

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XVII | prosinec 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 Víklícký, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Tolvaptan v léčbě autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – současný stav

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

- 7** Léčba osteoporózy u dialyzovaných pacientů

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková; MUDr. Jana Brunová, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 10** Nová klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 13** Může korekce metabolické acidózy verapamilem zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin?

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

- 16** Měli bychom ligovat asymptomatickou arteriovenózní fistuli u pacientů po transplantaci ledviny?

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

- 19** IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* (IdeS) vede k rychlému odstranění protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM) u pacientů s refrakterní anti-GBM glomerulonefritidou

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

- 22** Ovlivňuje terapie statiny v predialýze mortalitu po zahájení dialyzačního léčení?

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

- 24** Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace po enalaprilu a mortalita a kardiovaskulární výsledné ukazatele u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

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

- 27** Nový vhled do problematiky parathormonu

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

- 32** Pozdní reparační akutního selhání ledvin

MUDr. Vojtěch Petr; MUDr. Janka Slatinská; prof. MUDr. Ondřej Víklícký, CSc.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 34** Lékové interakce u pacientů s onemocněním ledvin

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.; Mgr. Eliška Dvořáčková

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



Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

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.

Tolvaptan v léčbě autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – současný stav

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, které často končí selháním ledvin v 5.–7. decenniu. Zatím jsme měli možnost pouze symptomatické terapie, především striktní kontroly krevního tlaku. Nyní je možné u pacientů trpících ADPKD s předpokládanou rychlou progresí choroby zažádat o léčbu tolvaptanem (přípravek Jinarc®), který snižuje sekreci tekutiny do cyst a oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku.

KLÍČOVÁ SLOVA: geny PKD – polycystóza ledvin – renální selhání – tolvaptan

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Na světě se vyskytuje 12,5 milionu pacientů s touto chorobou. Celkem 50 % pacientů dospěje do terminálního stadia selhání ledvin v šesté dekádě života. Pacienti s ADPKD tvoří 8–10 % dialyzované populace, ADPKD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin.

U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutací genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 14 % rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace PKD nalezeny další tři geny (*GANAB*, *DNAJB11*, *ALG9*), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, často nekončí renálním selháním. Bývá přítomna jaterní polycystóza.

Nejčastěji se nyní k detekci mutací používá přímá sekvenace genu *PKD1*. Asi u třetiny případů je identifikována pravděpodobná mutace (nejčastěji záměna aminokyseliny), o jejíž jednoznačné kauzalitě je obtížné se vyjádřit. V poslední francouzské studii bylo časnější renální selhání spojeno s mutacemi vedoucími ke kratšímu polycystinu-1 (55,6 roku) než u mutací spojených se záměnou aminokyseliny (67,9 roku). Průběh u rodin s mutacemi *PKD2*

bývá mírnější, se selháním ledvin okolo 70. roku života, zvláště mírnější průběh je u žen s mutacemi *PKD2*. Obecně až 30 % pacientů se záměnnými mutacemi genu *PKD1* a *PKD2* nemusí být ještě ve věku 80 let dialyzováno. Na druhou stranu ADPKD je velmi variabilní onemocnění i v rámci jedné rodiny, proto musíme být v předpovědích klinického průběhu opatrní.

Z buněčných a animálních modelů vyplývá, že cysty se začínají vyvíjet při snížené expresi funkčního polycystinu. Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací jakékoliv části nefronu (neporušených tubulů i sběrných kanálků). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací, později ztrácejí napojení na nefron a jejich další růst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epiteliální výstelkou cyst. Buněčná proliferace, sekrece tekutiny a změny v extracelulární matrix představují nejdůležitější změny doprovázející rozvoj cyst v ledvinách. Zásadní roli v sekreci tekutiny do cyst hraje stimulovaná sekrece cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a snížení koncentrace kalcia.

Terapeutické možnosti

U pacientů trpících polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu se až do stadia 3 chronického selhání ledvin (CKD) doporučuje příjem tekutiny okolo 3–4 litrů vody denně. Cílem je průměrná osmolalita moči 250 mOsm/kg, aby se prokázal pokles sekrece vazopresinu. Je to jistě dobrá prevence vzniku nefrolitiá-

zy, jejíž výskyt je u ADPKD zvýšen. Výsledky studií stran ovlivnění renálních funkcí jsou však rozporuplné. Příjem tekutin obsahujících kofein a metylxantiny by měl být také výrazně omezen, protože bloádou fosfodiesterázy přispívají ke zvýšení koncentrace cAMP. Ale jednoznačné výsledky studií k dispozici opět nejsou. Rodičům by mělo být zdůrazněno dodržování zdravého životního stylu už u dětí, pravidelná aerobní aktivita, průběžný příjem tekutin hlavně v teplém počasí při pohybu, omezení příjmu soli a lehké omezení příjmu bílkovin. U 110 dětí a dospělých ve věku do 22 let proběhla studie s pravastatinem. Statiny zvyšují průtok krve ledvinami, produkci oxidu dusnatého, zmírňují endoteliální dysfunkci, která je přítomna u pacientů s ADPKD. Po třech letech byl prokázán vliv léčby pravastatinem na objem ledvin, objem levé komory a na mikroalbuminurii.¹ U dospělých se větší studie se statiny neuskutečnila.

Na prvním místě je jistě striktní kontrola krevního tlaku od dětství. Ve stadiu CKD 1–2 je doporučený krevní tlak do 110/70 mm Hg. V první řadě podáváme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), po nich následují sartany. Kombinace ACEI a sartanů je u pacientů s ADPKD i ve stadiu CKD 3 a 4 bezpečná, jak prokázala studie HALT.² Na druhou stranu i tato striktní kontrola krevního tlaku neovlivní významně pokles renálních funkcí.

Inhibitor receptoru V2 pro vazopresin tolvaptan (Jinarc®) zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. U pacientů s polycystózou byla popsána jak centrální porucha sekrece vazopresinu, tak porušená periferní odpověď na vazopresin v tubulech. Tolvaptan snižuje cAMP vázanou sekreci tekutin do cyst. V Evropě byl tolvaptan (přípravek Jinarc®) schválen k podávání u pacientů trpících ADPKD s doloženou rychlou progresí onemocnění a s negativními prognostickými faktory v roce 2015. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při léčbě tolvaptanem versus 5,5 % při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ($-2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ versus $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$).³ Největší prospěch z terapie měli muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (více než 1 000 ml, hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50 % pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10 % nemocných. Částečně to bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Podávání tolvaptanu vedlo i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Účinnost tolvaptanu pokračovala i při dalším dvouletém podávání (TEMPO 4:4).⁴ Poté následovala roční studie REPRIZE u 1 370 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3 a 4 (18–55 let, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 25–65 ml/min/1,73 m², nebo 56–65 let,

eGFR 25–44 ml/min/1,73 m²). I v této skupině pacientů došlo při užívání tolvaptanu ke zpomalení poklesu eGFR ($-2,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacientů léčených tolvaptanem versus $-3,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u pacientů užívajících placebo, $p < 0,001$).⁵ U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (většinou od stadia CKD 3b) nebyla doložena tak výrazná polyurie po zahájení léčby tolvaptanem. Ze dvou nedávných velkých studií fáze III u více než 2 500 pacientů s ADPKD tedy vyplývá, že tolvaptan (Jinarc®) zpomalil rychlost ztráty funkce ledvin u pacientů v časně fázi onemocnění téměř o 50 %, u pacientů v pozdní fázi onemocnění zhruba o 30 %. Následné analýzy dospívají k závěru, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku.

Přípravek Jinarc® byl schválen pro léčbu ADPKD u pacientů s chronickou renální insuficiencí (CKD 1–3) s prokazatelnou rychlou progresí choroby v květnu 2015 v Evropě (Evropská léková agentura, EMA) a v roce 2018 ve Spojených státech amerických (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, FDA). Od podzimu 2019 je k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. Evropská doporučení poměrně komplikovaně definují, kteří pacienti jsou ohroženi vysokým rizikem progresu a léčba tolvaptanem by u nich měla být indikována. Kritéria zohledňují věk pacientů, velikost ledvin a glomerulární filtraci a další prognostické faktory ADPKD (genetické pozadí onemocnění, hypertenzi, epizody makroskopické hematurie). Léčba tolvaptanem je indikována u pacientů s ADPKD ve věku 18–50 let s CKD 1–3b (eGFR $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) s předpokládanou rychlou progresí choroby do renálního selhání.

V září 2019 Česká nefrologická společnost odsouhlasila indikační kritéria k léčbě přípravkem Jinarc® pro pacienty (18–50 let) s ADPKD dle věku a renální funkce. Léčba přípravkem Jinarc® je indikována u pacientů mladších než 40 let ve stadiu CKD 1–3b a s dokumentovaným poklesem eGFR dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) v posledních dvou letech. Podélný rozměr ledvin hodnocený ultrazvukem by měl přesahovat 16,5 cm. Současně by měla být přítomna arteriální hypertenze a/nebo epizody makroskopické hematurie. Indikaci léčby dále podporuje přítomnost časného selhání ledvin v rodinné anamnéze (do věku 55 let) a/nebo prokázaná mutace v genu *PKD1*. Pro pacienty ve věku mezi 40.–50. rokem platí obdobná indikační kritéria, jen stran eGFR se musejí nacházet ve stadiu CKD 3a nebo CKD 3b. U pacientů s ADPKD, kteří tato kritéria splňují, je Všeobecnou zdravotní pojišťovnou schvalována léčba přípravkem Jinarc® po podání žádosti (paragraf 16). Do studie REPRIZE byli zařazeni nemocní ve věku do 55 let i s nižší eGFR, proto je samozřejmě možné zvážit žádost o léčbu i pro tyto hraniční pacienty.

Léčba přípravkem Jinarc® by neměla být zahajována u pacientů s jaterním poškozením a s hodnotami transamináz přesahujícími trojnásobek normy, u pacientů s přecitlivělostí na pomocné látky, jako je mikrokrytalická

celulóza, hlinitý lak indigokarmínu (E132), benzazepin nebo jeho deriváty, dále u pacientů s hypernatremií, u pacientů neschopných vnímat žízeň nebo na ni reagovat. U žen, které plánují těhotenství nebo jsou těhotné, terapii přípravkem Jinarc® rovněž nezahajujeme. Vyšší věk nemá žádný vliv na plazmatické koncentrace tolvaptanu. Nicméně bezpečnost a účinnost přípravku u pacientů ve věku nad 55 let nebyla zatím stanovena. Tolvaptan zatím není doporučen pro léčbu dětských pacientů. Nyní začíná první studie s tolvaptanem u dětí ve věku 12–17 let (výjimečně i mladší děti) s těžkou formou ADPKD (na ultrazvuku více než deset cyst).⁶

Dávka přípravku Jinarc® se postupně titruje ze 45 mg ráno a 15 mg odpoledne na maximální dávku 90 mg ráno a 30 mg podávaných mezi 16.–17. hodinou. Důležité je pacienta informovat dopředu o pravděpodobné polyurii při léčbě přípravkem Jinarc®, která může být zejména při některém zaměstnání téměř nezvladatelná. Již před žádostí o lék bychom měli s pacientem v klidu probrat, jaké změny je při velké polyurii ochoten a schopen provést. Ranní dávka přípravku Jinarc® se užívá alespoň 30 minut před snídaní. Druhou denní dávku lze užívat nalačno nebo s jídlem. Léčba musí být přerušena, pokud je omezena schopnost pít nebo dostupnost vody. Tolvaptan se nesmí užívat společně s grapefruitovou šťávou. U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A by Jinarc® měl být podáván jednou denně v dávce 15 mg nebo 30 mg. Současné užívání léčiv, která jsou silnými induktory CYP3A (např. rifampicin), snižší expozici tolvaptanu a jeho účinnost. Proto by tolvaptan neměl být užíván společně se silnými induktory CYP3A (např. s rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem či s přípravky obsahujícími třezalku). Večerní dávku je lépe podávat do 17. hodiny, protože často dochází k nykturii, a pacientům se tak zhoršuje kvalita spánku. I přes polyurii musejí pacienti během dne dostatečně pít, minimálně 3–4 litry tekutin denně a sklenku vody před spaním. Příjem tekutin, diuréza a natremie by měly být kontrolovány po zahájení léčby. Před zahájením léčby přerušujeme léčbu diuretiky. U pacientů s již přítomným CKD 3 většinou není polyurie tak výrazná. Odpověď na tolvaptan je ale individuální.

U 5 % pacientů ve studii TEMPO 3:4 byla popsána významná hepatopatie se zvýšením hodnot transamináz, u některých i se zvýšením koncentrace bilirubinu. O možné hepatopatii musíme pacienta informovat, jaterní testy dále musejí být kontrolovány jednou za měsíc po dobu prvních 18 měsíců a dále každé tři měsíce. Pacienti musejí souhlasit s častou kontrolou hodnot jaterních testů. Pokud se objeví obtíže nebo příznaky shodující se s jaterním poškozením nebo jsou zjištěna klinicky významná zvýšení hodnot alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy, podávání musí být neprodleně zastaveno a co nejdříve (ideálně v průběhu 48–72 hodin) musejí být provedena opakovaná vyšetření hodnot jaterních testů a bilirubinu. Jejich vyšetřování musí pokračovat v krátkých časových intervalech až do stabilizace nebo úplného

odeznění obtíží/příznaků/laboratorních odchylek. Poté je možné podávání přípravku Jinarc® obnovit. Při zvýšení aktivity transamináz nad osminásobek normy nebo při přetrvávajícím zvýšení nad pětinasobek normy se k terapii přípravkem Jinarc® raději nevracíme. Pokud hodnoty transamináz poklesnou pod trojnásobek normy, je možné znovuzahájení léčby přípravkem Jinarc® zvážit. Pacienti mají u sebe nosit záznamovou kartu o léčbě tímto lékem.

Dále je nutné kontrolovat koncentrace kyseliny močové, protože u téměř 3 % pacientů došlo k významnému snížení vylučování kyseliny močové a k hyperurikemii. U pacientů trpících diabetes mellitus musíme být opatrní, protože může dojít k hyperglykemii a pseudohyponatremii. Léčbu zahajujeme pouze u pacientů s dobře kompenzovaným diabetes mellitus. U pacientů s částečnou obstrukcí močových cest (př. při hypertrofii prostaty) může dojít k akutní retenci. Před zahájením léčby a v jejím průběhu by měly být zvažovány pravidelné oční kontroly pro možnost zvýšení nitroočního tlaku, zvláště u pacientů s glaukomem. Byl popsán i vyšší výskyt bazocelulárního karcinomu. Proto před zahájením léčby a v jejím průběhu jsou vhodná pravidelná vyšetření kůže a odpovídající ošetření již existujících nebo nově vznikajících kožních afekcí.

Zatím léčíme přípravkem Jinarc® dva pacienty, kteří pokračují v léčbě ze studie. Oba pacienti léčbu dobře tolerují a mají stabilní CKD 2 a 3b. Další tři pacienti ze studie v léčbě nepokračují. U dvou došlo k progresi renální insuficience ze stadia CKD 3b a 4 do selhání ledvin. Jedna starší pacientka se stabilní CKD 3a nechtěla již dojíždět na kontroly; u pěti pacientů je nově schválena léčba přípravkem Jinarc® a probíhá pomalá titrace dávkou.

Dalšími nadějnými přípravky jsou deriváty somatostatinu (oktreotid, lanreotid), které také inhibují tvorbu cAMP s následnou inhibicí sekrece tekutiny do cyst. Jejich receptory se na rozdíl od tolvaptanu nacházejí i na jaterních cystách. Studie ALADIN se somatostatinem primárně zaměřená na sledování objemu polycystických ledvin a sledování funkce ledvin dynamickou scintigrafií proběhla v Itálii u 79 pacientů. K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování (třikrát pomalejší nárůst objemu), i po třech letech byl nárůst objemu ledvin ve větvi s aktivní léčbou poloviční oproti placebu. Při sledování glomerulární filtrace došlo u pacientů léčených somatostatinem k 50% zpomalení poklesu glomerulární filtrace ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.⁷ Z nežádoucích účinků se může projevit nauzea, zvracení, průjem, hypoglykemie, jsou nutné pravidelné sonografické kontroly zaměřené na cholecystolitíazu. Nyní probíhá rozsáhlejší studie s deriváty oktreotidu. Větší renální studie se somatostatinem však vliv na pokles eGFR během sledování trvajícího 2,5 roku neprokázala.⁸

Dále probíhají/proběhly klinické studie s bosutinibem (inhibitor tyrozinkináz užívaný v hematologii), triptolidem (kalciový agonista, tradiční čínská medicína), spironolaktonem (antifibrotický a natriuretický efekt), metforminem a venglustatem, které zatím nemají definitivní výsledky.

LITERATURA

1. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–896.
2. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:1013–1021.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2255–2266.
4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicentric, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1262.
5. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930–1943.
6. Schaefer F, Mekahli D, Emma F, et al. Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2019;178:1013–1021.
7. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;383:1485–1495.
8. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the DIPAK 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2010–2019.

Léčba osteoporózy u dialyzovaných pacientů

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková¹; MUDr. Jana Brunová, CSc.²

¹ Klinika nefrologie IKEM, Praha

² Klinika diabetologie IKEM, Praha

SOUHRN

S novými možnostmi léčby osteoporózy se otevírá prostor i pro pacienty s pokročilými formami chronického onemocnění ledvin. Nové poznatky reflektují i aktualizovaná doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2017. U dialyzovaných pacientů s osteoporózou prokázanou denzitometrickým vyšetřením, u kterých nepředpokládáme závažnější formy renální osteodystrofie, bychom se měli zamyslet i nad eventuálním přínosem a riziky antiosteoporotické léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD-MBD – dialýza – chronické onemocnění ledvin – osteoporóza

Se stárnutím populace stoupá prevalence onemocnění vyššího věku, mezi která patří jak osteoporóza, tak chronické onemocnění ledvin (CKD). V České republice trpí osteoporózou 330 tisíc žen a 100 tisíc mužů, dialyzovaných je 7 000 pacientů. Pravděpodobnost, že se nám tato onemocnění objeví u jednoho pacienta, tedy jistě není zanedbatelná. Doposud jsme byli zvyklí pohlížet na metabolická onemocnění skeletu u dialyzovaných převážně jako na renální osteodystrofii (ROD), součást minerálové a kostní nemoci při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD, CKD-mineral and bone disorder). ROD je definována jako abnormalita kostního obratu, mineralizace nebo objemu spojená s CKD.¹ Jedná se o řadu rozdílných poruch, jako je osteitis fibrosa u těžké sekundární hyperparatyreózy (SHPT), adynamická kostní nemoc, osteomalacie nebo smíšené formy onemocnění, které se liší svojí patofyziologií i nutností rozdílného terapeutického přístupu. Pacienti jsou kromě metabolických důsledků CKD zároveň vystaveni i běžným rizikovým faktorům osteoporózy, jako je stárnutí a úbytek pohlavních hormonů, i rizikovým faktorům nesouvisejícím přímo s CKD. Riziko vzniku fraktury u dialyzovaných pacientů je až pětikrát vyšší než u obecné populace a vyplývá pravděpodobně z kombinace klasických rizikových faktorů osteoporózy a těch spojených s CKD.² Na jedné dialýze tak vedle sebe můžeme mít pacienta s „primární“ osteoporózou, renální osteodystrofií nebo s kombinací obojího.

Diagnostika

Úskalím je již samotná diagnostika. Dvouenergieová RTG absorpciometrie (DXA) jako standardní vyšetření k určení hustoty kostního minerálu (BMD) a potvrzení diagnózy osteoporózy nedokáže rozlišit jednotlivé typy metabolického onemocnění skeletu. K poklesu BMD tedy mohou vést velmi odlišné patologické stavy. Ovšem i u pacientů trpících CKD je nízká BMD prediktorem rizika vzniku fraktury, což ještě doporučení KDIGO z roku 2009 nepřipouštěla a DXA vyšetření pro pacienty trpící CKD stadia G3–5d nebylo doporučeno. Novější poznatky z metaanalýz provedených studií vedly ke změně doporučení KDIGO, a ve verzi z roku 2017 je tedy již DXA vyšetření doporučeno i pro skupinu pacientů s CKD G3–5d, pokud to povede k rozhodnutí o změně terapie.¹ Při interpretaci nálezu z DXA u pacientů s CKD musíme mít na paměti i určitá specifika. U pacientů s CKD bývá výraznější postižení kortikální kosti vlivem SHPT. Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii navrhla v doporučení z roku 2015 zahrnout u pacientů s CKD do hodnocení rovněž BMD jedné třetiny distálního radia. Vyšetřovat by se ovšem nemělo předloktí, kde je arteriovenózní (AV) fistule, což bývá většinou nedominantní končetina. U pacientů s onemocněním ledvin jsou kromě skoliózy také výrazně častěji přítomny aortální kalcifikace, které mohou vést k podhodnocení závažnosti nálezu DXA z oblasti lumbální páteře. Vzhledem k výše uvedenému tedy pacienti s CKD možná představují skupinu, kde by přesnější prediktivní hodnotu

pro riziko fraktur mohly mít spíše údaje získané pomocí periferní výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT), ale k tomu je ještě potřeba více dat a větší dostupnost tohoto vyšetření. V posledních letech zavedené vyšetření TBS (trabecular bone score) je metoda zaměřená na zkoumání trabekulární mikroarchitektury z DXA vyšetření lumbální páteře a je vhodná zvláště u osob s metabolickými chorobami, kde riziko vzniku fraktury převyšuje hodnoty stanovené DXA. TBS tak může sloužit jako pomocný ukazatel rizika vzniku fraktury i u pacientů s terminálním renálním selháním.³ Vyšetření TBS rovněž odstraňuje některé nevýhody vyšetření DXA, např. vliv vaskulárních kalcifikací na měření hodnoty lumbální BMD.

Vedle vyšetření BMD v rámci diagnostického postupu dále zvažujeme míru rizika vzniku fraktury u daného pacienta pomocí zhodnocení rizikových faktorů. K tomu je u obecné populace nejčastěji používán kalkulátor rizika vzniku zlomeniny FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – www.sheffield.ac.uk/FRAX). I u pacientů s CKD sice určitou výpovědní hodnotu v predikci rizika fraktury má, ale neposkytuje další přidanou hodnotu proti vyšetření BMD.⁴

Použití markerů kostního obratu je u pacientů s CKD velmi limitované, protože řada z nich má převážně renální eliminaci. Nejméně ovlivněny CKD a dialýzou jsou z markerů kostní novotvorby kostní izomer alkalické fosfatázy (kALP) a N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP), z markerů osteoresorpce tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP).⁵

Terapie

Pokud se rozhodneme pro léčbu osteoporózy u dialyzovaného pacienta, bude náš přístup vždy poněkud odlišný od přístupu k obecné populaci. Doporučení ohledně režimových opatření jsou obdobná, ale dietní zásady se u dialyzovaných liší. Dostatečný příjem kalcia ve stravě je vhodný všeobecně, ale restrikce příjmu fosfátů, která se doporučuje i při léčbě osteoporózy kvůli lepší dostupnosti kalcia ze stravy a jeho nižší renální exkreci, je u dialyzovaných výrazně přísnější. Přetížení organismu fosfáty má prokazatelně přímý i nepřímý negativní vliv na kostní metabolismus a podporuje vznik vaskulárních kalcifikací. Suplementace kalcia, která je běžnou součástí terapie osteoporózy v obecné populaci, není u pacientů léčených dialýzou vhodná. Jak ukázala data z řady observačních studií, např. COSMOS,⁶ užívání kalciových vazačů fosfátů vede ke zvýšení mortality. Navíc je potřeba mít na paměti, že jak hemodialýza, tak peritoneální dialýza jsou stran kalciové bilance pozitivní.

Deficit vitamínu D je u pacientů s CKD častější než v obecné populaci. Suplementace nativního vitamínu D ke koncentracím 25(OH)D₃ převyšujícím 30 ng/ml, k čemuž obvykle stačí 600–800 IU cholekalciferolu denně, se doporučuje i u pacientů léčených dialýzou. Samotná terapie vitamínem D nevede ke snížení rizika vzniku fraktur či k poklesu mortality, ale zlepšuje kostní mineralizaci.

Korekce deficitu vitamínu D je vedle prevence osteomalacie nezbytnou podmínkou pro další léčbu osteoporózy. Použití kalcitriolu a analog vitamínu D je vyhrazeno pro léčbu SHPT a vyžaduje pečlivou monitoraci koncentrací kalcia, fosforu a parathormonu.¹

Při farmakoterapii osteoporózy jsou u obecné populace obvykle první volbou antiresorpční přípravky, které ovlivňují především funkci osteoklastů. Patří mezi ně bisfosfonáty a denosumab.

V případě bisfosfonátů jsme u pacientů s CKD stadia G4–5 limitováni potenciální nefrotoxicitou a rizikem akumulace při snížené renální clearance. V těchto stádiích je tedy léčba bisfosfonáty kontraindikována. U pacientů léčených dialýzou, kteří nemají významnou reziduální funkci, již nejsou obavy z nefrotoxicity a eliminace bisfosfonátů hemodialýzou je účinná, nehrozí tedy riziko intoxikace. Problémem bisfosfonátů je vysoká afinita ke kosti, která prodlužuje jejich působení až na několik let od ukončení léčby. Jejich účinek při podezření na adynamickou kostní chorobu tedy nejsme schopni přerušit. Podávání bisfosfonátů u dialyzovaných bude z toho důvodu rezervováno spíše pro onkologickou léčbu a léčbu Pagetovy choroby.

Před zahájením antiresorpční léčby bychom měli vyloučit, že pacient trpí některou z forem ROD. „Zlatým standardem“ zůstává kostní biopsie, což je vyšetření pro pacienta náročné a ne vždy dobře dostupné. Dle nových doporučení KDIGO by však omezená dostupnost kostní biopsie neměla být limitem pro zahájení léčby.^{1,7} V klinické rozvaze se většinou musíme spolehnout pouze na laboratorní vyšetření. Pokud máme pacienta, který má dlouhodobě dobře kompenzovanou SHPT (koncentrace parathormonu v rozmezí 2–9násobku normy, normokalcemie, normofosfatemie) a normální hodnotu kALP, pak s určitou mírou pravděpodobnosti můžeme vyloučit těžší formy ROD. Ve stádiích CKD G1–3 je všeobecně ROD poměrně vzácná, a proto zde platí stejná doporučení v léčbě osteoporózy jako pro obecnou populaci. Použití antiresorpční léčby u dialyzovaných pacientů limitují obavy ze vzniku adynamické kostní nemoci. Zvláště opatrní tedy musíme být zejména u pacientů s více rizikovými faktory vzniku adynamické kostní choroby, jako jsou relativně nízké hodnoty parathormonu (PTH), nízké hodnoty kALP, malnutrice, diabetes mellitus, peritoneální dialýza, chronický zánět, vysoký věk.

Při podávání denosumabu, monoklonální protilátky proti ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru κB (RANKL), odpadá riziko nefrotoxicity a dlouhodobého působení po ukončení léčby. U pacientů s CKD tedy bude mít tato léčba více prostoru. Zatím chybějí velké prospektivní kontrolované studie, které by definitivně potvrdily přínos této terapie. Z malých observačních studií již víme, že léčba denosumabem vede u pacientů léčených dialýzou k nárůstu BMD.⁸ Problémem u dialyzovaných je významné riziko vzniku těžkých hypokalcemií po podání zejména první dávky denosumabu. Po aplikaci je proto nutná monitorace kalcemií a přechodná suplementace

kalcia. Zvýšené opatrnosti je potřeba zejména při souběžné terapii kalcimimetiky. Po podání denosumabu dochází k přechodnému vzestupu koncentrace PTH (někdy až přes 1 000 pg/ml). Dalším problémem při použití denosumabu u dialyzovaných je potřeba sekvenční terapie po ukončení léčby. Vzhledem k rychlé reverzibilitě účinku denosumabu dochází k určitému „rebound“ fenoménu prudkého úbytku BMD, především v období prvních šesti měsíců po jeho vysazení, které je spojeno s vyšším rizikem vzniku vertebrálních fraktur. K sekvenční terapii jsou doporučeny bisfosfonáty, které však u pacientů s CKD mají svoje limity.

Zatím jediným osteoanabolickým přípravkem, jenž je k dispozici v léčbě osteoporózy, je aktivní fragment PTH teriparatid. Přípravek není bohužel pro pacienty s pokročilým CKD schválen. V několika studiích byl ale popsán jeho pozitivní efekt na nárůst BMD u dialyzovaných pacientů s adynamickou kostní chorobou.⁹ Vhodnost jeho použití u pacientů s naopak zvýšenými koncentracemi parathormonu by byla sporná. U teriparatidu je stejně jako u denosumabu doporučena sekvenční terapie po jeho vysazení.

Závěr

Pacienti s CKD jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku osteoporózy a fraktury než osoby stejného věku a pohlaví obecné populace. U pacientů léčených dialýzou věnujeme pozornost renální osteodystrofii a využíváme řadu terapeutických možností k ovlivnění jejího průběhu. K hlavním patří snaha o udržení laboratorních parametrů CKD-MBD v doporučených mezích.¹ Vedle toho je léčba osteoporózy antiresorpčními přípravky u dialyzovaných popelkou. V době, kdy byli pacienti léčeni téměř výhradně bisfosfonáty a chyběla spolehlivá data, která by ukazovala na přínos jejich používání, to možná bylo opodstatněné. Ale nyní, s novými terapeutickými možnostmi, je otázka indikace léčby u dialyzovaných aktuální. Je zde ještě řada nezodpovězených otázek, které brání širšímu použití, ale v individuálních případech vysoce rizikových pacientů je již dnes léčba osteoporózy indikována. Nefrolog sice zatím nesplňuje preskripční omezení pro antiresorpční léčbu, ale měl by být lékařem, který rozhodne, zda je to u daného pacienta bezpečné, a bude ho sledovat kvůli možným nežádoucím účinkům.

LITERATURA

1. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
2. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92:1343–1355.
3. Aleksova J, Kurniawan S, Elder GJ. The trabecular bone score is associated with bone mineral density, markers of bone turnover and prevalent fracture in patients with end stage kidney disease. *Osteoporos Int* 2018;29:1447–1455.
4. Jamal SA, West SL, Nickolas TL, et al. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporosis Int* 2014;25:71–76.
5. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Internal Medicine* 2017;56:3271–3276.
6. Cannata-Andía JL, Fernández-Martín JB, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013;84:998–1008.
7. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, et al. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol* 2017;30:645–652.
8. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, et al. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2019;34:1014–1024.
9. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1–34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:221–226.

Nová klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.

Arthritis Rheumatol 2019 Aug 6. doi: 10.1002/art.40930, *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–1159.

Systémový lupus erythematosus (SLE) je komplexní autoimunitní onemocnění, které se může manifestovat řadou nespecifických projevů (např. únava, teplota, hubnutí, alopecie), ale i postižením řady důležitých orgánů, včetně ledvin. Onemocnění je kromě klinické manifestace spojeno s pozitivitou řady autoprotilátek detekovatelných v séru. Všechny tyto skutečnosti dělají často problém se stanovením diagnózy SLE, a tak je nezbytné, abychom měli k dispozici správná a adekvátní kritéria pro diagnostiku. Klasická, dosud používaná kritéria American College of Rheumatology (ACR) pocházejí z roku 1982¹ a jejich revize z roku 1997. Novější kritéria Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group (SLICC) z roku 2012 si dala za cíl zlepšit diagnostiku a zvýšit záchytnost SLE.² Přidala do klasifikace nové prvky (např. mukokutánní a neuropsychiatrická kritéria či pozitivitu antifosfolipidových protilátek [APLA]) včetně toho, že rozdělila kritéria na klinická a imunologická a nemocný musí splňovat alespoň jedno kritérium z každé skupiny. Umožnila také klasifikovat SLE u nemocného, který měl histologicky prokázanou lupusovou nefritidu (LN) a současně pozitivitu antinukleárních protilátek (ANAb) anebo protilátek proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA). Kritéria SLICC na rozdíl od kritérií ACR také umožnila diagnostikovat dřívější stadia onemocnění.

Jelikož byla tato dvojí klasifikační kritéria do určité míry rozdílná, lišily se i soubory nemocných, kteří byli podle nich klasifikováni jako trpící SLE.³ To činilo a činí problémy zejména v případě mezinárodních multicentrických studií, které nemocné se SLE zařazují. Určitá nehomogenita souborů pacientů klasifikovaných podle rozdílných kritérií může zkreslovat studijní výsledky a neumožňuje je automaticky akceptovat pro všechny pacienty s touto chorobou. Proto se skupina expertů ze dvou společností (European League Against Rheumatism [EULAR] a ACR) rozhodla sejít se nad vytvořením nových, jednotných kritérií pro klasifikaci SLE (kritéria EULAR/ACR z roku 2019), která by (kromě jiného) pomohla identifikovat co

nejhomogennější skupiny nemocných schopných zařazení do výzkumných a léčebných projektů.

Celý proces probíhal v několika fázích a účastnilo se ho skoro 200 expertů z různých částí světa a zastupujících různé odbornosti, které se setkávají s nemocnými se SLE. V první fázi studie se generovala možná kritéria pro stanovení diagnózy SLE. Jako základní kritérium (1a) pro diagnózu byla určena pozitivita ANAb. Prostřednictvím metody Delphi (metoda expertního odhadování budoucího vývoje a stavu) bylo nominováno 145 potenciálních kritérií SLE, z nichž bylo ve druhém a třetím kole nakonec vybráno 40 kandidátních kritérií (1b). Ve fázi 1c se vyšetřilo celkem 616 nemocných z různých center po celém světě a posuzovala se specifická navrhovaných kritérií u 389 nemocných se suspektním SLE a 227 nemocných s jiným autoimunitním onemocněním. Ve fázi 1d pak proběhlo dotazníkové šetření u 339 nemocných se SLE (93 % ženy), kteří se vyjadřovali ke svým iniciálním klinickým příznakům a potížím. Na základě těchto zjištění byla k již 40 navrženým kritériím přidána další tři (teplota, únava a artralgie) a tento soubor kritérií byl dále testován. Ve druhé fázi studie proběhla redukce počtu navržených kritérií ze 43 na 21 a jejich srovnání se vstupními kritérii pro nemocné léčené ve studii Euro-Lupus. Třetí fáze studie zahrnovala definici jednotlivých kritérií a přidělení váhy (bodového ohodnocení) jednotlivým kritériím na základě použití metody hierarchického klastrování. Poslední, 4. fáze projektu, zahrnovala zdokonalení kritérií a jejich derivaci ($n = 1\,001$) a validaci ($n = 1\,270$) na pacientech.

Výsledkem jsou klasifikační kritéria pro SLE EULAR/ACR 2019. Jsou založena na vstupní pozitivitě protilátek ANAb (mělo by být vyšetřováno standardizovanou metodou stanovení ANAb na HEp-2 buňkách) detekované minimálně jedenkrát. Bez positivity tohoto kritéria nelze diagnózu SLE stanovit. Pro splnění kritérií SLE musí nemocný dále splňovat alespoň jedno ze sedmi klinických kritérií a celkem ≥ 10 bodů ze skórovacího systému. Současně jsou ve skórovacím systému definována

TABULKA 1 Klasifikační kritéria EULAR/ACR 2019 pro systémový lupus erythematoses

Vstupní kritérium (vždy by mělo být splněno)			
Pozitivita antinukleárních protilátek (ANAb) v titru $\geq 1:80$ vyšetřovaných stanovením na buňkách HEp-2 nebo ekvivalentním testem			
↓			
Pokud není ANAb pozitivní, neklasifikujte jako SLE Pokud je ANAb pozitivní, aplikujte přídatná kritéria			
↓			
Přídatná kritéria			
Nezahrnujte do kalkulace kritérium, které může mít jiné vysvětlení než SLE. Výskyt kritéria minimálně jednou je dostačující. Klasifikace SLE vyžaduje přítomnost ≥ 10 bodů. Kritéria se nemusejí vyskytovat všechna současně. Do výsledné kalkulace použijte jen kritérium s nejvyšší bodovou hodnotou v dané oblasti (pozitivita ostatních kritérií z dané oblasti se nekalkuluje).			
Klinická oblast a kritérium	Bodová váha	Imunologická oblast a kritérium	Bodová váha
Obecná			
Teplota	2		
Hematologická		Antifosfolipidové protilátky	
Leukopenie	3	Anti-kardiolipinové Ab nebo	
Trombocytopenie	4	anti- $\beta 2$ GP1 Ab nebo	2
Autoimunitní hemolytická anémie	4	lupus antikoagulans	
Neuropsychiatrická		Komplement	
Delirium	2	Nízké C3 nebo nízké C4	3
Psychóza	3	Nízké C3 a nízké C4	4
Křeče	5		
Mukokutánní		SLE specifické protilátky	
Nejizví se alopecie	2	Anti-dsDNA Ab nebo	
Orální ulcerace	2	Anti-Smith Ab	6
Subakutní kožní či diskoidní lupus	4		
Akutní kožní lupus	6		
Serózní blány			
Pleurální či perikardiální výpotek	5		
Akutní perikarditida	6		
Muskuloskeletální			
Kloubní postižení	6		
Renální			
Proteinurie $> 0,5$ g/den	4		
LN třída II či V podle RB	8		
LN třída III či IV podle RB	10		
Totální skóre			
↓			
Klasifikujte SLE, pokud je přítomno vstupní kritérium a skóre přídatných kritérií ≥ 10			

Ab – protilátky; $\beta 2$ GP1 – $\beta 2$ -glykoprotein 1; LN – lupusová nefritida; RB – renální biopsie.

také tři imunologická kritéria. Důležité je, že nemocný nemusí splňovat všechna kritéria současně, některá mohou být přítomna anamnesticky. Tento skórovací systém vykazuje v porovnání s předcházejícími dvěma jak vysokou senzitivitu (96,1%), tak specifitu (93,4%) pro klasifikaci diagnózy SLE a odlišení tohoto autoimunitního onemoc-

nění od jiných systémových chorob. Podrobně jsou kritéria uvedena v **tabulce 1**.

Závěrem autoři studie konstatují, že tato nová kritéria jsou výsledkem práce multidisciplinárního týmu expertů a kromě již zmíněné vysoké senzitivity i specifity jsou také obrazem současného pohledu na diagnostiku SLE.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Diagnostická kritéria lze chápat jako soubor příznaků, symptomů a testů, které se používají v běžné klinické praxi pro stanovení dané diagnózy. Tato kritéria musejí být poměrně široká a musejí reflektovat všechny možné rozdílné rysy a rozdílnou závažnost choroby, a to proto, aby u co nejvíce nemocných trpících touto chorobou mohlo být toto onemocnění diagnostikováno (musejí tedy zohlednit heterogenitu všech nemocných s danou chorobou).⁴ Klasifikační kritéria lze chápat jako podrobnější a specifitější kritéria schopná definovat takovou skupinu nemocných s daným onemocněním, která je co nejvíce homogenní, umožňuje srovnání nemocných napříč studii, rasami i geografickými regiony. Jejich cílem je co největší specifita kritérií i na úkor jejich senzitivity. Diagnostická a klasifikační kritéria se proto nemusejí zcela překrývat.

Původní kritéria ACR příliš nezohledňovala délku trvání onemocnění a aktivitu choroby. To způsobovalo heterogenitu v souborech nemocných zařazovaných do studií (nová diagnóza vs. déletrvající onemocnění; všechna kritéria měla stejnou váhu). Nově publikovaná kritéria EULAR/ACR 2019 reflektují zejména pacienty s nově diagnostikovaným onemocněním. Velmi důležité je, že výsledná kritéria byla validována na stovkách nemocných jak se SLE, tak s dalšími autoimunitními onemocněními a ukázala, že mají vysokou senzitivitu i specifitu pro SLE.

Tato klasifikační kritéria definují pozitivitu ANAb jako nezbytnou a základní podmínku pro diagnostiku SLE. V předcházejících kritériích byla pozitivita ANAb dávána na úroveň positivity jiných autoprotilátek (anti-dsDNA či anti-Sm), které jsou ale více specifické a nemusejí být u všech nemocných se SLE pozitivní. Jejich pozitivita po léčbě může vymizet, zatímco pozitivita ANAb většinou zůstává celoživotně. Navíc systematický přehled literatury a metaanalýzy více než 13 000 nemocných ukázaly, že ANAb v titru $\geq 1 : 80$ vykazuje senzitivitu pro diagnózu SLE v 98 %.⁵ V derivační fázi této studie se pozitivita ANAb vyskytovala s frekvencí 99,6 % a ve validační fázi pak v 99,3 %. Nová kritéria tedy neumožňují klasifikovat SLE u pacienta, který je opakovaně ANAb negativní. Ačkoli je nutné připustit, že (zejména v některých etnických skupinách) se mohou nemocní se SLE a negativitou ANAb vyskytovat, minimálně pro potřeby studií by se tyto nemocní zařazovat neměli.

V rámci navrhovaných kritérií se zvažovalo i zařazení řady nových biomarkerů (např. cirkulujícího stimulatoru

B lymfocytů – BLyS, proteinu 10 indukovaného interferonem γ – IP-10, proteinu 1 chemoatraktivujícího monocytu – MCP-1 a dalších), ale výsledně zařazeny nebyly, a to jednak pro jejich omezenou dostupnost v běžné klinické praxi, ale i pro nedostatečnou evidenci o jejich roli. Na druhé straně testování těchto biomarkerů může být přínosné zejména proto, že se stávají cílem nových léčebných intervencí, a tak stanovení jejich positivity na počátku onemocnění může do značné míry předpovědět budoucí odpověď na léčbu.

Definice některých kritérií v EULAR/ACR 2019 se liší od kritérií SLICC, např. teplota je zde definována jako teplota nad 38,3 °C (pokud není jiné vysvětlení, např. infekce), zatímco ve SLICC to je teplota nad 38 °C. Některá kritéria jsou sloučena do jedné oblasti (anti-dsDNA a anti-Sm jsou v jedné kategorii; v kritériích SLICC to byly dvě položky) či přesunuta (pozitivita Coombsova testu je v kritériích SLICC mezi imunologickými parametry, zatímco v EULAR/ACR 2019 je součástí definice klinického kritéria autoimunitní hemolýzy).

Naprosto zásadní je ale vyzdvížení významu renálního postižení pro klasifikaci nemocných. Biopsický průkaz LN má vysokou specifitu pro SLE, a tak není divu, že proliferativní formy LN (LN III a IV) mají nejvyšší váhu bodového ohodnocení (10 bodů). Pokud tedy nemocní mají současně pozitivitu ANAb, lze u nich klasifikovat SLE. Všichni, kdo se o nemocné se SLE staráme, víme, že právě přítomnost LN je klíčovým kritériem nejen pro stanovení diagnózy, ale i pro určení intenzity léčby a její délky; např. kloubní či hematologická aktivita ustupuje po zahájení léčby během dnů až týdnů, zatímco navození kompletní remise LN může trvat řadu měsíců až let. Naopak menší význam oproti kritériím SLICC zde mají některé neurologické symptomy (delirium, psychóza) a některé jiné symptomy jako myelitida, mononeuritis multiplex či lupusová bolest hlavy nejsou uvedeny vůbec. Důvodem může být skutečnost, že tyto příznaky či kritéria mohou být často vyvolány jinou příčinou, a tak kauzalita se SLE se zde hůře prokazuje.

I přes některé nedostatky (malý podíl mužů, některých etnik, pediatrické populace) jde nepochybně o velmi důležitou práci, která by měla sjednotit kritéria pro klasifikaci nemocných se SLE a zařazování nemocných do studií. Autoři také plánují vytvoření interaktivního kalkulátoru s kritérii, který by v blízké době měl být dostupný na internetu.

LITERATURA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–2686.
3. Ines L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2015;67:1180–1185.
4. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2015;67:891–897.
5. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, et al. How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multi-center cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:91–98.

Může korekce metabolické acidózy veverimerem zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin?

Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: a multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension.

Lancet 2019;394:396–406.

Metabolická acidóza je častou a závažnou komplikací chronického onemocnění ledvin. Důsledkem chronické metabolické acidózy je proteinový katabolismus, úbytek svalové hmoty a svalové síly a demineralizace skeletu. Chronická metabolická acidóza je také u pacientů s chronickým onemocněním ledvin spojena se zvýšenou mortalitou a s rychlejší progresí renální insuficience. Komplikace a následky metabolické acidózy lze výrazně zmírnit korekcí metabolické acidózy.¹

Možnosti léčby metabolické acidózy jsou omezené. Podávání hydrogenuhlíčitanu sodného (natrium hydrogenkarbonátu, tradičně zvaného bikarbonát) neutralizuje kyseliny, ale zvýšený přívod sodíku může mít za následek retenci tekutin.² Příjem kyselin potravou lze sice snížit nízkobílkovinnými dietami s vysokým obsahem ovoce a zeleniny, ale jen málo pacientů dokáže dodržovat takovou dietu dlouhodobě. Bylo prokázáno, že korekce metabolické acidózy těmito „tradičními“ prostředky může mít příznivý vliv na progresi chronické renální insuficience.^{3–5}

Veverimer je perorálně podávaný neabsorbovatelný polymer, který selektivně váže a odstraňuje z gastrointestinálního traktu kyselinu chlorovodíkovou, což má za následek zvýšení sérové koncentrace bikarbonátu. Při vazbě protonů na veverimer nedochází k uvolnění jiných kationtů (sodíku či draslíku), jako tomu je u pryskyřic založených na výměně iontů. Během dvoutýdenního a 12týdenního podávání zvýšil veverimer významně sérovou koncentraci bikarbonátu.⁶

V komentované 40týdenní extenzi původní 12týdenní studie (NCT03390842) byla sledována bezpečnost a účinnost veverimeru u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a odhadovanou glomerulární filtrací 20–40 ml/min/1,73 m² a s metabolickou acidózou (koncentrací bikarbonátu v séru 12–20 mmol/l). Pacienti byli randomizováni v poměru 4 : 3 k podávání veverimeru (6 g/denně) nebo placebo (v obou případech připrave-

ných jako perorální suspenze ve vodě, která byla podávána s jídlem). Pacienti pokračovali v randomizované medikaci po celých 40 týdnů sledování.

Primárním cílovým parametrem byla dlouhodobá bezpečnost veverimeru (výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léku), čtyři sekundární cílové parametry hodnotily dlouhodobý vliv veverimeru na koncentraci bikarbonátu v séru (vzestup alespoň o 4 mmol/l nebo dosažení koncentrace bikarbonátu v normálním rozmezí, tj. 22–29 mmol/l) a na tělesné funkce (změnu kvality života s využitím KDQOL, viz níže). V prespecifikované analýze byla v extenzi studie hodnocena také mortalita, zahájení náhrady funkce ledvin a potvrzený pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň o 50 %.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie představoval 62 let, přibližně 60 % tvořili muži, průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl přibližně 28,5, 65 % pacientů představovali diabetici, průměrná vstupní koncentrace bikarbonátu v séru byla 17,2 mmol/l. U pacientů léčených veverimerem dosahovala průměrná vstupní koncentrace kreatininu v séru 193,4 μmol/l a průměrná odhadovaná glomerulární filtrace 24 ml/min/1,73 m².

Celkem 217 pacientů splňujících vstupní kritéria bylo randomizováno buď k podávání veverimeru (124 pacientů), nebo placebo (93 pacientů), 196 pacientů pokračovalo po skončení původní 12týdenní studie v zaslepené extenzi studie dle původní randomizace dalších 40 týdnů (114 pacientů užívalo veverimer, 82 placebo). Ve srovnání s placebem přerušilo léčbu ve větvi s veverimerem méně pacientů (3 % vs. 10 %) a žádný pacient léčený veverimerem nepřerušil léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 2 % pacientů léčených veverimerem a u 5 % pacientů z větve s placebem (v placebové větvi dva pacienti zemřeli). Nežádoucí účinky týkající se ledvin (zhoršení renální funkce, vzestup proteinurie) byly

hlášeny u 8 % pacientů ve větvi s veverimerem a u 15 % pacientů v placebové větvi.

U více pacientů léčených veverimerem došlo ve srovnání s placebem k významnému vzestupu koncentrace bikarbonátu v séru ($0 \geq 4$ mmol/l) nebo k její normalizaci na konci 52. týdne léčby (63 % vs. 38 %, $p = 0,0015$). Pacienti léčení veverimerem měli ve srovnání s placebem vyšší koncentraci bikarbonátu v séru při všech stanoveních od prvního týdne léčby ($p < 0,001$). Léčba veverimerem zlepšila ve srovnání s placebem kvalitu života (pacientem hlášené hodnocení tělesné zdatnosti – Kidney Disease Quality of Life – Physical Function Domain – zlepšení

o 12,1 bodu). Zvýšení svalové síly bylo dokumentováno zkrácením času potřebného k opakovanému vstávání ze židle.

Prespecifikovaný kompozitní cílový parametr (úmrtí, náhrada funkce ledvin nebo potvrzený pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň 50 %) se vyskytl u 4 % pacientů ve skupině léčené veverimerem a u 12 % pacientů ze skupiny s placebem ($p = 0,0224$). Tento rozdíl zůstal významný i po korekci na vstupní odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR), albuminurii a přítomnost diabetu. Doba do úmrtí a náhrady funkce ledvin byla také významně delší u pacientů léčených veverimerem.

KOMENTÁŘ

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

Léčba veverimerem u dosud nedialyzovaných pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin a metabolickou acidózou během jednoho roku bezpečně a efektivně korigovala metabolickou acidózu a zlepšila subjektivní i objektivní parametry tělesné funkce.⁶ Veverimer byl velmi dobře tolerován (srovnatelně jako placebo), rovněž adherence k léčbě byla velmi dobrá.

Veverimer má zcela nový mechanismus účinku. Ke korekci metabolické acidózy nedochází neutralizací kyseliny nebo omezením příjmu kyselin v dietě, ale selektivním vyvázáním kyseliny chlorovodíkové v gastrointestinálním traktu.

Léčba metabolické acidózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin musí být dlouhodobá. Veverimer byl v komentované studii nejen dobře tolerován, ale jeho účinek trval a byl stabilní po celou dobu ročního podávání. Podíl pacientů, u kterých došlo k vzestupu koncentrace bikarbonátu v séru alespoň o 4 mmol/l nebo k normalizaci koncentrace bikarbonátu v séru, byl ve skupině s veverimerem významně vyšší než ve skupině placeba.

Metabolická acidóza se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin tradičně léčí bázemi s obsahem sodíku, které mohou mít nežádoucí účinky (zažívací potíže, retence tekutin). Studie, které v minulosti zkoumaly vliv korekce metabolické acidózy na prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), proto ze studijní populace vyřazovaly pacienty se srdečním selháním, špatně kontrolovanou hypertenzí, otoky a zahrnovaly zpravidla jen pacienty s mírnou metabolickou acidózou (s koncentrací bikarbonátu v séru 20–23 mmol/l). V komentované studii ale byli sledováni i pacienti se závažnější metabolickou acidózou (průměrná koncentrace bikarbonátu v séru byla 17,2 mmol/l) a do studie byli zařazeni i pacienti s komplikacemi, které se mohou zhoršit při zvýšeném příjmu sodíku.

Pacienti s CKD jsou často „křehcí“ a mají zhoršené tělesné funkce. Bylo prokázáno, že metabolická acidóza poškozuje svalový metabolismus. V komentované studii byl proto sledován vliv veverimeru na svalovou funkci a výkonnost. Léčba veverimerem zlepšila jak subjektivní (KDQOL), tak objektivní (čas potřebný k opakovanému vstávání ze židle) parametry svalové funkce. Průkaz zlepšení výkonnosti korekcí metabo-

lické acidózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je nový a je zřejmé, že zlepšení fyzické zdatnosti je pro pacienty klinicky velmi důležité. Zlepšení funkce a snížený výskyt některých uremických symptomů také může být jedním z důvodů pozorovaného odložení zahájení dialýzy.

Komentovaná studie byla zaměřena zejména na bezpečnost veverimeru, přesto je však demonstrováno snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin a mortality o více než 50 % velmi impresivní. Toto pozorování je ale nutno potvrdit v rozsáhlejší a déletrvající studii (VALOR-CKD), která právě nabírá pacienty.

Studie má několik omezení: ve studii byli pouze pacienti bělošského původu, trvání studie bylo krátké a veverimer neměl aktivní komparátor. To je velmi důležité i vzhledem k pravděpodobně podstatně vyšší ceně veverimeru ve srovnání s běžně používaným bikarbonátem. Pro širší použití a úhradu veverimeru bude zásadní průkaz jeho superiority (jak ve smyslu účinnosti, tak ve smyslu tolerance a bezpečnosti) ve srovnání s levnou dostupnou léčbou. Důležité bude také vyloučit možné interakce s dalšími léky, není např. jasné, do jaké míry může být účinnost veverimeru ovlivněna podáváním inhibitorů protonové pumpy.⁷

Delší doba sledování je nutná zejména k průkazu vlivu léčby na mortalitu a progresi CKD. Je dobré, že do studie VALOR-CKD mohou být zařazeni i pacienti s hypertenzí, srdečním selháním (NYHA I–III) a otoky, kteří nemohou být léčeni podáváním bikarbonátu. Obavy z nežádoucích účinků léčby bikarbonátem jsou zřejmě jedním z hlavních důvodů, proč je ve Spojených státech amerických bikarbonátem léčeno jen méně než 10 % pacientů s pokročilým CKD.

Dalším nedostatkem studie je, že do ní byli zařazeni pacienti s eGFR v rozmezí 20–40 ml/min/1,73 m², ačkoli je zřejmé, že pacienti s pokročilejším CKD mají ještě závažnější metabolickou acidózu a mohli by z léčby těžit potenciálně ještě více. V dalších studiích bude také nutné vyloučit možný nepříznivý vliv alkalizace např. na výskyt kalcifikační měkčích tkání (to nebylo v této studii sledováno).

Výsledky komentované studie s veverimerem jsou tedy velmi slibné, je třeba je ale (zejména vliv na mortalitu a progresi CKD) potvrdit ve větší a delší studii, která právě probíhá.

LITERATURA

1. Dubey AK, Sahoo J, Vairappan B, et al. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Jul 24. doi: 10.1093/ndt/gfy214. [Epub ahead of print].
2. Bushinsky DA. Tolerance to sodium in patients with CKD-induced metabolic acidosis: does the accompanying anion matter? *Am J Kidney Dis* 2019;73:858–865.
3. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yagoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075–2084.
4. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303–319.
5. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014;86:1031–1038.
6. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1417–1427.
7. Kraut JA, Raphael KL. Drug removal of gastric acid: a novel treatment of metabolic acidosis. *Lancet* 2019;394:363–364.

Měli bychom ligovat asymptomatickou arteriovenózní fistuli u pacientů po transplantaci ledviny?

Rao NN, Stokes MB, Rajwani A, et al. Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients.

Circulation 2019;139:2809–2818.

Kardiovaskulární (KV) morbidita a mortalita z kardiovaskulárních příčin u pacientů s chronickým renálním selháním zůstává vysoká i po úspěšné transplantaci ledviny. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin je hlavní příčinou úmrtí a představuje zásadní překážku zlepšení dlouhodobých výsledků transplantace. K nefyziologické remodelaci myokardu po transplantaci ledviny přispívá i arteriovenózní fistule (AVF). V současnosti není známo, jestli ligace AVF může pomoci zvrátit tuto maladaptivní přestavbu myokardu. Neexistují ani doporučení, jak postupovat u pacientů se stabilní renální funkcí po transplantaci ledviny, kteří cévní přístup k hemodialýze již nepotřebují. Cílem komentované studie bylo ověřit, zda ligace AVF dokáže zvrátit nefyziologickou remodelaci myokardu a normalizovat strukturu a funkci srdce u pacientů po transplantaci ledviny.

Do této randomizované, kontrolované studie byli zařazeni pacienti minimálně jeden rok po transplantaci, kteří měli funkční AVF, stabilní funkci štěpu a nízké riziko selhání štěpu ledviny. Ze studie byli naopak vyřazeni pacienti s nestabilní nebo zhoršující se renální funkcí, s předpokládaným návratem do dialyzační léčby v horizontu dvou let, s plánovanou či probíhající graviditou nebo pacienti se závažnou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory < 30 % dle vstupní magnetické rezonance srdce). Zařazení pacienti byli následně randomizováni k ligaci nebo k ponechání AVF. Všichni pacienti podstoupili magnetickou rezonanci srdce (MR) při zařazení do studie a po šesti měsících.

Primárně sledovaným ukazatelem byla změna hmotnosti levé komory (LK). Mezi sekundárně sledované ukazatele patřily změny v objemu levé komory, levé a pravé síně, ejekční frakce LK a NT-proBNP (N-terminální fragment mozkového natriuretického propeptidu), srdeční výdej/index, brachiální průtoky (na tzv. shuntové horní končetině) a rychlost průtoku v plicnici.

Z celkového počtu screenovaných ($n = 93$) splnilo zařazovací kritéria 64 pacientů, z nichž 33 bylo randomizováno

k ligaci AVF a 31 pacientů bylo zařazeno do kontrolní skupiny bez intervence. Studii dokončilo 54 pacientů, 27 v intervenční skupině a 27 v kontrolní skupině.

Srovnávané skupiny se nelišily ve vstupní klinické charakteristice. Medián doby mezi transplantací a prvním vyšetřením magnetickou rezonancí (MR) byl 78,7 měsíce u kontrolní skupiny a 83,7 měsíce ve skupině s intervencí ($p = 0,55$).

Kontrolní MR vyšetření po šesti měsících prokázalo průměrný pokles hmotnosti levé komory (LVM) o 22,1 g (95% interval spolehlivosti [CI] 15,0–29,1) ve skupině s ligací AVF ve srovnání s malým navýšením hmotnosti LVM o 1,2 g (95% CI –4,8 až 7,2) v kontrolní skupině ($p < 0,001$). Pokles hmotnosti levé komory byl prokázán i po adjustaci na plochu povrchu těla, tj. ve skupině s intervencí došlo k poklesu indexu LVM o 11,8 g/m² (95% CI 5,2–7,8) ve srovnání s nevýznamným nárůstem o 1,0 g/m² (95% CI –2,0 až 4,0) v kontrolní skupině ($p < 0,001$). Lineární regrese ve skupině s intervencí prokázala, že k regresi indexu LVM a LVM došlo až na jednoho u všech pacientů a tato změna byla viditelnější u pacientů s vyšší hmotností levé komory při vstupu do studie. Ve skupině s intervencí došlo dále k významnému snížení koncového diastolického a systolického objemu levé komory, srdečního výdeje i indexu, objemu i rozměrů síní a koncentrace NT-proBNP ($p < 0,01$). Ligace AVF nevedla k významné změně ejekční frakce LK ($p = 0,93$) nebo rychlosti průtoku v plicnici ($p = 0,07$).

Zrušení AVF nebylo spojeno se žádnou významnou komplikací. Pouze šest pacientů si stěžovalo na bolestivost nebo lokální zarudnutí způsobené trombózou venózního úseku ligované AVF. Tento problém se podařilo zvládnout fyzickým šetřením horní končetiny a užíváním léků s antitrombotickým účinkem. U dvou pacientů došlo ke vzniku infekce v ráně, která ustoupila po léčbě perorálními antibiotiky. Žádná z komplikací si nevyžádala opětovné přijetí do nemocnice nebo chirurgickou intervenci. Ve sle-

dovaných skupinách nedošlo ke změně výše odhadované glomerulární filtrace nebo systolického a diastolického krevního tlaku či k nutnosti úpravy antihypertenzní léčby v období mezi vstupní a kontrolní magnetickou rezonancí.

Tato studie prokázala, že elektivní zrušení AVF u pacientů se stabilní funkcí štěpu po transplantaci ledviny vede ke klinicky významnému snížení hmotnosti levé komory. Jedná se o první randomizovanou studii, která sledovala efekt ligace AVF na změnu LVM pomocí MR

vyšetření u pacientů po transplantaci ledviny. Výsledky této studie naznačují, že v období šesti měsíců po zrušení funkční, ale nepoužívané arteriovenózní fistule u pacientů se stabilní renální funkcí dochází k remodelaci levé srdeční komory a k poklesu koncentrace NT-proBNP. Autoři se domnívají, že jednodenní, poměrně jednoduchý zákrok, jakým je ligace AVF, má potenciál nabídnout významný přínos a zlepšit management kardiovaskulárního rizika u pacientů po transplantaci ledviny.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Vytvoření arteriovenózní fistule vede ke zvýšení srdečního výdeje. To může být rizikové zejména u starších, polymorbidních pacientů s diabetem, ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů se sníženou srdeční funkcí. Téměř všichni dialyzovaní pacienti reagují na zvýšenou pracovní zátěž myokardu remodelací a hypertrofií levé komory (LVH). Vývoj, závažnost a perzistence LVH pak významně ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD).¹ Navzdory škodlivým účinkům LVH není jasný vliv regrese hypertrofie levé komory po ligaci AVF na přežití pacientů. Zatímco jedna studie prokázala, že 10% pokles hmotnosti LK vedl k 28% poklesu pětileté mortality z kardiovaskulárních příčin,² jiná studie potvrdila vliv poklesu hmotnosti LK na snížení rizika srdečního selhání, ale ne na snížení výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin.³

Komentovaná práce shrnuje výsledky randomizované kontrolované studie u 54 pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli zařazeni k ligaci nebo k zachování AVF. Všichni pacienti byli nejméně jeden rok po transplantaci (medián 7,5 až 9 let), měli stabilní funkci štěpu a podstoupili vyšetření pomocí magnetické rezonance srdce na začátku studie a po šesti měsících. Ve studii byla použita MR srdce, která je obecně považována za zlatý standard ve vyšetření rozměrů LK, protože přesně definuje hmotnost, objem a typ hypertrofie LK (koncentrický, excentrický nebo asymetrický).

Klíčovým nálezem byl 15% pokles hmotnosti LK a srdečního výdeje u pacientů po ligaci AVF. Kromě toho došlo k poklesu velikosti LK a srdečních síní a také k poklesu koncentrace NT-proBNP. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v ejekční frakci LK, v rychlosti průtoku v plicnici, v krevním tlaku či vliv na výši glomerulární filtrace. Osm pacientů mělo nezávažné komplikace po ligaci AVF (6× trombóza, 2× lokální infekce). Autoři se domnívají, že výsledky jejich studie mohou mít velký význam pro klinickou praxi, jelikož jediná, vcelku jednoduchá intervence může vést k významnému kardiovaskulárnímu přínosu.

Výsledky této studie jsou jistě provokativní a reflektují nedostatek poznatků v této oblasti. Vytvářejí hypotézu a nejsou zcela definitivní. Před širší implementací navrhovaného přístupu do klinické praxe je potřeba zmínit několik zásadních úvah. Tato data významně rozšiřují poznatky z předchozích observačních studií, které se zabývaly efektem ligace AVF po trans-

plantaci ledviny a prokázaly, že i takováto v podstatě malá a rychlá intervence může vést k významnému snížení hmotnosti i koncového diastolického rozměru LK.^{4,5} Nicméně uzavření AVF nevedlo k obnovení normální geometrie a ke snížení hmotnosti LK a pokles hmotnosti LK byl dán spíše důsledkem poklesu koncového diastolického objemu LK než zmenšením tloušťky stěny myokardu.⁶

Mnoho otázek zůstává nadále nezodpovězených. Za prvé, tato studie nebyla navržena s cílem zjistit rozdíly v přežití pacientů s ponechanou nebo zrušenou AVF. Proto se můžeme jenom domnívat, jestli snížení hmotnosti levé komory a regrese hypertrofie LK po uzavření AVF má protektivní účinek a zlepšuje přežití pacienta. Stanovit přidatné KV riziko AVF u pacientů s CKD již tak zatížených KV morbiditou je dosti obtížné. Ještě těžší je vypočítat snížení KV rizika po uzavření AVF po úspěšné transplantaci ledviny, kdy obě události mají příznivý účinek na srdeční index (cardiac index, CI).

Za druhé, ne všechny arteriovenózní fistule jsou stejné. Pacienti nebyli stratifikováni pomocí parametrů, jako je měření průtoku krve AVF, srdeční výdej či srdeční index. Tradičně jsou za pacienty v riziku srdečního selhání, kteří by mohli mít užitek z uzavření fistule, považováni ti s průtokem krve AVF vyšším než 1,5–2 l/min a se srdečním indexem vyšším než 4 l/min/m².⁷ Tématu remodelace srdce u hyperfunkčních fistulí se věnovali i autoři z IKEM. U 14 dialyzovaných pacientů se zvýšeným srdečním výdejem (CI > 4 l/min/m²) a u 16 pacientů s normálním CI (2,5–3,8 l/min/m²) provedli redukční operaci fistule. Redukční operace, nikoliv ligace AVF, vedla k žádoucí remodelaci srdce pouze u pacientů se zvýšeným srdečním výdejem, ale ne u pacientů s normálním srdečním výdejem. Srdeční index se na rozdíl od průtoku krve ve fistuli jevil jako vhodný parametr při výběru kandidáta k intervenci na AVF.⁸

Za třetí, ligace AVF by neměla být indikována u těch pacientů, kteří jsou ohroženi rizikem selhání funkce štěpu ledviny a kterým by mohl chybět cévní přístup při návratu do dialýzy. Není proto pochyb o tom, že u mladších pacientů bychom před ligací AVF měli dát přednost zachování fistule, případně zvážit redukční operaci AVF, jak naznačuje výše uvedená studie z IKEM.

A nakonec zbývá zodpovědět otázku, kdy je nejlepší doba k ligaci AVF po transplantaci ledviny. Jako nejvhodnější se jeví

období 3–6 měsíců po transplantaci za předpokladu stabilní funkce štěpu.

Současná doporučení se nezabývají řešením AVF po úspěšné transplantaci ledviny.⁹ Ligace AVF po transplantaci má význam pouze u vybrané skupiny pacientů a nemělo by k ní docházet paušálně v celé populaci po transplantaci. Uzavření fistule by mělo být vyhrazeno pro pacienty se stabilní funkcí transplantované ledviny a v riziku vzniku srdečního selhání nebo plicní hypertenze, příp. u komplikací souvisejících

s cévním přístupem (zejména se jedná o tvorbu aneuryzmat s rizikem ruptury, steal syndromu, infekce nebo vysokého průtoku ve fistulě). U ostatních pacientů se jako vhodnější jeví individualizace přístupu včetně zahrnutí preference pacienta a zvážení možnosti redukční operace. Více světla do kontroverzní tematiky by mohly přinést prospektivní studie zaměřené na snížení mortality z KV příčin a celkové mortality s vhodnou stratifikací těchto pacientů a s dostatečně dlouhou dobou sledování.

LITERATURA

1. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492–1498.
2. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759–2767.
3. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:912–916.
4. Unger P, Wissing KM, de Pauw L, et al. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:73–79.
5. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, et al. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368–372.
6. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant* 2004;4:2038–2044.
7. Basile C, Lomonte C, Vernaglion L, et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:282–287.
8. Wohlfahrt P, Rokosny S, Melenovsky, et al. Cardiac remodeling after reduction of high-flow arteriovenous fistulas in end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2016; 39:654–659.
9. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77:299–311.

IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* (IdeS) vede k rychlému odstranění protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM) u pacientů s refrakterní anti-GBM glomerulonefritidou

Soveri I, Molne J, Uhlin F, et al. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease.

Kidney Int 2019;96:1234–1238.

Glomerulonefritida s protilátkami proti glomerulární bazální membráně (aGBM GN) je vzácné, nicméně závažné autoimunitní onemocnění charakterizované přítomností protilátek proti nekolagenní doméně molekuly $\alpha 3$ -řetězce kolagenu typu IV (anti-GBM PL). Deponované protilátky aktivují komplementovou kaskádu a navozují infiltraci ledvin neutrofily, což vede k rychle progredující renální dysfunkci. V mnoha případech je vzhledem k přítomnosti stejného řetězce kolagenu v bazální membráně alveolů přítomno současně krvácení do plic (Goodpastureův syndrom). Protilátkami proti GBM jsou převážně imunoglobuliny G₁. Snahou terapeutických opatření je redukce koncentrací cirkulujících protilátek pomocí výměn plazmy (PE), zastavení produkce protilátek cyklofosfamidem (CPA) a snížení zánětlivé odpovědi kortikosteroidy. Terapie bývá efektivní při jejím včasném zahájení, bohužel u mnohých pacientů je onemocnění diagnostikováno v pozdním stadiu pokročilého poškození ledvin, kdy se i přes intenzivní léčbu obnovení renální funkce nepodaří dosáhnout.

IdeS (imlifikáza) je vysoce specifická endopeptidáza, která štěpí všechny podtřídy imunoglobulinů G (IgG). Během několika minut po podání dochází k rozštěpení téměř všech IgG přítomných v cirkulaci zdravých jedinců. V experimentálních studiích došlo k porušení vazby mezi (Fc) fragmentem IgG a glomerulární bazální membránou, kauzálního mechanismu renálního poškození aktivací komplementu a neutrofily.

Práce popisuje efekt léčby IdeS u tří pacientů se závažným průběhem aGBM GN refrakterním ke standardní

léčbě. Jednalo se o muže, bývalé kuřáky starší šedesáti let s předchorem dlouhým šest týdnů až tři měsíce a se zvýrazněním klinických symptomů v období týdne před přijetím do nemocnice. Žádný z pacientů neměl nápadnou plicní symptomatologii, u jednoho se objevovaly epizody intermitentní makroskopické hematurie, u jednoho docházelo k poklesu diurézy. Všichni pacienti měli vysoké koncentrace kreatininu v době stanovení diagnózy (534, 837, 2 046 $\mu\text{mol/l}$), u dvou byla patrna rychlá progresse. V době stanovení diagnózy měl jeden pacient zachovanou diurézu, jeden byl oligurický, u jednoho byla přítomna anurie. U dvou z pacientů dosahovala koncentrace aGBM protilátek 2 000 U/ml a více. Všichni byli léčeni pulsy methylprednisolonu, cyklofosfamidem a výměnami plazmy, jeden následně imunoabsorpce. Prvnímu pacientovi s iniciálně zachovanou diurézou byl ještě podán 1 g rituximabu. Vzhledem k přetrvávajícím vysokým koncentracím aGBM bylo rozhodnuto o podání IdeS. Další dva pacienti vzhledem k vysoké perzistující koncentraci aGBM a oligoanurii byli vyhodnoceni jako refrakterní ke standardní léčbě v časnějším stadiu. V den podání IdeS všichni pacienti absolvovali výměnu plazmy nebo imunoabsorpce. Před zahájením procedury (564, 363 U/ml) a na jejím konci (41 kE/l, 288 U/ml, 231 U/ml) byly stanoveny hodnoty aGBM. Poté po premedikaci antihistaminikem a po intravenózní aplikaci kortikosteroidů byla podána dávka IdeS 0,25 mg/kg ve 30minutové intravenózní infuzi. Pacienti byli zajištěni profylakticky antibiotiky. U žádného nedošlo k časným postinfuzním nežádoucím účinkům. Koncentrace aGBM

klesly pod referenční rozmezí ve vzorku po dvou hodinách od podání IdeS a udržely se tak několik dní. Po šestém až třináctém dni došlo u všech pacientů k reboundu hodnot aGBM. Diuréza u prvního pacienta byla stále zachovaná, u druhého stoupla na 300 ml/den, třetí zůstal anurický. Všichni zůstali závislí na léčbě dialýzou. U všech pacientů se dále pokračovalo v zahájené imunosupresivní terapii kortikosteroidy a cyklofosfamidem, první pacient dostal další dávku rituximabu. Po podání IdeS byla provedena u všech pacientů renální biopsie (2., 11., 22. den) s nálezem pokročilého onemocnění (vazivové srpky, glomeruloskleróza, tubulární atrofie a intersticiální fibróza 20–60 %). Imunohistochemické vyšetření prokázalo lineární depo-

zita IgG, detekce fragmentů Fc byla negativní u všech pacientů, F(ab)₂ fragmenty byly detekovány u dvou pacientů. V průběhu sledování došlo k rozvoji pneumonie u dvou pacientů (30 a 78 dní po podání IdeS), u jednoho z nich byl stav dále komplikován vývojem herpes zoster ve čtyřech měsících po aplikaci. Za 12 měsíců po aplikaci IdeS byli všichni pacienti nadále závislí na dialyzační léčbě, diuréza byla zachována u dvou ze tří pacientů.

Léčba IdeS vedla k okamžitému rozpadu cirkulujících a v ledvinách navázaných aGBM protilátek u tří pacientů s těžkým průběhem aGBM glomerulonefritidy. Snížení koncentrace nebylo následováno obnovením renální funkce ani u jednoho z nich.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Imunoglobulin G degradující enzym S. pyogenes (IdeS, imlifidáza) je cysteinová proteáza streptokoků skupiny A, u kterých tento enzym inaktivuje opsonizované IgG protilátky navázané na bakteriální povrch. V několikastupňovém procesu IdeS specificky štěpí IgG na Fab a Fc fragmenty.¹ U zdravých jedinců dochází po intravenózním podání IdeS v dávce 0,24 mg/kg během několika minut k částečnému rozštěpení těžkých řetězců plazmatických IgG a do několika hodin nejsou v plazmě přítomny prakticky žádné intaktní IgG, je pozorováno pouze malé množství částečně rozštěpených IgG a přítomny jsou pouze Fab a Fc fragmenty. Syntéza nových IgG je patrná za jeden týden po aplikaci IdeS.²

Význam B lymfocytů, protilátek a imunitních komplexů je dobře dokumentován v řadě autoimunitních onemocnění. Léčba cílená na imunoglobuliny nebo B lymfocyty je tudíž logicky vyplývající terapeutickou možností. Úspěch depleční léčby anti-CD20 protilátkou (rituximab) u pacientů s revmatoidní artritidou nebo se systémovým lupusem je povzbuzující. Nicméně při léčbě cílené na B lymfocyty trvá na klinické poměry dlouhou dobu, než dojde k poklesu sérové koncentrace protilátek a než je patrné klinické zlepšení stavu. Je to pravděpodobně způsobeno přežíváním plazmatických buněk s dlouhou délkou života v kostní dřeni dále produkujících protilátky. Plazmaferézy a imunoabsorpce používané k odstranění cirkulujících protilátek a imunokomplexů mají rovněž své limity. Kromě neselektivního odstranění všech plazmatických komponent během plazmaferézy aktivují v případě obou metod biomateriály používané u aferéz komplement, čímž zvyšují riziko hemolýzy, trombózy a infekcí. Navozený imunodeficit při vysoké frekvenci procedur může vést k těžkým oportunním infekcím. Nedostatkem aferetických metod dále je, že protilátky jsou rovnoměrně distribuovány intravazálně i extravazálně, zánětlivé procesy probíhají hlavně ve tkáních, a ne v cirkulaci. Eliminace protilátek pouze z cirkulace tak nevede k dostatečnému potlačení zánětlivé odpovědi. Mezi autoimunitní onemocnění, u kterých je známo, že IgG hrají hlavní roli v patogenezi choroby, patří např. myasthenia gravis, autoimunitní hemolytická anémie,

idiopatická trombocytopenie, smíšená kryoglobulinemie, systémový lupus erythematodes, revmatoidní artritida, antifosfolipidový syndrom, pemphigus, ANCA asociovaná vaskulitida a rovněž Goodpastureův syndrom. V experimentálních modelech byla u některých z nich IdeS s úspěchem použita.³ Mezi nimi i u myšího modelu anti-GBM nefritidy. Na tomto modelu byla prokázána degradace IgG navázaných na glomerulární bazální membránu pomocí IdeS provázená významnou redukcí depozice C3 a C1q složek komplementu a snížením infiltrace glomerulů leukocyty.⁴ V kohortě 25 vysoce senzitivizovaných čekatelů na transplantaci ledviny po aplikaci imlifidázy v den transplantace 4–6 hodin před operačním výkonem, z nichž u 22 byly detekovatelné donor-specifické protilátky (DSA) v době transplantace, nebyly DSA bezprostředně po transplantaci přítomny u žádného z pacientů. Imunoglobuliny G byly inaktivovány po dobu 1–2 týdnů, po prvním týdnu byla detekovatelná syntéza nových IgG. Imunosupresivní režimy nebyly u všech pacientů stejné, v rámci indukce byly použity thymoglobulin, rituximab, alemtuzumab, intravenózní imunoglobuliny, všichni pacienti byli následně léčeni standardní kombinací takrolimus, mykofenolát, kortikosteroidy. Míra reboundu DSA byla ovlivněna typem indukční léčby. Deset pacientů vyvinulo terapeuticky ovlivnitelnou humorální rejekci v období dvou týdnů až pěti měsíců po transplantaci.⁵

V komentované práci byla podána imlifidáza u pacientů refrakterních ke standardní léčbě. I zde byl dokumentován dramatický pokles sérové koncentrace IgG téměř k nule. Při porovnání s aferetickými metodami, kde dochází během jedné procedury k odstranění přibližně 60 % makromolekul a k 90 % eliminaci imunoglobulinů je potřeba minimálně pěti procedur, je efektivita IdeS mnohem vyšší. U žádného z pacientů nedošlo k obnovení renální funkce. Proč se tak nestalo, můžeme spekulovat. V experimentálních modelech anti-GBM nefritidy hraje centrální roli ve vývoji renálních lézí T lymfocytární aktivita, navíc se ukazuje, že i samotné renální buňky exprimující interleukinové receptory mají podíl na vzniku lézí během aGBM nefritidy.⁶ Je tudíž možné, že imunoglobulinová depozita

nejdou jediným spouštěčem glomerulárního poškození. U dvou pacientů byly po podání IdeS detekovatelné $F(ab)_2$ fragmenty. V experimentálním modelu navodila injekce $F(ab)_2$ a Fab fragmentů proti tubulárním antigenům změnu permeability glomerulární membrány vedoucí k tranzitorní proteinurii při absenci histologických změn.⁷ V neposlední řadě se nabízí vysvětlení, že odpověď na IdeS byla slabá vzhledem k pokročilosti onemocnění. Je všeobecně známo, že nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím prognózu pacientů je včasnost zahájení léčby před

vznikem ireverzibilních změn. Pokud se podíváme na biopsie všech tří pacientů, dominují v nich chronické změny včetně významné glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy.

Lze shrnout, že IdeS představují možnost zvýšení efektu dosavadní standardní léčby anti-GBM nefritidy imunosupresí a aferetickými metodami. Zda včasné urychlení poklesu koncentrace anti-GBM protilátek povede ke zlepšení klinických výsledků pacientů s Goodpastureovým syndromem, je potřeba validovat v klinických studiích.

LITERATURA

1. von Pawel-Rammingen U, Johansson BP, Björck L. IdeS, a novel streptococcal cysteine proteinase with unique specificity for immunoglobulin G. *EMBO J* 2002;21:1607–1615.
2. Winstedt L, Järnum S, Nordahl EA, et al. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS – A Novel Therapeutic Opportunity. *PLoS One* 2015;10:e0132011.
3. Nandakumar KS, Holmdahl R. Therapeutic cleavage of IgG: new avenues for treating inflammation. *Trends Immunol* 2008;29:173–178.
4. Yang R, Otten MA, Hellmark T, et al. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2479–2486.
5. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:442–453.
6. Luque Y, Cathelin D, Vandermeersch S, et al. Glomerular common gamma chain confers B- and T-cell-independent protection against glomerulonephritis. *Kidney Int* 2017;91:1146–1158.
7. Salant DJ, Madaio MP, Adler S, et al. Altered glomerular permeability induced by $F(ab')_2$ and Fab' antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int* 1982;21:36–43.

Ovlivňuje terapie statiny v predialýze mortalitu po zahájení dialyzačního léčení?

Soohoo M, Moradi H, Obi Y, et al. Statin Therapy Before Transition to End-Stage Renal Disease With Posttransition Outcomes.

J Am Heart Assoc 2019;8:e011869.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno s vysokým rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Dle současných doporučení mají být dospělí pacienti trpící CKD léčeni statiny nezávisle na sérové koncentraci cholesterolu a stupni renální dysfunkce.¹⁻⁴ Příznivý efekt léčby statiny u pacientů s CKD nezávislých na dialýze (NDD-CKD) byl zjištěn při subanalýze studie SHARP, ve které kombinovaná terapie statinem a ezetimibem snížila v porovnání s placebem riziko závažných aterosklerotických příhod o 22 % (n = 6 247 pacientů).⁵ Studie SHARP zahrnovala také dialyzované pacienty (n = 3 023), u nich však efekt kombinované hypolipidemické léčby nebyl jednoznačný. Na základě této a některých dalších studií současné guidelines nedoporučují zahajování terapie statiny u pacientů, kteří již jsou léčeni dialýzou.^{1,3,4}

Navíc ve studii SHARP byli pacienti s NDD-CKD, kteří dospěli k dialyzačnímu léčení, analyzováni jako podskupina NDD-CKD. To, že již byli dialyzováni, nebylo zohledněno. Zůstalo proto nejasné, zda se prospěch z kombinované hypolipidemické léčby zahájené v predialýze promítá i do následného období, kdy je již pacient léčen dialýzou, nebo nikoliv. S cílem toto objasnit byla navržena studie u velké kohorty amerických veteránů, kteří vstupovali do dialyzačního programu. Byla u nich sledována mortalita 12 měsíců po zahájení dialyzačního léčení a hledán vztah k terapii statiny v období jednoho roku před zahájením dialýzy. Z původní kohorty 85 505 veteránů z databáze USRDS (United States Renal Data System) bylo nutno pro nedostatek informací vyřadit 25 792 pacientů a dalších 10 035 pacientů z toho důvodu, že statiny dostávali po dobu kratší než půl roku. Závěrečná kohorta sestávala ze 47 720 veteránů zahajujících dialyzační léčení, z nichž 22 151 nemělo předepisovány statiny a 25 569 mělo tuto léčbu předepsanou.

Výsledky: Průměrný věk pacientů v kohortě byl 71 ± 11 let, kohorta zahrnovala 4 % žen, 23 % Afroameričanů, 66 % diabetiků a 78 % pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Celkem 54 % pacientů byly před vstupem do dialyzačního léčení předepisovány statiny, u těchto nemocných byla větší pravděpodobnost výskytu diabetu, anamnézy kardiovaskulárního onemocnění včetně ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, chronického srdečního selhání, ischemické choroby dolních končetin a cerebrovaskulárního onemocnění.

Za 12 měsíců sledování došlo k 13 411 úmrtím ze všech příčin se statisticky významně nižším výskytem u pacientů, kteří byli léčeni statinem (33,1 [95% interval spolehlivosti, CI, 32,3–33,8] vs. 37,9 [95% CI 37,0–38,8] na 100 pacientoroků). Dle detailnějších statistických analýz měli pacienti léčení statiny o 12 % nižší riziko celkové mortality a v adjustovaných modelech i o 17 % nižší riziko mortality z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho byla u pacientů se statinovou léčbou prokázána nižší četnost hospitalizací.

Následně byly analyzovány různé podskupiny původní celé kohorty. Efekt statinů byl větší u mladších pacientů a nediabetiků – na mortalitu celkovou i z kardiovaskulárních příčin, u mladších pacientů statiny snižovaly riziko hospitalizace. Příznivý efekt statinů již nebyl pozorován u pacientů starších 75 let a také u pacientů, kteří měli vysoké riziko úmrtí kvůli jiným než kardiovaskulárním onemocněním, např. maligním. Další statistické subanalýzy již přesahují rámec tohoto sdělení.

Autoři uzavírají, že u nemocných s CKD ještě nezávislých na dialýze má terapie statiny příznivý efekt na klinické výsledky i po zahájení dialyzačního léčení. Studie podporuje doporučení léčit statiny všechny dospělé pacienty s CKD v predialýze.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Dyslipidemie se u nemocných s CKD vyskytují pravidelně. Nejčastěji se jedná o hypertriglyceridemii – asi u 50 % pacientů s CKD jsou sérové koncentrace triglyceridů vyšší než 2,26 mmol/l. Je to způsobeno zvýšenou syntézou VLDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o velmi nízké hustotě) v játrech a sníženým katabolismem v důsledku poklesu aktivity lipoproteinové lipázy a jaterní triglyceridové lipázy. Cholesterolemie je zvýšená až u 30 % pacientů s CKD nad hodnotu 6,2 mmol/l, přičemž to velmi závisí na základním onemocnění – pacienti s nefrotickým syndromem a léčení peritoneální dialýzou mívají hodnoty vyšší, naopak hemodialyzovaní pacienti mají hodnoty nižší (což v tomto případě nemusí nutně vést ke sníženému riziku kardiovaskulární morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin). Téměř 50 % pacientů s CKD má koncentraci LDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě) zvýšenu nad 3,4 mmol/l. Co se týká HDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě), jeho vztah k celkové mortalitě a mortalitě z kardiovaskulárních příčin u hemodialyzovaných má tvar křivky U, se zvýšeným rizikem při hodnotách nižších než 30 mg/dl a vyšších než 60 mg/dl, tedy nižších než 0,776 mmol/l a vyšších než 1,55 mmol/l, jak vyplynulo ze studie u více než 33 000 hemodialyzovaných pacientů.⁶ U dialyzovaných pacientů má HDL cholesterol poruchu funkce, ale i složení.

Klinicky se význam sérové koncentrace lipidů jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s CKD a obecné populace odlišuje, nelze vyloučit, že k tomu dochází pod vlivem mikrozánětu a malnutrice, které se s progredující renální dysfunkcí zvýrazňují. Existují studie, které nenašly žádný vztah mezi sérovou koncentrací lipidů a mortalitou u nemocných s CKD.^{7,8}

V prezentované studii je část výsledků překvapivá až paradoxní. Jde o fakt, že z léčby statiny měli větší přínos pacienti mladší, bez diabetu a kardiovaskulárního onemocnění. Přitom v obecné populaci jsou diabetes a kardiovaskulární onemocnění silnými rizikovými faktory, které indikují zahájení léčby statiny. Potenciálním vysvětlením pro tuto diskrepanci může být skutečnost, že pacienti trpící pokročilým CKD a preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem mají výraznější cévní poškození, což činí léčbu statiny méně účinnou v jejím vlivu na zlepšení klinických výsledků.

O to větší význam má prezentovaná studie pro klinickou praxi, protože podporuje současná doporučení. Lze shrnout, že v zásadě je doporučováno léčit statiny všechny dospělé pacienty s CKD.¹⁻³ Určitě lze diskutovat o detailech v závislosti na věku, přítomnosti dalších tradičních rizikových faktorů, predikovaného desetiletého rizika kardiovaskulární příhody, kombinace s ezetimibem a dalších.⁹ Informace k těmto detailům obsahuje citovaná literatura.

LITERATURA

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1–S45.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. USRDS 2017 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71:A7.
3. Tonelli M, Wanner C. Kidney disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160–182.
4. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92–125.
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
6. Moradi H, Streja E, Kashyap ML et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1554–1562.
7. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. Effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304–311.
8. Chawla V, Greene T, Beck GH, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1582–1587.
9. www.uptodate.com 2019 Lipid management in patients with non-dialysis chronic kidney disease.

Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace po enalaprilu a mortalita a kardiovaskulární výsledné ukazatele u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

McCallum W, Tighiouart H, Ku E, et al. Acute declines in estimated glomerular filtration rate on enalapril and mortality and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Kidney Int 2019;96:1185–1194.

Je prokázáno, že léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) zlepšuje prognózu u pacientů se srdečním selháním. Naopak snížená glomerulární filtrace u těchto pacientů je špatnou prognostickou známkou. Zahájení léčby ACEI nebo blokátorem angiotenzinových receptorů neboli sartanem (ARB) však obvykle vede k dalšímu snížení glomerulární filtrace a ke vzestupu koncentrace urey a kreatininu. Tento počáteční pokles je pravděpodobně zprostředkovan hemodynamicky a neodráží poškození ledvinové tkáně. V placebové skupině se tento mechanismus samozřejmě neuplatňuje, a pokles glomerulární filtrace je tedy způsoben jinými nepříznivými vlivy. Dosavadní studie našly asociaci tohoto akutního poklesu jak s příznivější, tak s negativní prognózou. Přes tyto nejasnosti je zvýšení koncentrace urey a kreatininu často impulsem k vysazení blokátorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) z medikace, a pacienti tedy nemají možnost profitovat z jejich příznivého vlivu.

Cílem autorů bylo zjistit, zda počáteční pokles glomerulární filtrace po léčbě ACEI je negativním prognostickým znamením, a pokud ano, zda existuje nějaká prahová hodnota.

Zkoumanou populací byli pacienti zařazení do dvou studií SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), které byly publikovány začátkem 90. let. První studie sledovala vliv enalaprilu na přežití u pacientů se symptomatickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí,¹ druhá zařadila asymptomatické pacienty se sníženou ejekční frakcí a sledovala vliv na mortalitu a rozvoj srdečního selhání (preventivní studie)². Enalapril byl podáván v maximální tolerované dávce dvakrát denně v dávkovém rozpětí od 2,5 do 20 mg. Průměrná doba sledování v obou studiích přesahovala tři

roky a enalapril měl příznivý vliv na morbiditu a mortalitu. Základní sledovanou veličinou v komentované práci byla odhadovaná glomerulární filtrace (počítaná podle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] z naměřené hodnoty kreatininu) při vstupu do studie, po dvou týdnech od začátku podávání studijní léčby nebo placebo a po šesti týdnech od zahájení terapie. Bylo hodnoceno celkem 6 245 pacientů z obou studií po dvou týdnech a 6 055 pacientů po šesti týdnech. Vyřazení byli pacienti, u kterých nebyla k dispozici data ve stanovených časových bodech, a ti, kteří zemřeli před šestým týdnem od zahájení terapie. Průměrná glomerulární filtrace na začátku byla $73,4 \pm 19,3$ ml/min/1,73 m², tedy velmi dobrá, což bylo dáno i tím, že pacienti s hodnotou kreatininu převyšující 2,5 mg/dl (221 μmol/l) byli z původních studií vyloučeni.

Pro interpretaci základních hodnot byli pacienti rozděleni do čtyř kategorií: vzestup glomerulární filtrace o více než 5 %, změna v rozmezí –5 % až +5 %, pokles o 5–20 % a pokles o více než 20 %. Tyto skupiny se statisticky významně lišily například zastoupením mužů a žen, pacientů afrického původu, glomerulární filtrací (skupina se vzestupem hodnoty odhadované glomerulární filtrace [eGFR] měla na začátku výrazně nižší glomerulární filtraci než ostatní skupiny, zatímco skupina s poklesem o více než 20 % začínala s vyšší glomerulární filtrací), zastoupením symptomatických pacientů (skupina s nejvyšším poklesem eGFR měla větší zastoupení pacientů s NYHA III–IV a méně pacientů zařazených v preventivní studii), užíváním diuretik aj. Všechny tyto parametry byly zahrnuty do multivariační analýzy, a ve statistickém hodnocení se tedy s nimi počítalo.

Získaná data využili autoři k posouzení, zda pokles glomerulární filtrace po léčbě ACEI má vliv na prognózu

zu pacientů. Základní myšlenkou bylo vytvořit vhodnou skupinu pro komparaci. Autoři tedy vytvořili celkem tři modely s rozdílnými základními předpoklady:

I Zvýšený odhad: 0% pokles po léčbě enalaprilem byl způsoben hemodynamicky, tj. pokles glomerulární filtrace má v obou skupinách stejné příčiny. Komparační skupinu proto tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a měli stejný pokles glomerulární filtrace. Poté, co došlo k 5% poklesu eGFR v rozmezí 5–40 %, byla populace rozdělena do dvou skupin – s léčbou enalaprilem a s podáváním placebo – a tyto skupiny byly mezi sebou srovnávány. V tomto případě byla celková úmrtnost i úmrtnost z kardiovaskulárních příčin nižší ve skupině enalaprilu než ve skupině placebo ve všech kategoriích poklesu a poměr rizik (HR) byl kolem 0,8. Nominálně se snižoval od nejnižší do nejvyšší kategorie, tedy čím hlubší pokles, tím byl lepší efekt enalaprilu. Ještě výraznější pokles nastal v počtu hospitalizací pro srdeční selhání, kde HR dosahoval kolem 0,55 %.

I Konzervativní odhad: 100% snížení po podávání enalaprilu bylo způsobeno hemodynamicky, tedy na poklesu glomerulární filtrace se nepodílela žádná jiná příčina. Všechny skupiny s poklesem eGFR po léčbě enalaprilem byly porovnávány se skupinou 0% poklesu při podávání placebo. Po dvou týdnech byl doložen signifikantní rozdíl v mortalitě jen u skupiny pacientů s poklesem 0 5 a 10 % a po šesti týdnech u pacientů s poklesem 0 5 %, jinak nebyly rozdíly statisticky signifikantní. Trend byl však opačný, po dvou týdnech v kategorii 5% poklesu byl HR 0,84 a v kategorii 40% poklesu 1,16, tedy výraznější pokles po podávání enalaprilu byl prognosticky horší, i když statisticky nevýznamně. Podobné výsledky byly zjištěny i po šesti týdnech. V počtu hospitalizací pro srdeční selhání byl HR signifikantně nižší po léčbě enalaprilem ve všech kategoriích, kromě poklesu 0 40 % po dvou týdnech a 0 35 % a 40 % po šesti týdnech, kdy se statisticky nelišil, ale nominální hodnota byla 0,85, tedy stále nižší než při podávání placebo.

I Střední odhad: 50% snížení po podávání enalaprilu bylo způsobeno hemodynamicky. Každá skupina s poklesem eGFR po léčbě enalaprilem byla tedy porovnávána s placebovou skupinou s polovičním poklesem glomerulární filtrace (10 % vs. 5 %, 15 % vs. 7,5 % atd.). Podle očekávání ležely výsledky HR mezi výsledky předchozích modelů jak pro mortalitu, tak pro hospitalizace z důvodu srdečního selhání.

Dále autoři porovnali rizika poklesu eGFR po podávání enalaprilu se skupinou s 0% poklesem po podávání enalaprilu. HR byl pro každou kategorii mortality celkové i z kardiovaskulárních příčin vyšší než 1, ale většinou nesignifikantně rozdílný. U nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání bylo vyšší riziko při poklesu eGFR 0 25 % a více po dvou týdnech, ale pro hodnoty po šesti týdnech bylo toto riziko ve všech kategoriích nesignifikantní.

Autoři svá zjištění uzavírají prohlášením, že léčba ACEI snižuje mortalitu a morbiditu u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a žádný stupeň poklesu eGFR po této léčbě nevedl k prokazatelnému zhoršení prognózy. Pokles glomerulární filtrace by tedy neměl vést k vysazení medikace, pokud k němu nejsou další důvody.

Přínos studie spatřují autoři v použití dat po dvou a šesti týdnech, protože do dvou týdnů probíhala ještě titrace dávky enalaprilu a nemusel se ještě projevit maximální pokles glomerulární filtrace. Dalším přínosem je statistická analýza s použitím různých komparačních skupin.

Limitací studie je vyřazení pacientů s pokročilou renální insuficiencí. Dávka enalaprilu byla na začátku titrována na podkladě snášenlivosti, ale nebyl pro ni vytvořen striktní protokol, takže není jasné, zda někteří pacienti nedostávali nižší dávku právě z důvodu vzestupu koncentrace kreatininu. Dále nebyly k dispozici kvantitativní parametry jako srdeční výdej nebo periferní rezistence nebo stupeň městnání. V analýzách se také nepřihlíželo k původní randomizaci.

KOMENTÁŘ

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

Publikovaná práce je velmi poučná z mnoha důvodů. Pro jednoduchost bude snazší začít důvody metodickými. Při použití metody zvýšeného odhadu byla po dvou týdnech posloupnost HR při poklesu od 5 do 40 % následující: 0,82 – 0,81 – 0,80 – 0,80 – 0,79 – 0,78 – 0,78 – 0,77, tedy jasně sestupná. Čím větší pokles glomerulární filtrace, tím přínosnější je pro pacienta užívání enalaprilu. Naproti tomu při konzervativním odhadu byla vzestupná: 0,84 – 0,87 – 0,91 – 0,95 – 1,00 – 1,05 – 1,11 – 1,16, a nasvědčuje zcela opačnému závěru. Obě statistická hodnocení vycházela ze zcela legitimních předpokladů, nebyla tedy žádným pokusem o ohýbání dat nebo falšování. Pokud by byl k dispozici větší soubor, mohl by rozdíl vycházet jako

statisticky signifikantní, a ACEI by naopak při použití metody konzervativního odhadu nebyly u pacientů doporučovány.

Další metodickou překážkou, jejíž řešení je však ve větších studiích obtížné, je odhad glomerulární filtrace pomocí koncentrace kreatininu v séru. Odhad glomerulární filtrace z jednorázového měření nemusí být pro daného jedince reprezentativní. Navíc změny v produkci kreatininu a změna distribučního objemu mohou ovlivnit spolehlivost kalkulací.³ Riziko takových změn je u pacientů s pokročilým srdečním selháním jistě vyšší, pravděpodobně se nebude lišit pro placebo a inhibici RAAS a mohlo by posouvat statistickou významnost směrem k augmentovanému odhadu.

Pokud jde o vliv výsledků studie na léčbu pacientů, nijak nepochybně postavení ACEI jako základních léků přináší jistě pacientům prospěch. Naopak posiluje jejich postavení ve chvíli, kdy by se uvažovalo o odnětí léčby čistě kvůli poklesu glomerulární filtrace. Přesto nelze tento závěr přijmout zcela jednoznačně z následujících důvodů:

- Analýza používá data ze studií publikovaných před téměř 30 lety. Vzhledem k rozvoji možností léčby je to doba velmi „dávna“ a farmakologická i nefarmakologická léčba pacientů se s výjimkou dvojice ACEI/placebo dnes jistě liší od tehdejších možností. Nové studie s ACEI oproti placebu se nedají očekávat, ale není jisté, zda by za dnešních okolností obstály stejně příznivě. Například nová molekula sakubitril/valsartan byla ve studii PARADIGM-HF testována proti enalaprilu u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, přičemž pacienti museli mít hodnotu glomerulární filtrace alespoň 30 ml/min (0,5 ml/s). Studijní populace byla tedy velmi podobná populaci ve studii SOLVD. Sakubitril/valsartan byl účinnější než enalapril, pokud jde o redukci mortality a počtu hospitalizací.⁴ Snížení kardiovaskulárního rizika však nebylo doprovázeno signifikantním poklesem rizika renálního, které bylo definováno jako kombinace významného zhoršení funkce nebo rozvoj terminálního renálního selhání. Přesto po léčbě sakubitril/valsartanem došlo k pomalejšímu poklesu glomerulární filtrace v čase.⁵
- Studie klade rovnítko mezi inhibicí renin-angiotenzin-aldosteronového systému a léčbou ACEI. Kardiální účinky sartanů rozhodně nebyly ve studiích tak přesvědčivé, naopak použití inhibitorů aldosteronu je považováno za jedno-

značně kladné, přestože případná hyperkalemie může vést k závažným komplikacím.

- Vůbec není zohledněna dávka enalaprilu, kterou pacienti skutečně dostávali, a další současně používaná terapie. Z konkomitantní léčby jsou zmíněna pouze diuretika. V této souvislosti je zajímavé, že nejmenší procento pacientů léčených diuretiky bylo ve skupině se stabilní renální funkcí po podávání enalaprilu (36,8 %) a pacienti s poklesem eGFR o více než 20 % měli diuretika v největší míře, v 53,3 % případů. Tato frekvence jistě odráží závažnost příznaků srdečního selhání a také fakt, že stabilní pacienti trpěli nejméně hypertenzí (35,9 % u stabilní skupiny vs. 43,3 % u skupiny s největším poklesem), i když rozdíl nebyl statisticky významný. „Předlčení“ diuretikem je asociováno s větším poklesem tlaku a glomerulární filtrace po zahájení léčby ACEI, což by mohlo ovlivnit statistické výsledky spíše směrem ke konzervativnímu odhadu, tento efekt se totiž u placeba neuplatní.
- Studie nezahrnují pacienty s pokročilejším renálním selháním a pouhá extrapolace výsledků zde není možná. Větší redukce glomerulární filtrace by mohla mít za následek nutnost dialýzy se všemi metabolickými a hemodynamickými komplikacemi.

Závěr z komentované práce (bez přihlédnutí k jiným studiím) je tedy nejspíše takový, že léčba ACEI je pro pacienty se srdečním selháním příznivá, ale ideální je, pokud nevede k poklesu glomerulární filtrace. Jenom samotný tento pokles by přesto neměl být důvodem k přerušení či ukončení léčby.

LITERATURA

1. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al., SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
2. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009–2020.
3. Hermida-Cadahia EF, Lampon N, Tutor JC. Impact of creatinine production on the agreement between glomerular filtration rate estimates using cystatin C-derived, and 4- and 6-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. *Ups J Med Sci* 2012;117:402–410.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
5. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489–498.

Nový vhled do problematiky parathormonu

Ureña-Torres P, Vervloet M, Mazzaferro S, et al. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease.

Clin Kidney J 2019;12:269–280.

The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease' CME course Paris in September 2017.

V průběhu konference nazvané Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease se skupina expertů věnovala základní rekapitulaci, a zejména novým poznatkům týkajícím se celkem 11 okruhů zaměřených na parathormon a příštítná tělíska v nemocech a v souvislostech u pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin (CKD) a selháním ledvin. Vybrané poznatky jsou doplněny komentářem.

1. část: Příštítná tělíska u CKD: anatomie, histologie, fyziologie a molekulární biologie

Dle autorů až 20 % lidí má pět (zcela výjimečně dokonce šest) příštítných tělísek. Jejich lokalizace je převážně ektopická. Lokalizace aberantního tělíska zobrazovacími metodami je proto velmi obtížná.

Jak známo, proces tvorby i uvolnění parathormonu (PTH) je značně složitý. Víme, že přepis genu reguluje zejména aktivita jaderného receptoru pro vitamin D (VDR). Pokud není k dispozici jeho ligand (= aktivní vitamin D, kalcitriol), gen je přepisován nekontrolovaně rychle. Aktivní vitamin D tedy působí jako negativní regulátor genové transkripce (negativní transkripční faktor). Víme též, že hlavním regulátorem uvolnění PTH z buněk tělísek je receptor pro kalcium (calcium-sensing receptor, CaR). Jeho hlavním, ale nikoliv jediným ligandem je koncentrace ionizovaného kalcia v extracelulární tekutině. Na regulaci aktivity příštítných tělísek se podílí mnoho dalších faktorů, ke kterým patří i fosfor, fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), alfa-klotho, parathormon sám o sobě. Záleží samozřejmě i na vzájemných kvalitativních i kvantitativních interakcích mezi uvedenými i dalšími faktory a též na hustotě (denzitě) receptorů.

Prakticky tytéž patogenetické faktory podmiňují i vznik a progresi hyperplazie tělísek. I když stále probíhá apoptóza, zdaleka nestačí kompenzovat excesivní buněčný růst.¹

Proliferace buněk je obecně potencována ztrátou genů inhibujících růst a také (nebo?) vyšší expresí genů, které indukují a zrychlují růst buněk. Klinickým důsledkem klonálního růstu příštítných tělísek je zřejmě mimo jiné i tzv. rezistence příštítných tělísek na obvyklé podněty inhibující jejich aktivitu. Z toho pak vyplývá i tzv. rezisten-

ce na konzervativní terapii sekundární hyperparatyreózy. Pokud jsou již tělíska zvětšená, jeví jen minimální, resp. žádnou regresi po úspěšné transplantaci ledviny.

2. část: Receptor CaR a receptor pro PTH při CKD

CaR je extracelulární receptor nejen na buňkách příštítných tělísek (121 kDa). Další lokalizací CaR jsou ledviny, ale například i kardiovaskulární systém. Jeví se, že chrání endotel a zabraňuje cévním kalcifikacím.²

Molekula PTH se váže většinou na receptor PTH1R, exprimovaný v ledvinách, kostech i jinde. V ledvinách snižuje zpětnou tubulární resorpci fosforu a zvyšuje tvorbu kalcitriolu. Role druhého receptoru PTH (PTH2R) může být antagonistická proti PTH/PTH1R, čímž se konečný efekt PTH v organismu dosti komplikuje.

Další „rezistencí“ je tzv. rezistence skeletu na účinek PTH při selhání ledvin. Jde o dlouho známý fenomén, který je přinejmenším částečně způsoben downregulací či desenzitizací PTH1R. Příčinou mohou být uremické toxiny. Nové poznatky naznačují, že fenomén rezistence skeletu na účinek PTH je pravděpodobně příčinou vysokého výskytu tzv. adynamické kostní nemoci při selhání ledvin.³ Účinek vysokých koncentrací PTH se tedy při selhání ledvin liší podle závažnosti retence uremických toxinů!

3. část: Osa klotho-FGF-23 a PTH

Je známo, že FGF-23 u zdravých osob snižuje aktivitu příštítných tělísek, a to prostřednictvím receptoru pro FGF-23. Pro tuto aktivitu FGF-23 receptoru je nutné klotho. Při selhání ledvin však klotho chybí, a proto příštítná tělíska na FGF-23 neodpovídají, jsou na FGF-23 rezistentní.⁴ Tato rezistence je další příčinou velmi vysokých koncentrací PTH při selhání ledvin. Selhání ledvin je též snad jedinou situací, kdy vedle sebe vidíme vysoké koncentrace PTH spolu s velmi vysokými koncentracemi FGF-23.

4. část: PTH, CNS a kognitivní funkce

Je známo, že na vývoj i funkce centrálního nervového systému (CNS) má mimo jiné vliv celá řada hormonů

(inzulin, leptin, hormony štítné žlázy, pohlavní hormony, glukokortikoidy, osteokalcin). Poměrně překvapivě se nově zvažuje i role PTH. Ví se, že PTH přechází přes hematoencefalickou bariéru; a v CNS je doložena přítomnost receptoru pro PTH. V dosud pilotních studiích byly koncentrace PTH stoupající s věkem spojeny s kognitivní poruchou, která se upravila po paratyreoidektomii. Podobný efekt byl popsán i pro sekundární hyperparatyreózu, což znamená, že vliv PTH na kognitivní funkce není spojen pouze s hyperkalcemií.^{5,6}

5. část: Stanovení koncentrací PTH v krvi u pacientů s CKD

V současnosti jsou k dispozici dva základní typy stanovení koncentrace PTH v krvi. Jde o testy tzv. druhé generace (= „intaktní PTH“, iPTH) a testy tzv. třetí generace (= „whole PTH“, PTH (1-84)). Pochopitelně obě metodiky poskytují rozdílné hodnoty. Je důležité vědět, že naměřené hodnoty spolu korelují jen volně.⁷

Metody druhé generace zachytí všechny „celkový“ parathormon plus ještě jeho určité „štěpy“, tj. také nekompletní molekuly s odštěpenými posledními sedmi aminokyselinami (PTH (7-84)).

Oproti tomu metody třetí generace stanovují skutečně a pouze celou („whole“) molekulu, složenou z 84 aminokyselin (PTH (1-84)). Je logické, že výsledky získané testem druhé generace jsou vždy vyšší než výsledky získané testem třetí generace. Zjednodušeně lze uvést, že výsledky testů třetí generace jsou přibližně o 40 % nižší než výsledky testů druhé generace. U jednotlivých pacientů však může být tento vztah zcela jiný! Ač je to překvapivé, standardizace měření na mezinárodní úrovni chybí.

Dalším problémem je **referenční rozmezí**. Je platné pouze v případě, že je současně upraven stav zásob vitamínu D v organismu.

Celý problém interpretace naměřených koncentrací PTH ještě komplikuje to, že molekula PTH (1-84), ale i její štěpy mohou mít u pacientů s omezenou funkcí ledvin, a zejména se selháním ledvin oxidovanou aminokyselinu methionin na pozici 8 a 18. Takto modifikovaná („methylovaná“) molekula PTH je biologicky neaktivní; přitom současné metody stanovení testy druhé i třetí generace zahrnují do výsledku i molekuly PTH s oxidovaným methioninem. Zvažuje se, že vysoká mortalita spojená s velmi vysokými koncentracemi PTH není de facto dána jen samotnou aktivitou příštítných tělísek, ale opět závažností uremie jako takové (silný oxidační stres a oxidační zátěž).

6. část: Koncentrace kostních markerů u pacientů s CKD

Biochemické markery kostního metabolismu odrážejí aktivitu kostních buněk. Lze je dělit na dvě podskupiny: 1. humorální faktory odvozené od kostních buněk, 2. faktory spojené s metabolismem kolagenu typu I. Humorální faktory odvozené od kostních buněk lze dále dělit na ty, které charakterizují kostní resorpci (jsou odvozeny od aktivity

osteoklastů), a ty, které charakterizují kostní novotvorbu (odrážejí činnost osteoblastů). Samostatně stojí osteokalcin, který mimo jiné odráží i status vitamínu K.

Dialyzovaní pacienti mají vysoké riziko vzniku fraktur krčku femuru. Přitom však koncentrace PTH v krvi je s těmito frakturami asociována jen velmi volně. Je zřejmé, že kostní systém pacientů se selháním ledvin je poškozen i řadou dalších vlivů, nikoliv „jen“ samotnou hyperparatyreózou. Samotný parathormon je nejcitlivějším a nejpřesnějším ukazatelem tzv. kostního obratu („bone formation rate“). Při selhání ledvin a hyperparatyreóze je kostní obrat vystupňován, avšak fyziologické sprážení mezi osteoklasty a osteoblasty je stále zachováno. Při velmi vysokém kostním obratu můžeme pozorovat vysoké koncentrace PTH spolu s vysokou koncentrací (kostního izoenzymu) alkalické fosfatázy (ta odráží aktivitu osteoblastů).

V současné době se na kostní metabolismus pohlíží nejen kvantitativně (měření kostní denzity, DXA), ale zejména kvalitativně – sleduje se též tzv. kvalita kosti (její pevnost, odolnost). Především pevnost kosti je dominantou, která je pro riziko fraktur určující.

7. část: Kardiotoxická PTH

Kromě svých „klasických“ cílových orgánů působí parathormon i v jiných tkáních (tzv. off-target effect); typickým příkladem je právě kardiovaskulární systém.⁸ Parathormon je příkladem nedávno rozpoznávaného spojení mezi metabolismem kostí a morfologií a funkcí srdce a cév. Tento vztah není lineární. Neplatí premisa, že čím vyšší hodnota PTH, tím horší kardiovaskulární komplikace. Riziko má podobu písmene „U“ (či písmene „J“), což znamená, že i nízké koncentrace PTH jsou pro srdce a cévy rizikové. Optimální jsou takové koncentrace, při kterých je zachován normální kostní obrat.

Hypertrofie levé komory spojená s vysokou hodnotou PTH je zřejmě dále zprostředkována systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (PTH zvyšuje hodnotu angiotenzinu II a aldosteronu, důsledkem je remodelace myokardu a hypertenze). Tato spojitost platí i pro primární hyperparatyreózu (PHPT) a je doloženo, že po úspěšné paratyreoidektomii (PTX) nastala regrese hypertrofie myokardu. Vysoké koncentrace PTH zhoršují endoteliální funkce a PTH má i přímý negativní účinek na vnímavost myokardu k ischemii (PTH je permisivní faktor fibrózy myokardu).

8. část: Kontrola SHPT aktivátory receptoru pro vitamin D

Je dobře známo a bylo opakovaně potvrzeno, že aktivita příštítných tělísek je závislá na stavu vitamínu D v organismu. V současné době se doporučuje koncentraci 25D stanovit a následně korigovat, upravit. Jednoznačné doporučení, jakým způsobem toto zajistit, však neexistuje. Je doporučováno postupovat stejně jako u zdravých osob.

Úloha aktivního vitamínu D v supresivní léčbě sekundární hyperparatyreózy při CKD a terminálním selhání ledvin (ESRD) je jasná. Naproti tomu tzv. nutriční suple-

mentace vitamínu D, tj. preskripce a podávání „nativního“ vitamínu D pro pokles aktivity příštítných tělísek, zřejmě sama o sobě postačující není.

9. část: Kalcimimetika

Kalcimimetika zvyšují citlivost receptoru CaR pro kalcium. Tím lze dosáhnout vyššího efektu pro snížení aktivity příštítných tělísek, než by odpovídalo naměřené koncentraci kalcia. V současné době jsou registrovány dva přípravky, cinacalcet a etelcalcetid. První z nich je používán prakticky 15 let a máme s ním velké zkušenosti. Etelcalcetid je v klinickém užívání krátce, a tak stále přibývají poznatky jak z dalších analýz registračních studií, tak i z postregistrační reálné klinické praxe. Kalcimimetika mohou mít příznivý účinek i na cévní kalcifikace a na kostní histomorfometrii.

10. část: Paratyreoidektomie

Současné možnosti konzervativní terapie jsou natolik pokročilé, že se lze setkat s otázkou, zdali vůbec pro pacienty se sekundární hyperparatyreózou zůstává indikace pro chirurgickou paratyreoidektomii. Skutečně, demografické trendy ukazují určitý pokles četnosti tohoto výkonu, nikoliv však úplně jednoznačný.

Důležitým tématem spojeným s paratyreoidektomií je dlouhodobý efekt operace. Ta může být subtotální (kdy alespoň jedno tělísko je ponecháno *in situ*, například pokud není během operace nalezeno) či totální (jsou odstraněna všechna tělíska). Při totální paratyreoidektomii se často implantuje část tkáně z vybraného tělíska zpět, buď do oblasti mezi snopci svalů na krku, nebo na předloktí. Potom se jedná o totální paratyreoidektomii s autotransplantací.

Původní účel zachovat určitou, avšak kontrolovanou činnost tkáně příštítného tělíska byl dobře odůvodněný, neboť samotná hypoparatyreóza ústí v adynamickou kostní nemoc. V posledních letech se zřetelně ukazuje, že předpokládaného příznivého efektu implantace části tkáně prakticky dosaženo není. Jednak viabilita implantované tkáně se nemusí zachovat a výsledkem je opět hypoparatyreóza. Na druhou stranu implantované částice mají tytéž vlastnosti jako odstraněné tělísko. A tělíska odstraňujeme v případech, kdy farmakoterapie sekundární hyperparatyreózy (SHPT) nestačí, tj. v případech, kdy příštítná tělíska jsou k léčbě rezistentní, mají autonomní vlastnosti. Tytéž vlastnosti však má i implantovaná tkáň! Proto se po implantaci často setkáváme buď s těžko řešitelnou rekurencí SHPT, nebo naopak s adynamickou formou (sami tuto druhou možnost považujeme za „příznivější“).

Samotná úspěšná paratyreoidektomie však znamená výrazný pokles koncentrací PTH. Skutečně bylo v klinickém pozorování doloženo, že po paratyreoidektomii se mortalita z kardiovaskulárních příčin snižuje.

11. část: Zobrazení příštítných tělísek před paratyreoidektomií

Pro úspěšné chirurgické řešení je nezbytná spolehlivá lokalizace příštítných tělísek ještě před operací. Jinak se může stát, že některé, byť též abnormálně funkční tělísko není odstraněno. Jedna z velkých prací uvádí tuto skutečnost až u 13 % pacientů! Tím se samozřejmě zvyšuje nejen rekurence onemocnění, ale vlastně i perzistující hyperparatyreóza! Uvádí se, že koncentrace PTH se opět výrazně zvýší přibližně u 10 % operovaných pacientů. Suspekci na tuto situaci můžeme získat již z časného průběhu koncentrací kalcia po operaci. Pokud nedojde k poklesu kalcemie časně po operaci, je pravděpodobné, že tkáň nebyla odstraněna dostatečně.

Jednotlivá pracoviště používají své protokoly. Vždy se opíráme v první řadě o ultrazvuk, avšak vyšetření musí provést zkušený odborník, a to na kvalitním zobrazovacím přístroji.

Potvrzující, resp. doplňující zobrazovací metodou je ^{99m}Tc -sestamibi scintigrafie. Je užitečná zejména při rozpoznání ektopicky uložených příštítných tělísek. Ektopická tělíska jsou zobrazitelná i metodou ^{99m}Tc -sestamibi doplněnou o výpočetní tomografii. Vyšetření, resp. vyšetřovací protokoly spadají do gesce odborníků v daných zobrazovacích metodách.

12. část: Perzistující hyperparatyroidismus po transplantaci ledviny

Úspěšná transplantace ledviny koriguje metabolické abnormality, které podmiňují vznik, rozvoj a progresi sekundární hyperparatyreózy. Po úspěšné transplantaci vždy koncentrace PTH klesá. Iničiální pokles během tří až šesti měsíců může být až o 50 %, pozdější pokles je pomalejší. Celková velikost poklesu se však liší u jednotlivých pacientů a do značné míry je určena i morfologicky, tj. případnou hyperplazií tělísek. Apoptóza buněk příštítných tělísek je velmi pomalá (velmi dlouhá životnost buněk – přibližně 20 let), a proto musíme počítat s tím, že u části pacientů bude hyperparatyreóza perzistovat.^{9,10}

Souběžně však je důležité vědět, že s okamžikem úspěšné transplantace zrušíme dřívější rezistenci skeletu k účinku parathormonu, neboť z krve se odstraní funkčním štěpem dříve přítomné uremické toxiny. Různě často se objeví až hypofosfatemie (parathormon působí fosfaturicky v ledvinném štěpu). K neúplné úpravě hyperparatyreózy v dlouhodobém posttransplantačním průběhu, dokonce i k jejímu výskytu *de novo* či k rekurenci přispívá snížená funkce štěpu i imunosupresiva a další faktory. Neřešená hyperparatyreóza je riziková nejen pro kostní aparát a pro srdce a cévy, ale i pro vlastní štěp, kde může iniciovat a podpořit rozvoj nefrokalcinózy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Většina textu nejen rekapituluje již známé poznatky, dává je do logických souvislostí (někdy i úplně nových), ale současně i zmiňuje úplně nové poznatky, vlastně vše zároveň vysvětluje a komentuje. Komentář je proto omezen jen na dva důležité okruhy.

První okruh se týká vlastní diagnostiky (sekundární) hyperparatyreózy, tj. stanovení koncentrací PTH. Stanovení hodnoty PTH je rutinní biochemickou metodou dostupnou všem klinickým pracovištím. Pokud však klinické pracoviště nemá z laboratoře přesné informace, o kterou konkrétní metodu se jedná (nejen zda o test druhé, či třetí generace, ale také o konkrétního výrobce kitu), nemá jistotu, že výsledky správně interpretuje ve vztahu k předchozím měřením, natož k literárním informacím a také ve srovnání s daty jiných pracovišť v ČR.

Další poznámka v tomto okruhu se týká tzv. cílových hodnot. Pokud hovoříme o cílových hodnotách, je třeba si navzájem ujasnit, co tím je myšleno. Cílové doporučené hodnoty v recentním textu KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pracují s výsledky studií sledujících tzv. tvrdá data (především mortalitu, ale také i morbiditu). To znamená, že tyto koncentrace nejsou určeny pro posuzování, zda daná hodnota již může, či nemůže například přispět k oslabení kosti (potažmo ke kostní fraktuře), k poškození srdce či cév, k ukládání kalcia do cévní stěny, k nefrokalcinóze štetu a k mnoha dalším komplikacím, které však nespadaají pod pojem „tvrdá data“. V praxi se často text doporučení KDIGO zjednoduší jen na první polovinu konstatování. Pracuje se s cílovou koncentrací (její určité zpochybnění pro naši denní praxi je uvedeno výše), ale fakt, že stejně tak je významná i dynamika hodnot, se už opomene, ačkoliv je to snad ještě důležitější než daná „statická“ koncentrace. Přeci když se koncentrace mění, je to informace o tom, že situace není stabilní a že je potřeba přinejmenším kontrola, ne-li rovnou terapeutický zákrok.

V této souvislosti je ještě nutné připomenout další okolnost: naměřená koncentrace PTH se může významně lišit od koncentrace naměřené v jiný den, za jiných okolností. Víme, že sekrece PTH je okamžitá. Z toho plyne, že pokud sekrece probíhá, je aktuální koncentrace PTH vysoká. Pokud je sekrece ukončena, je koncentrace PTH (výrazně) nižší, ačkoliv je vlastní aktivita příštítných tělísek celkově stejná. Koncentraci PTH proto posuzujeme vždy v souvislostech, se znalostí koncentrací kalcia, fosforu, ale též vitaminu D a alkalické fosfatázy. Nutná je i znalost aktuální farmakoterapie a zdůrazňujeme znalost typu dialyzačního roztoku (nejen koncentrace kalcia, ale i aditivní báze k bikarbonátu – konvenční bikarbonátový roztok s malým množstvím acetátu [roztok BIK] a bikarbonátový roztok s přidáním malého množství citrátu [roztok BIC]).

Druhým komplexním okruhem je problematika hyperparatyreózy po transplantaci ledviny. Tato zdánlivě podružná komplikace totiž dosud rozhodně není optimálně řešena.

Hyperparatyreóza jako komponenta velmi složité kostní problematiky po transplantaci ledvin je stále aktuálním problémem.^{11,12} Důvodem je především vysoká incidence fraktur, která pak limituje funkční stav i kvalitu života osob, jejichž renální funkce je téměř normální. Na osteoporóze pacientů po transplantaci, diagnostikované standardní metodou DXA, se jistě podílí mnoho non-renálních příčin spolu s transplantací spojenou s imunosupresivní dlouhodobou léčbou kortikosteroidy. Podíl samotné hyperparatyreózy se jeví spíše již v pozadí. Avšak nemusí tomu tak ve skutečnosti být! Analýza příčin kostních fraktur po pěti letech od transplantace ukázala, že hlavní příčinou je stále vliv hyperparatyreózy, nikoliv „čistá“ osteoporóza: pacienti s koncentrací PTH > 300 ng/l (= pg/ml) měli riziko fraktur čtyřikrát vyšší než pacienti s koncentrací PTH < 300 ng/l, rozdíl dosáhl statistické významnosti. Autoři data analyzovali i pro určení „kritických“ hodnot z hlediska senzitivity a specifity. „Diskriminační“ koncentrace 285 ng/l měla senzitivitu 72 % a specifitu 53 %; „diskriminační“ koncentrace 130 ng/l pak senzitivitu 81 % a specifitu 57 %. Výsledky v každém případě ukazují několik praktických skutečností:

- Pokročilá, resp. závažná hyperparatyreóza se vyskytuje i po více než pěti letech po transplantaci (rozlišení, zda jde o perzistenci, či o vznik de novo, či zhoršení, není z dat jisté).
- Neexistuje žádné doporučení, jak kontrolovat aktivitu příštítných tělísek po prvním roce po úspěšné transplantaci; a zcela jasné nejsou správné postupy ani v prvním roce.
- I když existuje účinná farmakoterapie hyperparatyreózy, po úspěšné transplantaci ji nelze vždy využít (není schválena indikace kalcimimetik u pacientů po transplantaci).
- Tato problematika spojená nejen s velkým rizikem kostních fraktur a s tím zhoršenou funkční zdatností a kvalitou života, ale také s kardiovaskulární a další toxicitou zůstává stále velmi významnou oblastí, ve které není dosaženo plně uspokojivých výsledků u pacientů po transplantaci.

Publikovaný článek, jenž shrnuje odborný program na mezinárodní konferenci na téma parathormon a příštítná tělíska, je dobře čtivý, s vyváženým rozsahem dřívějších i nových poznatků. Určitě pomůže osvěžit a prohloubit potřebné znalosti pro diagnózu i léčbu této stále aktuální problematiky dialyzační i transplantační nefrologie.

LITERATURA

1. Zhang P, Duchambon P, Gogusev J, et al. Apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;57:437–444.
2. Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res* 2014;101:256–265.
3. Massy Z, Drueke T. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017;30:629–634.
4. Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010;77:232–238.
5. Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, Liou CW. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008;143:526–532.
6. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0127574.
7. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149–156.
8. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 2010;31:1591–1598.
9. Wetmore JB, Liu J, Do TP, et al. Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:103–111.
10. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.
11. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2653–2663.
12. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013;33:191–203.

Pozdní reparace akutního selhání ledvin

MUDr. Vojtěch Petr; MUDr. Janka Slatinská; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – akutní tubulární nekróza – kazuistika – obnovení funkce ledvin – peritoneální dialýza

Popis případu

Dvašedesátiletá pacientka byla přijata na Kliniku nefrologie IKEM pro akutní poškození ledvin. Nejprve byla nemocná vyšetřena ve spádové nemocnici na plicní ambulanci, kam se dostavila pro dušnost. Pro hypoxemii byla přijata k hospitalizaci na interní jednotku intenzivní péče. Poté pro nejasnou etiologii akutního poškození ledvin a nutnost náhrady funkce ledvin byla přeložena na naši kliniku. Již vstupně byl současně přítomen nález závažné bilaterální pneumonie. Nemocná byla v minulosti léčena pro duktální karcinom mammy *in situ* tamoxifenem, dále udávala hypertenzi při léčbě dvojkombinací, dyslipidemii a hypotyreózu. Ještě měsíc před přijetím byla vyšetřena ambulantním lékařem a měla dokumentovanou koncentraci kreatininu v séru 67 $\mu\text{mol/l}$.

Vstupně byly v laboratoři zjištěny známky akutního poškození ledvin (kreatinin $[\text{Cr}]$ 749 $\mu\text{mol/l}$, urea 17,1 mmol/l) a elevace parametrů zánětu (C-reaktivní protein 186,5 mg/l). Na RTG byly nalezeny rozsáhlé infiltráty v obou plicních křídlech. Anamnéza před hospitalizací k jasné diagnóze nesměřovala – čtyři dny trvající průjmy bez příměsí, žlutavé barvy, dále asi měsíc občasné ranní zvracení. Pacientka na dotaz udávala sníženou diurézu poslední čtyři dny. Jinak nic pozoruhodného.

V moči byla přítomna mikroskopická hematurie (120 erytrocytů/ μl), bez leukocyturie, proteinurie byla 2,7 g/l. Sonograficky byly ledviny normální velikosti a echogenity. Vzhledem k pulmorenní symptomatologii byly k laboratornímu vyšetření odeslány ANCA a anti-GBM protilátky, které byly ale negativní. Vstupně bylo také provedeno vyšetření na chřipku, rovněž s negativním výsledkem.

Laboratorně byla dále přítomna elevace hodnot laktátdehydrogenázy – 9,3 $\mu\text{kat/l}$ (2,1–3,7 $\mu\text{kat/l}$), anémie (hemoglobin 109 g/l). Počet trombocytů byl normální (206 tisíc/ μl), hodnota haptoglobinu nebyla snížena – 2,58 g/l (0,25–1,9 g/l), schistocyty byly negativní. Současně byl pozitivní přímý

Coombsův test. Tyto nálezy hovoří proti trombotické mikroangiopatii, hematolog navíc vyloučil i přítomnost autoimunitní hemolytické anémie a pozitivitu Coombsova testu přisoudil probíhající pneumonii a akutnímu poškození ledvin. Elektroforéza séra i moči byla bez průkazu paraproteinu. Proteinurie byla hodnocena jako smíšená.

Vzhledem k tomu, že laboratorní vyšetření ani anamnéza poškození ledvin jasně nevysvětlovaly, byla provedena biopsie ledviny. Nález biopsie byl popsán takto: plně vyvinutá akutní tubulární nekróza (ATN) s bílkovinnými válcí a v.s. s myoglobinem, v diferenciální diagnostice všechny procesy, které mohou ATN způsobit. Hodnota myoglobinu v séru měřena nebyla, ale hodnota kreatinkinázy byla zvýšena jen minimálně – 3,55 $\mu\text{kat/l}$ (0,48–2,8 $\mu\text{kat/l}$).

Pacientka byla od počátku oligurická, vstupně měla diurézu maximálně 50 ml/den, postupně došlo ke zvýšení diurézy až na téměř 500 ml/den, od počátku byla léčena hemodialýzou.

Na CT a RTG hrudníku byl dle pneumologa obraz virové intersticiální pneumonie, a pneumolog proto doporučil přidat do medikace prednison a substituční dávky intravenózních imunoglobulinů. Po dvou dnech došlo ke skokovému zhoršení respirační insuficience, pacientka byla přeložena na anesteziologickou kliniku. Tam byla zajištěna neinvazivní ventilací, umělá plicní ventilace nebyla indikována. Na ARO byla provedena bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, ale ani tato vyšetření nepřinesla stran etiologie zánětlivého infiltrátu žádné informace. Byla proto empiricky eskalována antibiotická (ATB) terapie na meropenem a levofloxacin (z cefepimu a azithromycinu).

Dalším problémem byla progresivní trombocytopenie. Heparinem indukovaná trombocytopenie byla vyloučena. Dále byla provedena změna ATB z meropenemu na piperacilin/tazobaktam s cílem omezit myelotoxicitu meropenemu. Po tomto kroku sice došlo ke stabilizaci krevního obrazu, ale výraznějšího zlepšení jsme nedocílili.

Později vzhledem k torpidnímu obtékání centrální žilní kanyly bylo provedeno rozsáhlejší koagulační vyšetření, kde byla nalezena neměřitelná elevace hodnot D-dimerů, současně ale byly koagulační časy normální. Dle hematologa svědčil tento náález spolu s progredující trombocytopenií pro probíhající diseminovanou intravaskulární koagulopatii (DIC). Vzhledem k tomu byla zahájena terapie čerstvou mraženou plazmou a nefrakcionovaným heparinem (UFH). Již při prvním podávání plazmy došlo k objemovému přetížení a k rozvoji intersticiálního plicního edému, na to bylo reagováno provedením dialýzy s ultrafiltrací a znovuzahájením neinvazivní ventilace, poté již plazma nebyla podávána. Při podávání UFH postupně docházelo k vzestupu počtu trombocytů a k poklesu hodnot D-dimerů. Dále byla ještě provedena

trepanobiopsie, kde byly zjištěny pouze reaktivní změny, bez známek malignity.

Stav jsme uzavřeli jako akutní poškození ledvin v důsledku rozsáhlé akutní tubulární nekrózy při dehydrataci a pneumonii (jejíž agens nebylo nikdy zachyceno i přes rozsáhlé mikrobiologické vyšetření). Po třech měsících byl zaveden peritoneální dialyzační katétr a zahájena peritoneální dialýza. Pacientka byla následně sledována v našem dialyzačním středisku. Až 11 měsíců po zahájení náhrady funkce ledvin (RRT) se funkce ledvin obnovila natolik (Cr 249 $\mu\text{mol/l}$, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 0,29 ml/s/1,73 m²), že bylo možné katétr extrahovat. V současnosti, tedy osm měsíců od ukončení RRT, je funkce ledvin stacionární (Cr 233 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 0,31 ml/s/1,73 m²) a nemocná je nadále ambulantně sledována.

KOMENTÁŘ

Akutní poškození ledvin (AKI) označuje častý klinický syndrom charakterizovaný náhlým poklesem renálních exkrečních funkcí s akumulací produktů dusíkatého metabolismu. AKI je definováno splněním jedné z následujících podmínek: 1. absolutní vzestup koncentrace kreatininu v séru o více než 26,5 $\mu\text{mol/l}$; 2. 1,5násobný nebo vyšší vzestup koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě, která je známá nebo předpokládána z předchozích sedmi dní; 3. diuréza nižší než 0,5 ml/kg/h po dobu šesti hodin.

Incidence AKI se pohybuje od 5 000 případů na 1 milion obyvatel za rok u AKI nevyžadujících náhradu funkce ledvin do 295 případů na 1 milion obyvatel za rok u stavů vyžadujících některou z dialyzačních metod. AKI definované podle kritérií RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage kidney disease) je zaznamenáno u 9 % hospitalizovaných nemocných, z toho více než 50 % pacientů je léčeno na jednotkách intenzivní péče, přičemž přibližně 5 % vyžaduje náhradu funkce ledvin.

Akutní tubulární nekróza (ATN) je považována za nejčastější mechanismus akutního selhání ledvin u akutních stavů. V klasickém pojetí představuje ATN strukturální poškození (tj. nekrózu) tubulárních buněk. Dochází k němu dvěma základními mechanismy: ischemií a/nebo toxiny (např. myoglobin, kontrastní látky, některá antibiotika, imunosupresiva, produkty oxidačního stresu). Snížení dodávky kyslíku do ledvin vede snadno k hypoxickému poškození tubulárních buněk, a to především v zevní dřeni. Příčinou je nehomogenní distribuce krevního průtoku ledvinou.

Průměrná doba fáze selhání funkce ledvin u AKI je většinou 7–21 dnů. Pokud je nemocný vystaven opakovaným inzultům,

může fáze reparace trvat i delší dobu. Pokud ale nedojde k obnovení renální funkce do tří měsíců, je stav hodnocen jako chronické selhání ledvin. Arbitrární určení tří měsíců jako limitu pro teoretickou reparaci je velmi důležité. Například proto, že na nemocného následně nahlížíme jako na nemocného vyžadujícího trvalou náhradu funkce ledvin (RRT) s možností budoucí transplantace ledviny.

V naší kazuistice došlo u pacientky k obnovení renální funkce až za 11 měsíců od renálního selhání. Tento případ ukazuje, že za jistých okolností může dojít k netypicky pozdní reparaci renálních funkcí, zejména když se jedná o neimunologický inzult v prakticky intaktních ledvinách v předchorobí, což v našem případě potvrzuje absence chronických změn v biopsii ledviny.

Příčinami pozdní reparace AKI mohou být septický šok s poruchou cirkulace, které způsobují ischemii ledvin, či expozice exogenním nebo endogenním toxinům. U naší pacientky byla přítomna jak oběhová nestabilita (dehydratace), infekční etiologie (průjemy, pneumonie), tak i potenciální nefrotoxická antiinfekční léčba. Náš případ tedy dokumentuje, že šance na obnovení funkce jinak zdravých ledvin trvá i po arbitrárně určených třech měsících. I když se nepochybně jedná o výjimku potvrzující pravidlo, neměli bychom šanci na pozdní reparaci zahodit tím, že budeme u podobných případů po třech měsících provádět ultrafiltraci podle stávajících doporučení. Mírná hyperhydratace, kterou ve skutečnosti poskytuje peritoneální dialýza, může teoretickou šanci převést v realitu.

LITERATURA

- Matějovič, M. Akutní selhání ledvin. In: Tesař V, Viklický O (eds.). Klinická nefrologie. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2015; s. 335–355.
- Spurney RF, Fulkerson WJ, Swab SJ. Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. Crit Care Med 1991;19:8–11.
- Myers BD, Moran SM. Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 1986;314:97–105.
- Hoste EA, Clemont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care 2006;10:R73.

Lékové interakce u pacientů s onemocněním ledvin

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.¹; Mgr. Eliška Dvořáčková²

¹ Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

² Nemocniční lékárna FN v Motole, Praha

SOUHRN

Přehledový článek o lékových interakcích je určen ambulantním specialistům a praktickým lékařům, kteří se ve své klinické praxi setkávají s pacienty s onemocněním ledvin. Článek se věnuje lékovým interakcím, na jejichž průběh a klinický výsledek mají vliv snížené renální funkce. Jedná se např. o interakce léčiv s duální (jaterní i renální) eliminací s inhibitory jaterních enzymů. Výsledek interakce bude u pacientů se sníženou renální eliminací výraznější, protože renální cesta nemůže kompenzovat zablokovanou jaterní eliminaci. Dále jsou popsány interakce s inhibitory jaterního metabolismu, které se vylučují renálně, především s flukonazolem. Vzhledem k vyšším plazmatickým koncentracím a pomalejší eliminaci flukonazolu se budou interakce s tímto azolovým antimykotikem u pacientů s renální insuficiencí projevovat silněji a bude déle trvat, než odeznějí. Třetí skupinou popsaných interakcí jsou interakce léčiv předepisovaných nefrologem, např. vazačů fosfátů, kalcineurinových inhibitorů, inhibitorů mTOR a azathioprinu.

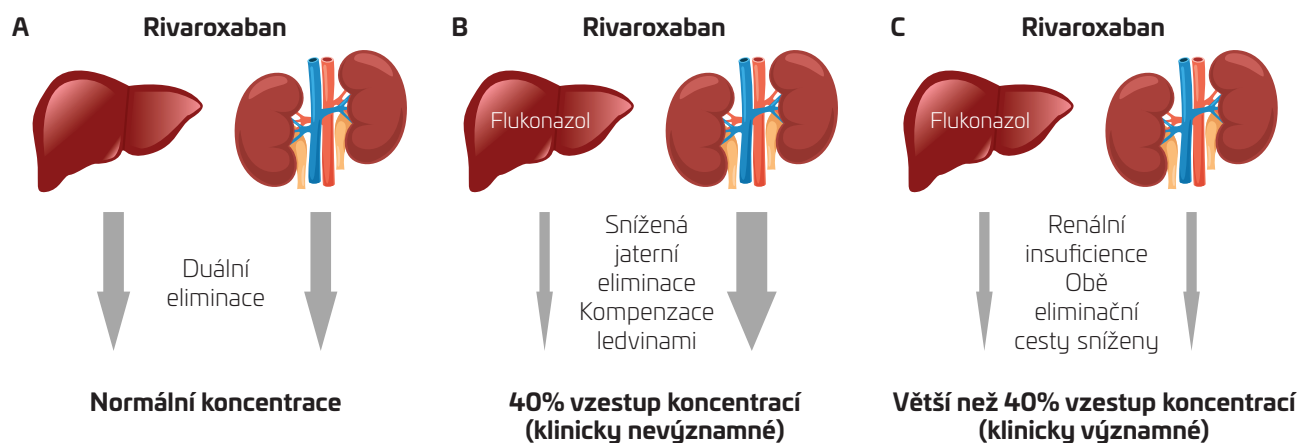
KLÍČOVÁ SLOVA: azathioprin – flukonazol – kalcineurinové inhibitory – lékové interakce – NOAC – renální insuficience – sevelamer – vazače fosfátů

Přehledový článek o interakcích je určen ambulantním specialistům a praktickým lékařům, kteří se ve své klinické praxi setkávají s pacienty s onemocněním ledvin. Zmíněny jsou nejčastější interakce specifické pro tuto skupinu pacientů, se kterými se lékaři mohou setkat v ambulantní sféře. Nejsou uváděny inkompatibility infuzních roztoků (farmaceutické inkompatibility) a interakce s léčivy podávanými převážně v nemocničním prostředí. Cílem přehledu je ilustrovat možné přístupy k řešení lékových interakcí u této specifické skupiny pacientů. V konkrétních případech lze podle potřeby kontaktovat klinického farmaceuta nebo farmakologa. V klinické praxi se vyskytují kromě chemiko-fyzikálních inkompatibilit dvou typů lékových interakcí – farmakodynamické a farmakokinetické. Farmakodynamické interakce vycházejí ze synergického nebo antagonistického mechanismu účinku jednotlivých léčiv. Jsou predikovatelné na základě znalosti mechanismu účinku léčiv a v tomto textu se jim nevěnujeme. Farmakokinetické interakce, kterým se zde budeme věnovat podrobněji, spočívají v tom, že jedno léčivo ovlivňuje pohyb druhého léčiva v těle. Ve většině případů se týkají metabolizace léčiv jaterními enzymy. Na první pohled se tedy může zdát, že v tomto ohledu

nebude u pacientů s renální insuficiencí velký rozdíl oproti pacientům s normálními renálními funkcemi. Některé interakce se však mohou právě u těchto pacientů projevit daleko výrazněji. Jsou to především interakce léčiv s duální eliminací (eliminací játry i ledvinami) a interakce s inhibitory/induktory jaterního metabolismu, které jsou vylučovány renálně, a mají tak u pacientů s renální insuficiencí delší poločas. Dále uvedeme přehled interakcí s léčivy často předepisovanými pacientům s onemocněním ledvin, jako jsou např. vazače fosfátů, kalcineurinové inhibitory, inhibitory mTOR a azathioprin.

Nová perorální antikoagulancia – příklad interakcí léčiv s duální eliminací

Pokud je léčivo eliminováno jak renálně, tak hepatálně, dochází při zablokování jedné eliminační cesty ke kompenzačnímu zvýšení eliminace cestou druhou. Například při zablokování jaterní eliminace rivaroxabanu (Xarelto®) enzymovým inhibitorem, jako je flukonazol (Mycamax®), dochází ke zvýšení renální eliminace a výsledný vzestup plazmatických koncentrací bude pouze malý (v tomto případě o 40 %). Proto souhrn údajů o přípravku (SPC) uvádí



OBR. 1 Eliminace rivaroxabanu: A) při zachované renální i hepatální eliminaci, B) při interakci s flukonazolem (středně silný inhibitor CYP 3A4) při zachovaných renálních funkcích – renální eliminace kompenzuje sníženou jaterní eliminaci, C) při interakci s flukonazolem (středně silný inhibitor CYP 3A4) při renální insuficienci.

interakci rivaroxabanu s flukonazolem (400 mg/den) nebo klaritromycinem (500 mg 2× denně) jako klinicky nevýznamnou.¹ Evropská léková agentura (EMA) však v roce 2018 doporučila změnu této formulace s uvedením, že tyto interakce mohou nabývat na významu u vysoce rizikových pacientů.² Takovými pacienty jsou právě pacienti s renální insuficiencí. Studie, které ukazují, že při současném podávání flukonazolu/klaritromycinu a rivaroxabanu stoupají koncentrace pouze přibližně o polovinu, byly totiž provedeny u dobrovolníků s normálními funkcemi ledvin.³ Pokud má však pacient renální insuficienci, nemůže se v případě zablokování jaterní eliminace kompenzatorně zvýšit eliminace renální, a interakce tak nabývá na významu (viz obr. 1). K tomu může v případě flukonazolu přispět ještě prodloužený poločas tohoto azolového antimykotika při renální insuficienci, který vede ke zvýšení jeho plasmatických koncentrací, takže flukonazol nakonec způsobí daleko silnější inhibici než u pacientů s normálními funkcemi ledvin (viz níže). **Tabulka 1** uvádí seznam silných inhibitorů CYP3A4. Léčiv, kterých se tato problematika může týkat, jsou především nová perorální antikoagulantia (rivaroxaban, apixaban [Eliquis®], edoxaban [Lixiana®], dabigatran [Pradaxa®]), která mají nízký terapeutický index (tzn. je malý rozdíl mezi terapeutickou a toxickou dávkou). U bezpečnějších léků s duální eliminací (fosinopril, rosuvastatin,...) probíhají podobné farmakokinetické změny, nicméně s malým klinickým významem.

Záměrně se zde nezabýváme interakcemi s induktory metabolismu léčiv. Lze předpokládat, že tyto lékové interakce budou probíhat u pacientů s renální insuficiencí v zásadě podobně jako u celkové populace, případně bude indukce metabolismu vyrovnávat sníženou renální eliminaci.

Flukonazol – příklad inhibitoru CYP 3A4, který je eliminován renálně

Interakce mezi azolovými antimykotiky a imunosupresivy jsou v literatuře obsáhle popisovány.⁴ Flukonazol má v rámci skupiny azolových antimykotik nejmenší interakční potenciál (je slabším inhibitorem CYP 3A4 než itrakonazol a vorikonazol a neinhibuje P-glykoprotein).^{4,5} Problém nastává opět při renální insuficienci. Flukonazol má při normálních renálních funkcích poločas 30 hodin a je z 80 % eliminován renálně v nezměněné podobě, což je mezi azolovými antimykotiky ojedinělá vlastnost.¹ V případě renální insuficience se poločas výrazně prodlužuje: při poklesu clearance kreatininu (Cl_{cr}) na hodnoty kolem 40 ml/min na cca 80 hodin a při snížení Cl_{cr} na 15 ml/min až na 100 hodin.⁶ Pokud tedy při léčbě flukonazolem neupravíme dávky, koncentrace léčiva při pravidelném podávání postupně stoupají a až 16. den mohou dosáhnout ustáleného stavu. Důležité je si uvědomit, že stejně dlouho trvá, než se flukonazol vyloučí z těla po ukončení terapie. Výsledkem je silná inhibice CYP 3A4, která navíc trvá déle,

TABULKA 1 Běžně používané silné inhibitory metabolismu léčiv

Silné inhibitory CYP 3A4

Diltiazem, verapamil, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir a další antiretrovirotika, antivirotika v léčbě hepatitidy C (vždy vhodná konzultace s hepatologem/klinickým farmakologem nebo farmaceutem), klaritromycin, telitromycin, (erytromycin, pokud je podáván vnitřně), amiodaron

Potraviný: grapefruitová šťáva (*Citrus paradisi*), pomelo (*Citrus maxima*)

Flukonazol – ač není považován za silný inhibitor CYP 3A4, koncentrace při renální insuficienci stoupá, a inhibice tak nabývá na významu

než bychom očekávali (může to být i týdny po přerušení terapie).

Při terapii flukonazolem výrazně stoupají např. koncentrace cyklosporinu (Sandimmun®, Equoral®). Při podávání 200 mg flukonazolu denně je popsána téměř dvojnásobná expozice cyklosporinu.¹⁷ V případě dávkování flukonazolu 400 mg/den je třeba preemptivně snížit dávky tohoto imunosupresiva minimálně o 50 % a dále monitorovat koncentrace, protože snížení nemusí být dostatečné a koncentrace mohou postupně stoupat se stoupajícími koncentracemi flukonazolu. Po vysazení flukonazolu dochází u pacientů s renální insuficiencí k pomalému poklesu jeho koncentrací a interakce s cyklosporinem slábne a pozvolna odeznívá několik týdnů. V tomto období naopak hrozí, že pacient bude cyklosporinem poddávkován, a je třeba postupně navyšovat dávky na původní hodnoty. Tuto interakci je třeba mít na paměti při používání jakýchkoliv substrátů CYP 3A4 spolu s flukonazolem. U takrolimu (Prograf®, Advagraf®, Envarsus® atd.) lze očekávat ještě výraznější změny hodnot než u cyklosporinu.⁸ Dále při terapii flukonazolem stoupají koncentrace fentanylu (Durogesic®) a buprenofrinu (Transtec®). Riziko nastává především u pacientů, kteří užívají dlouhodobě vytirované dávky opioidů, jsou na terapii dobře adaptováni a mohou vykonávat složité činnosti vyžadující soustředění (obsluhovat stroje, řídit motorová vozidla atd.). Po zahájení léčby flukonazolem koncentrace opioidu stoupnou a mohou se projevit sedativní nežádoucí účinky.⁹ Tyto interakce se v různé míře projevují i u inhibitorů mTOR (sirolimus [Rapamune®] a everolimus [Afinitor®]), které jsou vzácně využívány v transplantologii, případně v onkologii.¹⁰ Všechna uvedená léčiva interagují i s ostatními léčivy uvedeným v **tabulce 1**, zde však je možno aplikovat zkušenosti z celkové populace.

Interakce se specifickou nefrologickou terapií

Samostatnou kapitolou jsou interakce s vazači fosfátů. U všech těchto léčiv je třeba mít na paměti, že aby byla schopna vyvázat negativně nabit^é fosfátové anionty z potravy, musejí nést kladný náboj, a mohou tedy kromě fosfátů vázat i další anionty včetně molekul léčiv. Je v obecném povědomí, že doxycyklin, případně fluorochinolony nemají být podávány společně se substitucí vápníku. To samé však platí i pro léčbu sevelamerem (Renvela®, Renagel®) či vazači fosfátu na bázi vápenatých, železitých (Velphoro®) či lanthanitých (Fosrenol®) iontů. Například koncentrace ciprofloxacinu při terapii sevelamerem klesají zhruba o polovinu.¹¹ Přes tento velký interakční potenciál jsou další interakce s vazači fosfátů relativně málo popsány. Kazuisticky bylo popsáno významné snížení koncentrací cyklosporinu¹² a takrolimu¹³ při současné terapii sevelamerem. V takovém případě je třeba vždy kontrolovat plazmatické koncentrace imunosupresiv, aby nedošlo k poddávkování. Rovněž však může nastat nebezpečná situace při vysazování vazačů fosfátů, kdy bez úpravy dávkování může dojít k výraznému vzestupu koncentrací těchto léčiv. Dalším

potenciálně ovlivněným léčivem je furosemid. Vzhledem k nízkému pKa (záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny/zásady při teplotě 25 °C) furosemidu se jedná o kyselinu, která v gastrointestinálním traktu disociuje za vzniku aniontu, který může být vázán sevelamerem. Byla popsána kazuistika, kdy pacientka při zahájení terapie sevelamerem přišla o reziduální diurézu, která byla udržována furosemidem, a po přerušení léčby sevelamerem ji opět obnovila (potvrzeno opakovaným nasazením a vysazením sevelameru). Terapie byla následně nastavena tak, že pacientka užíla celou dávku furosemidu ráno a sevelamer pouze v poledne a večer.¹⁴ To rovněž naznačuje, jak zvládnout interakci na úrovni vstřebávání: léčiva, která se mohou vzájemně vysrážet, je třeba podávat s odstupem alespoň dvou hodin od sebe. Naopak máme poměrně dobré důkazy o tom, že sevelamer neovlivňuje vstřebávání enalaprilu, metoprololu,¹⁵ digoxinu a warfarinu.¹⁶

Další skupinou léčiv, která jsou často používána při terapii nefrologických onemocnění nebo u pacientů po transplantaci ledvin, jsou imunosupresiva. Jedná se především o již zmiňované kalcineurinové inhibitory, tedy cyklosporin a takrolimus, a dále o azathioprin (Imuran®). Takrolimus je třeba vždy vnímat jako velice rizikové léčivo z hlediska lékových interakcí. Eliminace takrolimu je zcela závislá na metabolizaci cestou CYP 3A4/5 a v případě inhibice léčivy uvedenými v **tabulce 1** dochází k výraznému zvýšení koncentrací.¹⁷ Velice riziková je např. současná komedikace inhibitory kalcineurinu s klaritromycinem (Klacid®). Této lékové interakce se snažíme vyvarovat a nahradit klaritromycin jiným makrolidem (azitromycinem [Sumamed®, Azitrox®]) nebo spiramycinem (Rovamycine®). Kromě dalších lékových interakcí s inhibitory jaterního metabolismu uvedenými v **tabulce 1** bylo v případě takrolimu rovněž popsáno zvýšení koncentrace z 9 µg/l na 17,9 µg/l při současné terapii metronidazolem (Entizol®) podávané pro klostridiovou kolitidu.¹⁸

V některých případech jsou tyto lékové interakce využívány záměrně. Diltiazem je např. podáván za účelem zvýšení koncentrací kalcineurinových inhibitorů u pacientů, u kterých je po transplantaci ledvin obtížné při podávání obvyklých dávek dosáhnout dostatečně vysokých terapeutických koncentrací takrolimu. Původně se cílené zpomalení eliminace kalcineurinových inhibitorů diltiazemem či ketokonazolem stalo součástí odborných doporučení s cílem snížit dávky léčiv, a tím náklady na léčbu. Při podávání dávky 100 mg ketokonazolu je možné snížit dávky cyklosporinu a takrolimu o více než 50 %.¹⁰ Je třeba mít na paměti, že vysazení diltiazemu (Diacordin®), který může působit v terapii jako zbytné léčivo nahraditelné např. betablokátozem, by v tomto případě bylo chybou. Zároveň je však potřeba si uvědomit, že diltiazem snižuje nejen eliminaci kalcineurinových inhibitorů, ale i dalších léčiv (statiny, fentanyl, nová perorální antikoagulační atd.) a že podle toho je třeba upravit jejich dávky.

VzĚcnĚ se mŮžeme u pacientŮ po transplantaci ledvin sekat s kombinacĚ sirolimu a cyklosporinu. Podle SPC je sirolimus dohromady s cyklosporinem indikovĚn po dobu prvnĚch 2–3 mĚsĚcŮ k prevenci rejekce transplantovanĚ ledviny.¹ Pokud je cyklosporin podávĚn ve stejnou dobu jako sirolimus, zvŮyší se biologickĚ dostupnost sirolimu a celkovĚ expozice stoupne pŮbĚhnĚ o 30 %. Tato interakce zcela vymizĚ, pokud je sirolimus podávĚn ětyři hodiny po rannĚ dávce cyklosporinu.¹⁹

DĚle je v pŮpĚdĚ terapie 6-merkaptopurinem (6-MP [Puri-nethol®]) a jeho prolĚčivem azathioprinem tŮeba se vyvarovat terapie inhibitory xantinoxidĚzy (allopurinol [Milurit®, Purinol®], febuxostat [Adenuric®]). Inhibitory xantinoxidĚzy vŮznamnĚ snižujĚ clearance 6-MP, kterĚ nĚslednĚ zpŮsobĚ dŮeňovĚ ůtlum. Azathioprin patŮrĚ mezi lĚčiva, kterĚ jsou pouŮzĚvĚna v terapii autoimunitnĚch glomerulonefritid, a pacient mŮže s pŮedpisem na tento lĚk odejĚt mj. z nefrologickĚ ambulance, proto je tŮeba dbĚt na sprĚvnĚ odbĚr lĚkovĚ anamnĚzy, aby nedošlo k pŮedepsĚnĚ allopurinolu pacientovi, u nĚhož byla lĚčba azathioprinem nedĚvno zahĚjena jinĚm specialistou. PŮrĚpadnĚ snižovĚnĚ dĚvek azathioprinu na ětvrtinu podle doporuĚenĚ v SPC sejevĚ jako rizikovĚ a mĚlo by se provĚst s vĚdomĚm odbornĚka indikujĚcĚho azathioprin a vŮdys za pećlivĚ kontroly krevnĚho obrazu. NĚkteŮrĚ autoŮrĚ doporućujĚ tento

postup u pacientŮ, kterĚ azathioprin metabolizujĚ predominantnĚ na hepatotoxickĚ 6-methylmerkaptopurin, a pŮitom u nich nachĚzĚme nĚzkĚ koncentrace ůćinnĚch 6-thioguaninovĚch metabolitŮ. KrevnĚ obraz by se mĚl v tomto pŮrĚpadĚ kontrolovat minimĚlnĚ tŮdnĚ po prvnĚ ětyři tŮdny a nĚslednĚ jednou za tŮrĚ mĚsĚce. Je rovnĚž doporućeno kontrolovat koncentrace metabolitŮ azathioprinu v krvi,^{20,21} v ĚeskĚ republice vŮak metoda ke stanovenĚ koncentrace tohoto lĚčiva ani jeho metabolitŮ nenĚ bĚžnĚ dostupnĚ, a nelze tak ovĚŮit, zda je snižĚnĚ dĚvek dostatećnĚ, nebo naopak nenĚ pŮrĚliŮ velkĚ.

ZĚvĚrem lze řĚci, že nejvĚce rizikovĚm krokem z hlediska lĚkovĚch interakcĚ je pŮĚdávĚnĚ novĚch lĚčiv do chronickĚ medikace pacienta, pŮrĚpadnĚ vysazovĚnĚ lĚčiv s interakćnĚm potenciĚlem. U pacientŮ s renĚlnĚ insuficiencĚ k tomu jeŮtĚ pŮstupuje zmĚnĚnĚ farmakokinetika lĚčiv vylućovanĚch ledvinami, kterĚ mŮže ovlivnit vŮsledek interakce. DĚle se u pacientŮ v pĚći nefrologa setkĚvĚme s lĚčivy indikovĚnĚmi z dŮvodu onemocnĚnĚ ledvin (vazaće fosfĚtŮ, imunosupresiva), kterĚ majĚ v nĚkterĚch pŮrĚpadech nezanedbatelnĚ interakćnĚ potenciĚl. U komplikovanĚch pŮrĚpadŮ pacientŮ s polypragmaziĚ a sniženou kapacitou eliminaćnĚch orgĚnŮ je moŮžno kontaktovat klinickĚho farmakologa ći klinickĚho farmaceuta.

LITERATURA

1. PlatnĚ SPC ůvĚdĚnĚch pŮpravkŮ.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xarelto: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s): EMA/497511/2018.
3. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455–466.
4. Lempers VJC, Martial LC, Schreuder MF, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:38–44.
5. KrausovĚ L, Grim J, PĚvek P. AzolovĚ antimykotika: mechanismy lĚkovĚch interakcĚ. *Klin Farmakol Farm* 2009;23:86–89.
6. Berl T, Wilner KD, Gardner M, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:242–247.
7. IBM Corporation. Micromedex ® – platnĚ znĚnĚ databĚze.
8. Manez R, Martin M, Raman D, et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation* 1994;57:1521–1523.
9. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, et al. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:25–30.
10. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–155.
11. Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1253–1259.
12. Wauters JP, Uehlinger D, Marti HP. Drug interaction between sevelamer and cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:660–661.
13. Merkle M, Wornle M, Rupprecht HD. The effect of sevelamer on tacrolimus target levels. *Transplantation* 2005;80:707.
14. Fleuren HW, Kho Y, Schuurmans MM, Vollaard EJ. Drug interaction between sevelamer and furosemide. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2288–2289.
15. Burke SK, Amin NS, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:199–205.
16. Burke S, Amin N, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a nonabsorbed phosphate-binding polymer, does not interfere with digoxin or warfarin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2001;41:193–198.
17. Jones TE, Morris RG. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:381–388.
18. Herzig K, Johnson DW. Marked elevation of blood cyclosporin and tacrolimus levels due to concurrent metronidazole therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:521–523.
19. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, et al. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:48–53.
20. Geary RB, Day AS, Barclay ML, et al. Azathioprine and allopurinol: A two-edged interaction. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:653–655.
21. Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother* 1996;30:951–954.

Medicína po promoci

**PRÁVĚ
VYCHÁZÍ
NOVÉ
ČÍSLO**



VÍCE INFORMACÍ
NAJDETE NA

**WWW.TRIBUNE.CZ/
PREDPLATNE**

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných
medicínských časopisů / distribuován všem
členům Společnosti všeobecného lékařství
ČLS JEP / originální práce českých autorů
/ v každém čísle je vědomostní test
odměňovaný dvěma kredity České
lékařské komory

Představujeme první a jediné i.v. kalcimimetikum¹

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

BEZ NAVÝŠENÍ
POČTU TABLET

100% COMPLIANCE

BEZPEČNOSTNÍ
PROFIL PODOBNÝ
CINAKALCETU²

SHPT: sekundární hyperparathyreóza

Parsabiv indikace: Léčba sekundární 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, seznamte 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