nutností znovuzahájení dialýzy (kreatinin 1 786  $\mu\text{mol/l}$ , urea 52,4 mmol/l). Příčina renální dysfunkce byla nejasná, v úvahu připadala i progresie monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) v myelom při nárůstu koncentrace volných lehkých řetězců, toxický vliv či intersticiální proces. Klinické atributy nesvědčily pro prerenální či subrenální příčinu selhání ledvin. V rámci diagnostických rozpaků byla opakována biopsie ledviny s dominujícím tubulointersticiálním postižením. Tubulární systém byl znovu z velké části vyplněn světlolomnými krystaly (charakteru oxalátu). V opakované biopsii byla patrná výraznější tubulointersticiální fibróza a aktivnější komponenta vzhledu tubulointersticiální nefritidy bez známek přítomnosti amyloidu či tzv. obrazu myelomové ledviny. Pacient opět popíral vědomé požití etylenglykolu či většího množství potravin obsahujících oxaláty. Plazma či sérum nebyly k dispozici k vyšetření na oxalát s ohledem na odstup od iničiální epizody do definitivní a překvapivé diagnózy.

Po druhé epizodě však nedošlo k obnově renální funkce a nemocný zůstal závislý na dialýze.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.

*I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň;  
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze*

*Nález získaný biopsií přinesl velké překvapení a naši první myšlenkou byla otrava etylenglykolem, pro kterou je takový histologický obraz typický (tím spíše, že podobný případ otravy z neznámého zdroje jsme zaznamenali sotva o půl roku dříve).*

*Pacient nicméně kategoricky tuto možnost vyloučil. Doslova prohlásil, že si je jistý na tisíc procent, že žádný podezřelý alkohol nevypil. Tvrzení bylo sice do jisté míry relativizováno skutečností (přiznávající, že pravidelně doma alkohol*

konzumuje, a navíc býval řidičem z povolání a v rodinném domku má garáž, přesto jsme důkladně pátrali i po dalších možných vysvětleních.

Oxalát je silná organická kyselina se širokým průmyslovým i domácím použitím, je obsažena v přípravcích na odstraňování starých nátěrů, laku a rzi, v pracích a čisticích prostředcích. Zatímco samotná kyselina je dobře rozpustná ve vodě, její vápenatá sůl se při neutrálním pH sráží. Oxalát nemůže být v lidském organismu dále metabolizován a jedinou cestou eliminace je vylučování ledvinami. Zdroje oxalátu jsou jak exogenní, tak endogenní. Z potravin obsahuje největší množství oxalátu špenát, rebarbora, čaj a kakao, ale také třeba šťavel kyselý (odtud český název šťavelany) nebo šfovík. Běžný denní příjem oxalátu v západní dietě činí 70 až 1 000 mg v závislosti na podílu zeleniny. Za fyziologických podmínek je však vstřebáno pouze několik procent oxalátu obsaženého v potravě. Zčásti je to díky střevním bakteriím, které oxaláty rozkládají, zčásti je to díky vysrážení vápenaté soli ve střevním lumen. Endogenní oxalát je koncovým produktem metabolismu glycinu, hydroxyprolinu, askorbátu nebo xylitolu a ovšem také etylenglykolu. Vzácné jsou pak vrozené poruchy metabolismu glyoxalátu označované pro svůj hlavní projev jako primární hyperoxalurie.

Zvýšené vylučování oxalátu močí s sebou nese riziko precipitace kalciumoxalátových krystalů, které se mohou usazovat ve dřeni a vyvolávat tubulointersticiální nefritidu nebo dochází k jejich agregaci ve vývodných cestách a k tvorbě konkrémentů. Oba mechanismy mají potenciál zhoršit funkci ledvin, jedná se však o vysloveně chronické procesy. Depozice oxalátových krystalů je v malém množství běžná u pacientů s poklesem glomerulární filtrace, u nichž dochází k retenci oxalátu a ke zvýšení jeho koncentrace v tubulech reziduálních nefronů. Kombinace zvýšeného příjmu, metabolických odchylek a chronického onemocnění ledvin tedy může vysvětlit jak přítomnost oxalátových

krystalů v bioptických vzorcích, tak v konkrémentech, jistě však nevysvětluje náš případ.

Naproti tomu akutní oxalátová nefropatie s masivní depozicí krystalů v intersticiu a s akutním selháním ledvin vyžaduje přísun extrémního množství oxalátu v krátkém čase. Příčinou může být kromě intoxikace etylenglykolem také primární hyperoxalurie (ovšem s manifestací v adolescentním věku) nebo porucha vstřebávání tuků, steatorea. Jak bylo řečeno, nabídka oxalátu v potravě řádově převyšuje skutečně vstřebané množství. Pokud však nedojde k resorpci mastných kyselin (syndrom krátkého střeva, bariatrické výkony, střevní anastomózy, chronické střevní záněty), spotřebuje se lumenální kalcium na zmýdelnění mastných kyselin a může dojít k rychlému vstřebání velkého množství oxalátu. Podobný vliv může mít dlouhodobá léčba širokospektrými antibiotiky, která vyhubí bakteriální kmeny, jež oxalát rozkládají.

Jak pravil Sherlock Holmes: „Když vyloučíte nemožné, pak to, co zbývá, musí být pravda, byť je sebepravděpodobnější.“ V našem případě se zdá, že všechny myslitelné příčiny kromě otravy etylenglykolem je možné vyloučit nezávisle – primární hyperoxalurií, extrémní příjem oxalátu i poruchu vstřebávání tuků. Naproti tomu požití etylenglykolu, ať už náhodné, nebo v podobě pančovaného alkoholu, jsme zamítli jen na základě ujištění pacienta. Potud tedy čistě medicínská analýza případu. Neubráním se však ještě krátkému zamyšlení nad jeho dalším aspektem. V podstatě identická příhoda se totiž odehrála rok po té první. Jak pravděpodobné je, že se poučený pacient znovu náhodně napije etylenglykolu? Svědčí roční odstup pro nějaký sezonní mechanismus? Vyprávím tento příběh pravidelně studentům šestého ročníku v naději, že přijdou s nějakým nečekaným řešením. A se stejnou nadějí jej nyní vyprávím zde. Protože navzdory naší téměř tisíciprocentní jistotě, že se pacient otrávil etylenglykolem, mi tohle vysvětlení úplně nesedí...



# Představujeme první a jediné i.v. kalcimimetikum<sup>1</sup>

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

BEZ NAVÝŠENÍ  
POČTU TABLET

100% COMPLIANCE

BEZPEČNOSTNÍ  
PROFIL PODOBNÝ  
CINAKALCETU<sup>2</sup>

SHPT: sekundární hyperparathyreóza

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

Reference:

1. SPC Parsabiv, 1. února 2019
2. Block G, et al. JAMA. 2017;317(2):156-164.

CZ-P-416-0618-065663(2)



**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 etelkalcetidi 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 etelkalcetidum 5 mg. **Léková forma:** Injekční roztok. **Terapeutická indikace:** Léčba sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená úvodní dávka etelkalcetidu 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 etelkalcetid 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 etelkalcetidu 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 etelkalcetidem. 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 etelkalcetidu 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 etelkalcetidu na fertilitu u člověka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia, svalové spasmy, 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:** 14. února 2019

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznáme 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](http://www.amgen.cz)

## Fosfátový vazač na bázi polymeru:

- NE kalciový
- NE kovový
- NE vstřebávající se
- NE kumulující se<sup>1</sup>

## Pro pacienty s chronickým renálním selháním a s hyperfosfatemií:

- na dialýze
- v predialýze\*<sup>1</sup>

SANOFI RENAL

### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Renvela 800 mg potahované tablety. **Léčivá látka:** Jedna tableta obsahuje 800 mg sevelameri carbonas. **Indikace:** Léčba hyperfosfatemie u dospělých pacientů podstupujících hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu, u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin při koncentraci fosforu v séru  $\geq 1,78$  mmol/l. Přípravek by měl být užíván jako součást višesložkového léčebného postupu, do kterého může patřit vápníkový doplněk, kalcitriol nebo některý z jeho analogů ke kontrole rozvoje kostní nemoci u pacientů s ledvinovým selháním. **Dávkování:** Doporučená počáteční dávka sevelamer-karbonátu je 2,4 g nebo 4,8 g denně podle klinických potřeb pacienta a koncentrace fosforu v séru. Přípravek se užívá třikrát denně s jídlem. Titrace a udržovací dávka: Každé 2 až 4 týdny je nutno monitorovat hladinu fosforu v séru a titrovat dávku v přírůstcích po 0,8 mg třikrát denně (2,4 mg/den), dokud není dosaženo přijatelné hladiny fosforu v séru. Pacienti užívající sevelamer-karbonát musí dodržovat předepsanou dietu. Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 6 let nebo u dětí s plochou povrchu těla (BSA) pod 0,75 m<sup>2</sup> nebyla stanovena. Pediatrickým pacientům má být podána perorální suspenze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, hypofosfatemie, střevní obstrukce. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Bezpečnost a účinnost sevelamer-karbonátu nebyla stanovena u nedialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hladinou fosforu v séru  $< 1,78$  mmol/l. Proto se jeho používání u těchto pacientů nedoporučuje. U pacientů s dysfagií, poruchou polykání, těžkou poruchou gastrointestinální motility, aktivním zánětlivým onemocněním střev, velkou operací na trávicím ústrojí nebo se zácpou je při léčbě sevelamer-karbonátem nutno zvláštní opatření. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin může dojít k nedostatku vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E) a ke vzniku hypokalcemie nebo hyperkalcemie. Je třeba kontrolovat stav pacientů kvůli možnému vzniku metabolické acidózy či peritonitidy. Léčba sevelamer-karbonátem má být u pacientů, u kterých se objeví závažné gastrointestinální symptomy, přehodnocena. **Interakce:** Sevelamer-karbonát nesmí být podáván spolu s ciprofloxacinem. U pacientů užívajících antiarytmika je nutná opatření. U pacientů užívajících sevelamer-karbonát a levothyroxin se doporučuje pečlivé sledování hladin tyreotropinu. Byly hlášeny velmi vzácné případy zvýšených hladin fosfátů u pacientů užívajících současně sevelamer-karbonát s inhibitory protonové pumpy. Sevelamer-karbonát není vstřebáván a může mít vliv na biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici údaje o používání sevelameru u těhotných žen. V těhotenství lze podávat pouze po pečlivém zvážení přínosu pro matku a plod. Není známo, zda je sevelamer vylučován do lidského mateřského mléka, proto je nutno zvážit přínos kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro ženu. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Sevelamer nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: nauzea, zvracení, bolesti horní části břicha, zácpa. Časté: průjem, dyspepsie, flatulence, bolesti břicha. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné balení:** 1 lahvička obsahující 180 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/09/521/001-3 **Datum poslední revize textu:** 26.11.2018. Před použitím přípravku se seznámete s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, [www.sanofi.cz](http://www.sanofi.cz)

\* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Použitá literatura: 1. SPC Renvela, poslední revize textu 26. 11. 2018.

Určeno pro odbornou veřejnost.

\* Pro pacienty s chronickým selháním ledvin s hyperfosfatemií  $> 1,78$  mmol/l<sup>1</sup>

SACS.SEC.18.03.0230(1)



# MEDICAL TRIBUNE

MEDICAL TRIBUNE

REMEDIA

REMEDIA

VÍCE INFORMACÍ NA JEDNÉ MÍSTĚ NA [WWW.REMEDIA.CZ](http://WWW.REMEDIA.CZ)

ké vědě se na 3. LF UK daří



MEDICAL TRIBUNE

REMEDIA

Medicina po promoci

srdce nemůže, pumpa pomůže



MEDICAL TRIBUNE

Isoplin SR 240 mg

Kde mají lázně smysl?

Není nad dohodu – i v primární péči



SPolečně Měníme VYHLIDKY

PRVNÍ

[WWW.TRIBUNE.CZ](http://WWW.TRIBUNE.CZ)

jediné noviny o lékařské vědě,  
klinické medicíně a zdravotnictví / široké portfolio  
témat z oblastí vědy a klinické medicíny, ale  
také aktuální problematiky organizace,  
řízení a financování zdravotnictví  
v ČR i v zahraničí / čtenářská obec  
zahrnuje 46 000 lékařů, lékárníků  
a dalších pracovníků ve  
zdravotnictví

