

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XVIII | březen 2020

ŘÍDÍ REDAKČNÍ RADA:

PŘEDSEDKYNĚ

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

ČLENOVÉ

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

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

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

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

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

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA
I. interní klinika LF UK Praha a FN Plzeň

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

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

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

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

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

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

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Ekulizumab v léčbě hemolyticko-uremického syndromu – komu, kdy a na jak dlouho
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

NÁZOR HOSTA

- 8** Karcinom ledviny a jeho léčba
Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 11** NELL-1 – nový antigen u membranózní nefropatie
MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
- 14** Kalcifikace koronárních tepen v predialýze – ovlivnění reziduální funkce ledvin a celkové mortality pacientů
MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Magdaléna Dušejovská, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA
- 17** Subklinická nefroskleróza žijícího dárce ovlivňuje výsledek transplantace ledviny
Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
- 19** Cílené genové testování za použití sekvenování nové generace upřesňuje diagnózu a léčbu u pacientů s onemocněním ledvin
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 21** Plazmaferéza a glukokortikoidy u těžké ANCA asociované vaskulitidy
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.
- 24** Izolovaná diastolická hypertenze nezvyšuje kardiovaskulární riziko ani riziko chronického onemocnění ledvin
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 26** Nový drahokam v predikci a léčbě akutního poškození ledvin?
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
- 28** Biomarkery renálního poškození a reparace jako prediktory kontrastní látkou indukovaného akutního poškození ledvin (AKI): subanalýza studie PRESERVE
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

KAZUISTIKY

- 31** Akutní renální selhání na podkladě „warfarinové“ nefropatie
MUDr. Vojtěch Krátký; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 34** Vakcinace u pacientů s onemocněním ledvin a po transplantaci
MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

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

CKF Česká nadace pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

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

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

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

Copyright © 2020 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.

Ekulizumab v léčbě hemolyticko-uremického syndromu – komu, kdy a na jak dlouho

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno trombotickou mikroangiopatií (TMA) vyvolanou aktivací alternativní cesty komplementu. Sekundární formy HUS bývají naproti tomu spojeny s primárním poškozením endotelu, které sekundárně způsobuje aktivaci komplementu. Obě formy HUS mohou vést k ischemii řady orgánů s jejich následnou dysfunkcí. Dlouhou dobu se v léčbě aHUS, ale i sekundárních forem HUS používalo podávání mražené plazmy či výměnné plazmaferézy, jejichž cílem bylo zastavit aktivaci komplementu. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstávala závislých na dialyzačním léčení či měla jiné chronické orgánové poškození. Ekulizumab je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu. Studie uskutečněné u nemocných s aHUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku ekulizumabu s vymizením projevů TMA a zlepšením renálních funkcí. Kazuistická sdělení popisují jeho pozitivní efekt i u některých forem sekundárních HUS. Otázkou však zůstává, jak poznat nemocné, kteří z léčby mají užitek, jak dlouho léčit a případně kdy a za jakých okolností lze léčbu ukončit. V následujícím článku se pokusíme na některé z těchto otázek odpovědět.

KLÍČOVÁ SLOVA: atypický hemolyticko-uremický syndrom – ekulizumab – hemolýza – sekundární trombotické mikroangiopatie

Úvod

Trombotické mikroangiopatie (TMA) se typicky manifestují mechanickou hemolytickou anémií (negativní Coombsův test) s přítomností retikulocytózy a schistocytů v krevním nátěru a trombocytopenií. Zahrnují tři základní skupiny chorob: trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP), TMA asociované s HELLP syndromem (hemolýza, zvýšení hodnot jaterních testů a trombocytopenie) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS).¹

Ten se dále dělí podle etiologie na HUS asociovaný s infekcí (STEC-HUS způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin, neuraminidázový HUS při pneumoniích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu či při infekcích jako virus lidské imunodeficiency [HIV] a influenza), sekundární HUS doprovázející řadu patologických stavů (jako jsou nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeně)

či HUS spojený s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia) a vzácné formy HUS. Mezi ně patří HUS způsobený deficitem kobalaminu, HUS při mutacích v genu pro DGKE (diacylglycerol kináza ϵ) či aHUS. Ten zahrnuje dva typy onemocnění: geneticky vázané nebo získané. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy.

Genetický původ onemocnění jsme schopni prokázat u zhruba 60 % případů.^{2,3} Mezi regulátory komplementu, které bývají nejčastěji postiženy, patří komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový kofaktorový protein (MCP) a trombomodulin (THBD). Z aktivátorů komplementu pak mutace nejčastěji postihují komplementární faktor B (CFB) a C3 složku komplementu (C3). Získané formy aHUS jsou charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům (nejčastěji proti CFH), což ve svém důsled-

ku opět vede k jejich porušené funkci.¹ Pro všechny formy aHUS je charakteristická primární porucha komplementu se sekundárním poškozením endotelu. Naopak u sekundárních forem HUS dochází primárně k endoteliálnímu poškození (toxiny, léky, infekčními agens, sekundárně při aktivované koagulaci) a aktivace komplementu je zde až sekundární.

Klinická manifestace aHUS nejčastěji zahrnuje renální dysfunkci (až renální selhání), postižení centrálního nervového systému, srdce či gastrointestinálního traktu. Jeho postižení se může projevat jako pankreatitida, nemocní často mají i průjmy. To nezřídka vede v prvním kroku k diagnóze STEC-HUS, pro který je právě anamnéza těžkých, někdy i krvavých průjmů „typická“. Během první ataky onemocnění aHUS dosahuje riziko rozvoje terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD) či úmrtí 33–40 %. V průběhu prvního roku od vypuknutí choroby pak je riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí ještě vyšší a pohybuje se kolem 65 %.^{4,5} Tuto nelichotivou prognózu často neovlivní ani léčba výměnnými plazmaferézami (PF) či infuzemi mražené plazmy. Selhání ledvinných štěpů u nemocných po transplantaci ledviny, kde příčinou ESRD byl aHUS, je velmi časté a pohybuje se mezi 40–90 % (v závislosti na typu mutace; éra před ekulizumabem).⁶ Léčebnou alternativou u jedinců s ESRD je kombinovaná transplantace ledviny a jater, jelikož játra jsou místem, kde se z více než 90 % syntetizují komplementární faktory (i ty mutované). Zásadní předěl v léčbě aHUS znamenala pro nemocné monoklonální protilátka namířená proti C5 složce komplementu – ekulizumab –, která zabráňuje vzniku C5a a C5b-9 složek komplementu. Malé i větší, většinou nerandomizované, retrospektivní i prospektivní studie ukázaly pozitivní efekt léčby ekulizumabem na zastavení aktivace komplementu a na stabilizaci či zlepšení renální funkce u nemocných s aHUS (jak dětí, tak dospělých).^{7,8}

Iniciální studie s ekulizumabem

K potvrzení efektu ekulizumabu u nemocných s aHUS byly koncipovány dvě větší prospektivní studie, které sledovaly efekt ekulizumabu u nemocných s progresivním průběhem onemocnění (studie 1) a u nemocných s dlouhodobou aktivitou choroby a s renálním poškozením a dependencí na PF či na infuzích plazmy (studie 2).⁸ Do obou studií bylo možné zařadit nemocné s aHUS starší 12 let a s hmotností více než 40 kg. V obou studiích byli nemocní léčeni ekulizumabem 26 týdnů s následnou možností pokračovat v léčbě.

Ve studii 1 bylo podávání ekulizumabu spojeno se signifikantním absolutním zvýšením počtu trombocytů v průměru o 73×10^9 v l v 26. týdnu (95% interval spolehlivosti [CI] $40\text{--}105 \times 10^9$ v l; $p < 0,001$) a o 91×10^9 v l v 64. týdnu (95% CI $67\text{--}116 \times 10^9$ v l; $p < 0,001$). Nejvýznamnější vzestup počtu trombocytů byl zaznamenán okolo sedmého dne od zahájení léčby. K normalizaci laboratorních para-

metrů hemolýzy došlo u 88 % nemocných a u stejného počtu nemocných nenastal během léčby relaps TMA. Během léčby docházelo ke kontinuálnímu zlepšování renální funkce a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup glomerulární filtrace (GF) o $32 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($14\text{--}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p = 0,001$), stejný trend byl zaznamenán i v týdnu 64. Současně se zlepšováním GF docházelo také ke snižování proteinurie. U čtyř pětina dialyzovaných nemocných se obnovila renální funkce a mohlo u nich být ukončeno dialyzační léčení. Čím časněji bylo zahájeno podávání ekulizumabu, tím větší byla šance na zlepšení GF.

Ve studii 2 bylo primárního cíle dosaženo u 80 % nemocných v 26. týdnu léčby a u 85 % v 64. týdnu léčby. U všech nemocných ve studii bylo možné ukončit léčbu PF či podávání infuzí plazmy a nikdo nemusel nově zahájit dialyzační léčbu. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 90 % nemocných. I v této studii docházelo během léčby ke kontinuálnímu zlepšování renální funkce (o 6–9 ml/min). Parametry kvality života se v obou studiích zlepšily, dle očekávání nastalo zlepšení zejména u nemocných ve studii 1 (o 0,32 na stupnici od 0 do 1, zlepšení celkem u 87 %; i ve studii 2 byla překročena klinicky pozorovatelná hranice pro zlepšení, celkem zlepšeno 73 % nemocných). Dvouleté sledování léčených pacientů vyústilo v extenzi těchto dvou studií a potvrdilo přetrvávající efekt léčby ekulizumabem a jeho bezpečnost a velmi dobrou toleranci.⁹

Doporučení pro podávání ekulizumabu u nemocných s aHUS

Ekulizumab (Soliris®) se u dospělých jedinců s aHUS podává ve standardní dávce 900 mg/týden v prvních čtyřech týdnech léčby, pátý týden se aplikuje dávka 1 200 mg a od šestého týdne nemocní dostávají dávku 1 200 mg 1× za 14 dní. Lék se podává formou krátké infuze po dobu 25–45 minut. U nemocných, kde není možné ihned ukončit léčbu PF či infuzemi plazmy, je nutné podat substituční dávku přípravku Soliris® 300 mg na každou infuzi plazmy 60 minut před aplikací infuze plazmy či 600 mg přípravku Soliris® během jedné hodiny od ukončení PF. Jakékoliv porušení dávkovacího intervalu a zejména jeho prodloužení může vést k rychlé reaktivaci TMA. Léčba je většinou dobře tolerována, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze (ale byly popsány i hypotenze), leukopenie, trombocytopenie, zvýšení hodnot jaterních testů, křeče a bolesti břicha či průjmy. Většina nežádoucích účinků bývá přechodných a mírných a nejčastěji se objevuje za 10–29 dnů po zahájení léčby.¹⁰ U dětí s aHUS je léčba ekulizumabem považována za terapii první volby z důvodu možných nežádoucích příhod spojených s prováděním PF. U dospělých nemocných by léčba měla být zahájena do 5–7 dní od prvních příznaků TMA za předpokladu, že nemocný neodpoví na standardní léčbu PF a že jsou vyloučeny jiné příčiny TMA. Zahájení terapie ekulizumabem do sedmi

dnů od stanovení diagnózy je spojeno s výrazně lepším renálním přežíváním než u pacientů, kde byla léčba zahájena později.¹¹

Vzhledem k tomu, že ekulizumab blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu, která hraje důležitou roli v ochraně organismu před některými infekcemi, je nutné, aby nemocní před zahájením léčby absolvovali vakcinaci proti meningokokové meningitidě (minimálně 14 dnů před aplikací první dávky ekulizumabu). K očkování se používá konjugovaná tetra vakcína (MCV4) proti čtyřem sérotypům – A, C, W-135, Y (Nimenrix®, Menveo®) – a současně rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti sérotypu B – vakcína MenB B (Bexsero®, Trumenba®). Doporučuje se podávat kombinaci obou vakcín v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze vakcíny aplikovat současně, avšak do odlišných míst na těle. K udržení dlouhodobé imunity je doporučeno u obou vakcín přeočkování; u MCV4 v pětiletých intervalech, u MenB není interval přeočkování dospělých pacientů zatím jasný. U dětí ve věku do 18 let je navíc povinné očkování proti *Haemophilus influenzae* (Hib) a proti pneumokokům. Toto očkování by mělo být zvaženo také u jedinců po transplantaci solidních orgánů, kteří užívají imunosupresi. Pokud musí být léčba ekulizumabem zahájena ihned a nelze čekat 14 dnů na vytvoření protilátek, vakcinace proběhne a spolu s ní se nemocní zajistí profylaktickou antibiotickou léčbou (cílenou na meningokoka), která trvá celkem 14 dnů od zahájení vakcinace.

Délka podávání ekulizumabu a možnosti ukončení léčby u nemocných s aHUS

Délka podávání ekulizumabu je v současné době předmětem diskusí. Je-li aHUS způsoben přítomností protilátek proti CFH, je možné po normalizaci hematologických parametrů a snížení hodnoty anti-CFH protilátek pod 1 000 AU/ml pomocí imunosupresivní léčby (cyklofosamid, rituximab či mykofenolát mofetil) ukončit léčbu ekulizumabem.¹ Titr anti-CFH protilátek je následně nutné pečlivě monitorovat a dle jejich hodnot řídit pokračování imunosupresivní léčby či případné znovuzahájení léčby ekulizumabem při projevech relapsu TMA.

V případě geneticky podmíněných forem aHUS lze zvážit ukončení léčby u nemocných, kde nebyla nalezena žádná mutace, anebo tam, kde byla prokázána mutace v méně rizikových genech (postihujících např. CFI či trombomodulin). Naopak jako nejrizikovější se jeví vysazování ekulizumabu u nemocných s kauzální mutací v CFH, CFB či C3. U nemocných s mutací v MCP bývají sice relapsy vcelku časté (18–52 %), ale jejich dlouhodobá prognóza a odpověď na znovuzahájení léčby bývá velmi dobrá. Tato pozorování do značné míry podporuje publikace popisující skupinu nemocných, kde léčba byla po určité době ukončena z různých důvodů.¹² Sedm z deseti nemocných bylo během sledování bez známek relapsu TMA. Všichni tři pacienti, u nichž došlo k relapsu, měli prokázanou mutaci v CFH a relaps se objevil

během 1–1,5 měsíce po ukončení léčby. Data z francouzského registru aHUS zahrnula celkem 109 nemocných léčených v letech 2010–2014, kde léčbu z různých důvodů ukončilo 38 nemocných, ostatní v léčbě pokračovali; u 50 % (4/8) nemocných s mutací v MCP a u 72 % (8/11) nemocných s mutací v CFH nastal relaps po ukončení léčby.¹³ V jiné publikaci autoři vyhodnocují data z nepublikovaných i publikovaných studií a kazuistik nemocných po ukončení terapie ekulizumabem a sledující jejich osud.¹⁴ U 20/58 nemocných (34 %) z nepublikovaných případů a 12/61 (20 %; z celkem 130 pacientů) publikovaných případů došlo po ukončení léčby k relapsu onemocnění. Medián do relapsu byl 13 týdnů, ale rozptýl byl velký (4–127 týdnů).

Souhrnně lze říci, že riziko relapsu aHUS po vysazení terapie ekulizumabem se pohybuje kolem 27–30 %.^{10,15} Kromě typu mutace představuje vyšší riziko relapsu onemocnění dětský věk a těhotenství u žen, vyšším rizikem relapsu jsou rovněž ohroženi pacienti po transplantaci ledviny a nemocní s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 20 ml/min/1,73 m². Řada autorů se shoduje na tom, že léčba pacientů s aHUS by neměla být ukončována dříve než po šesti měsících od jejího zahájení. Za jednoznačně vhodný postup osobně považují i znalost výsledku genetického vyšetření před případným ukončením léčby.

Pokud již k vysazení terapie přistoupíme, pak je nutné nemocného velmi pečlivě monitorovat. Mezi základní parametry, které sledujeme, patří:

- koncentrace kreatininu v séru; vzestup o více než 15 % oproti nejlepší hodnotě během remise může signalizovat relaps;
- proteinurie; vzestup o více než 25 % oproti nejlepší hodnotě během remise může signalizovat relaps;
- krevní tlak;
- trombocyty; pokles na hodnotu nižší než 150×10^9 může signalizovat relaps;
- známky hemolytické anémie (mechanické); hemoglobin, laktátdehydrogenáza, haptoglobin, schistocyty.

Ekulizumab v léčbě sekundárních forem HUS (sHUS)

U sHUS je někdy velmi obtížné rozhodnout, zda TMA je podmíněna „pouze“ endoteliálním poškozením způsobeným primárním onemocněním, či zda primární choroba funguje jako spouštěč („trigger“) pro genetický podklad onemocnění spojený s dysregulací komplementu. Odlišit tyto dvě situace je nesmírně důležité, jelikož u geneticky podmíněných stavů může být léčba ekulizumabem účinná, zatímco sekundární formy omezeně reagují na terapii PF, ale i ekulizumabem. Zatímco hodnota C3 složky komplementu může být i u geneticky podmíněných stavů normální, formace C5b-9 je pro aktivaci alternativní cesty komplementu typická. Ještě specifější je *ex vivo* formování C5b-9 po inkubaci s dárčevským sérem, které svědčí pro tuto cestu aktivace komplementu.¹⁶ U těch nemocných, kde komplement je aktivován (i když sekundárně), může podávání ekulizumabu výrazně urychlit reparaci TMA. Některé retrospektivní studie ukazují, že

současné genetické pozadí je poměrně časté u nemocných sHUS (až u 22 % nemocných),¹⁶ jiné naopak neprokazují zvýšenou přítomnost kauzálních genetických mutací v souboru 110 nemocných s různými sHUS (5 % u nemocných s HUS vs. 6–8 % v souboru zdravých dobrovolníků).¹⁷ V této studii nebylo podávání ekulizumabu u části nemocných spojeno s jejich lepším přežíváním ani s lepší renální prognózou v porovnání s nemocnými neléčenými. Jisté ale je, že ekulizumabem zde byli léčeni nemocní s těžším průběhem sHUS či vyžadující dialýzu a že k zahájení léčby došlo v průměru až po 24 dnech od stanovení diagnózy (0–120 dní) a léčeni pacienti byli starší (tedy s horší šancí na obnovení renální funkce).

Pozitivní efekt ekulizumabu v případě sHUS naopak popisuje práce autorů Caverio a spol.¹⁸ Z 29 nemocných jich bylo 24 léčeno PF bez většího efektu a u poloviny došlo k progresi do renálního selhání. Rychlé vymizení známek TMA bylo pozorováno u 20 pacientů (68 %) po zahájení terapie ekulizumabem, 10 ze 14 nemocných mohlo ukončit dialýzu a u 51 % nemocných došlo ke zlepšení hodnot S-kreatininu o více než 50 % oproti vstupní hodnotě. Lepší efekt léčby byl pozorován u nemocných s polékovým (zejména po takrolimu či inhibitory mTOR) a *post partum* HUS než u pacientů se systémovými chorobami jako sekundární příčinou HUS. Několik kazuistik popisuje také pozitivní účinky blokády komplementu po podání cytostatik, jako je gemcitabin, mitomycin C, či po léčbě deriváty platiny.

Obecně lze říci, že klíčová je u nemocných trpících sHUS léčba základního onemocnění. Léčbu ekulizumabem bychom měli zvážit u těch nemocných, u nichž nedochází ke zlepšení hematologických a renálních parametrů po přerušení vyvolávající noxy či залечení základního onemocnění. V rozhodování o zahájení léčby nám pomůže zejména hematologická odezva, protože obnovení renální funkce může trvat déle (i týdny). Terapie ekulizumabem bývá spojena s vyšší pravděpodobností normalizace hematologických parametrů, ne u všech nemocných však dojde k obnovení renální funkce. Důležité je i načasování léčby. Terapii není vhodné (a většinou ani technicky možné) zahajovat dříve než za sedm dní od prvních projevů onemocnění, abychom mohli posoudit případný efekt léčby primární choroby. Na druhou stranu by zahájení léčby nemělo nastat za dobu delší než 14 dnů, aby nedošlo k ireverzibilnímu poškození ledvin. Ideální načasování tedy představuje interval mezi 7–14 dny. V případě zahájení léčby ekulizumabem se doporučuje vyčkat efektu po dobu 4–8 týdnů, poté zvážit případné vysazení terapie.¹⁹ Relapsy onemocnění u pacientů trpících sHUS bývají vzácné.

Vhodné je mít na zřeteli, že kazuistická sdělení většinou prezentují případy s pozitivním efektem léčby, zatímco o selhání léčby tak často nepíšeme. Při zvažování léčby je vždy

dobré se podívat na etiologii sHUS a zvážit všechny možnosti léčby primárního onemocnění. Určitou výjimkou může být léčba ekulizumabem u katastrofického antifosfolipidového syndromu, který je spojen s vysokým rizikem časně morbiditu i mortality.²⁰ „Aktivace“ komplementu při sHUS navíc může být pro organismus fyziologickým a protektivním mechanismem, kterým se brání, a tudíž není vhodné ji přílišně blokovat, zatímco „dysregulace“ komplementu při aHUS představuje situaci, kterou je nutné regulovat.

Ekulizumab u nemocných po transplantaci ledviny (TxL)

U této skupiny nemocných je zásadní, zda aHUS byl již příčinou selhání ledvin před TxL, či zda se jedná o *de novo* aHUS.

Jde-li o nemocné s preexistujícím aHUS, je riziko rekurence onemocnění po TxL vysoké (50–80 %) a časně, proto se u nemocných se středním či vysokým rizikem rekurence léčba ekulizumabem doporučuje.¹ Výjimkou jsou nemocní s mutacemi v MCP, kde je riziko rekurence malé (kolem 8–10 %). Léčba se řídí stejnými pravidly a dávkováním jako u nemocných bez TxL. Zásadní je, aby pacienti dostali léčbu již před TxL (pokud jde o preemptivní výkon či TxL od živého dárce) či nejpozději v den transplantace (u kadaverózního dárce). Nemocní, kteří obdrží léčbu před TxL, mají výrazně lepší renální funkci a menší potřebu dialyzační léčby v pětiletém intervalu po TxL, než mají nemocní, kteří léčbu dostanou až po transplantaci.²¹ Vysazení terapie je možné, ale je závislé na typu původní mutace a na laboratorních nálezech nemocného. Nemocní po TxL jsou obecně ohroženi vyšším rizikem relapsů a příčinou je zvýšené riziko endoteliálního poškození se sekundární aktivací komplementu po TxL, které je způsobeno ischemicko-reperfučním poškozením, rejekcemi a rizikovou medikací. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) nedoporučuje vysazovat ekulizumab u dětí s aHUS po TxL.

U nemocných s *de novo* aHUS po TxL je také nutné zvážit snížení dávek či vysazení rizikové medikace (takrolimus, sirolimus) a залечení případné infekce (chřipka, pneumonie, cytomegalovirová infekce).

Závěr

I když se celková prognóza v posledních letech zlepšila, zůstává aHUS smrtelným onemocněním. Léčba ekulizumabem by v optimálním případě měla být podána u všech nemocných s aHUS a zvážena u nemocných trpících sHUS, kteří nereagují na standardní léčbu. Podle etiologie HUS pak léčbu buď včasné ukončujeme, či v ní pokračujeme. U dětských nemocných je podávání ekulizumabu považováno za léčbu první volby.²² Některé další informace o této chorobě můžete nalézt na nově zřízeném webu www.ahus.cz.

LITERATURA

1. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
2. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681–696.
3. Goodship THJ, Cook TH, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
4. Caprioli J, Noris M, Brioshi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
5. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–562.
6. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:619–629.
7. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs* 2013;73:2053–2066.
8. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
9. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061–1073.
10. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NJAJ. Eculizumab in hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019;34:2261–2277.
11. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, et al. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol* 2017;30:127–134.
12. Ardissino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633–637.
13. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50–59.
14. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10:310–319.
15. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, et al. When to stop eculizumab in complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Am J Nephrol* 2018;48:96–107.
16. Timmermans S, Werion A, Morelle J, van Paassen P. Defects in complement and “secondary” hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2019;96:517.
17. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int* 2019;95:1443–1452.
18. Caverio T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:466–474.
19. Caravaca-Fontan F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019;96:826–829.
20. Duineveld C, Wetzels JFM. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019;96:829–833.
21. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;4:434–446.
22. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and the treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013;33:27–45.

Karcinom ledviny a jeho léčba

Doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

SOUHRN

Renální karcinom (renal cell carcinoma, RCC) je druhým nejčastějším urologickým nádorem. Pacienti s RCC stadií I–III jsou léčeni chirurgicky. Cílem systémové léčby metastazujícího RCC (mRCC) je maximální kontrola nádorové choroby za udržení uspokojivého celkového stavu nemocného. I když se mRCC obecně považuje za nevyléčitelné onemocnění, poslední výsledky ukazují, že u části pacientů dochází k parciální, nebo dokonce kompletní regresi nádorů, která přetrvává bez další léčby. V terapii mRCC se uplatňuje cílená léčba zaměřená na klíčové dráhy angiogeneze a buněčného metabolismu a léčba imunoonkologická, případně kombinace uvedených modalit. Většina pacientů bude léčena sekvenčně několika léky nebo kombinacemi. Zásadním problémem v současné klinické praxi je hledání spolehlivého biomarkeru pro identifikaci správného pacienta pro jednotlivé léčebné možnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA: cílená léčba – imunoterapie – renální karcinom

Úvod

Karcinom ledvin (RCC) tvoří asi 2–3 % všech maligních nádorů v dospělosti. Podle posledních dostupných epidemiologických údajů z roku 2017 je incidence nádoru ledviny v České republice 29,01 a mortalita 10,55 osoby na 100 tisíc obyvatel. Incidence i mortalita jsou v posledních letech stacionární, avšak incidence RCC je z neznámých důvodů u nás nejvyšší na světě.¹

Asi u jedné čtvrtiny nemocných jsou metastázy přítomny již v době diagnózy, u dalších 25–30 % je generalizace zjištěna metachronně, tedy až později po radikálním odstranění primárního nádoru.

Nejčastějším histologickým typem RCC je světllobuněčný karcinom (asi 75 % všech případů). V patogenezi sporadických RCC hraje významnou roli snížení exprese nebo funkce von Hippelova–Lindauova (VHL) proteinu způsobené inaktivačními mutacemi nebo hypermetylací jeho promotoru. Dysfunkce VHL se vyskytuje u 83 % všech případů RCC a 88 % případů světllobuněčného RCC. Světllobuněčný RCC je vysoce vaskularizovaný nádor, který invazivně roste a agresivně metastazuje. V důsledku relativně vysoké exprese neoantigenů patří RCC mezi vysoce imunogenní nádory.

Přehled léčby renálního karcinomu

Základem terapie RCC stadií I–III je operace. Pokud je to technicky možné, přednostně by měla být indikována

nefron šetřící (parciální) nefrektomie. Otevřené, laparoskopické či robotické operace mají podobné onkologické výsledky. Prognóza pacientů s renálním karcinomem po nefrektomii záleží především na klinickém stadiu onemocnění a na dalších parametrech, jako jsou stupeň diferenciacie (grade) nádoru a přítomnost symptomů onemocnění před operací.

Mimo klinické studie se adjuvantní léčba u pacientů s resekovaným nádorem ledviny v současnosti nedoporučuje, a to ani u nemocných s vysokým rizikem. Proběhlo totiž několik velkých studií s cílenými léky typu tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), které však nepřinesly jednoznačné výsledky. V největší studii S-TRAK došlo k oddálení rekurence, ale celkové přežití bylo stejné v rámci s adjuvantně podávaným sunitinibem i bez něj – lék tedy nebyl schopen likvidovat mikrometastázy a přispět k vyléčení. Probíhají další klinické zkoušky, zejména s imunoterapií.

V terapii metastazujícího RCC (mRCC) se uplatňuje cílená léčba zaměřená na klíčové dráhy angiogeneze a buněčného metabolismu a léčba imunoonkologická, případně kombinace uvedených modalit.²

Cílené léky u mRCC inhibují dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) nebo regulační komplex serin-threoninové kinázy zodpovídající za metabolickou a proliferační aktivitu buněk mammalian target of rapamycin (mTOR).

TAB. 1 Incidence toxicity protinádorové imunoterapie a její časové souvislosti³

	Incidence – všechny stupně	Incidence grade 3–4	Typická doba vzniku toxicity (týdny od zahájení léčby)
Kožní	47–68	0–4	2–3
Gastrointestinální	31–46	8–23	6–7
Jaterní	3–9	3–7	6–7
Endokrinní	1–6	1–5	9+

Z inhibitorů dráhy VEGF jsou v současnosti registrovány tyrozinkinázové inhibitory receptoru VEGF (VEGFR) sunitinib, pazopanib, sorafenib a axitinib, monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab, kabozantinib, multifunkční blokátor VEGFR a dalších receptorů MET a AXL. Registrované inhibitory molekuly mTOR zahrnují everolimus a temsirolimus.

Základem imuno-onkologické léčby mRCC jsou léky ze skupiny inhibitorů kontrolních bodů imunity (check-point inhibitors, CPI). Úspěchy CPI v onkologii v poslední dekádě jsou nezpochybnitelné. V posledních deseti letech způsobily tyto léky revoluci v léčbě melanomu a podstatně zlepšily prognózu pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, plicním karcinomem, kolorektálním karcinomem s mikrosatelitovou instabilitou, nádory sliznic hlavy a krku, trojitě negativním karcinomem prsu, uroteliálními nádory a s některými dalšími malignitami. Mezi inhibitory dráhy membránového proteinu programované buněčné smrti (PD-1) registrované v léčbě mRCC patří nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab a avelumab. Podávají se samostatně, v kombinaci s dalším CPI ipilimumabem (inhibitor receptoru CTLA-4) nebo nově s inhibitory dráhy VEGF.

Principy protinádorové imunoterapie a její toxicita

Fyziologickou rolí receptorů PD-1 a CTLA-4, jejichž inhibitory se v onkologii s úspěchem používají, je limitace imunitní reakce proti cizorodým antigenům tak, aby nedošlo k závažnému poškození orgánů, nebo dokonce celého organismu. Aktivace PD-1 přispívá k anergii a vyčerpání T lymfocytů, tedy k inhibici jejich dlouhodobé protinádorové aktivity. Tuto aktivitu lze obnovit nebo stimulovat inhibicí interakce mezi receptorem PD-1 na lymfocytech a jeho ligandem PD-L1, který se nachází na nádorových buňkách a některých buňkách infiltrujících nádor (například na makrofázích). Tasuku Honjo a James Allison obdrželi za prozkoumání funkce receptoru PD-1 v roce 2018 Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii.

Autoimunitní nežádoucí účinky CPI jsou relativně časté, zejména v případě podávání kombinací imuno-onkologických léků, avšak fatální průběh těchto nežádoucích účinků je při správné a včasné léčbě naštěstí vzácný. Navíc je již prokázána souvislost mezi efektem imunoterapie a výskytem autoimunitních nežádoucích účinků. Proto lze usuzovat i na společnou podstatu a neoddelitelnost léčebného a terapeutického účinku a zaměřit úsilí hlavně

na dostatečnou edukaci nemocných a připravenost onkologických pracovišť rychle a efektivně v případě nežádoucích účinků zasáhnout.

Aktivace imunitního systému a následné autoimunitní poškození mohou postihovat jakýkoliv orgán nebo tkáň, nejčastěji však bývají postiženy kůže, tlusté střevo, játra, plíce a štítná žláza (tab. 1). Zatímco autoimunitní nemoci se obvykle vyvíjejí měsíce až roky s pozvolným zhoršováním příznaků, projevy autoimunity u pacientů léčených CPI jsou velmi akcelerované a rozvíjejí se v průběhu několika dnů.

Optimalizace imuno-onkologické léčby mRCC

Cílem systémové léčby mRCC je maximální kontrola nádorové choroby za udržení uspokojivého celkového stavu nemocného. Ač je mRCC považován za nevyléčitelné onemocnění, poslední výsledky ukazují, že u části pacientů dochází k parciální, nebo dokonce kompletní regresi nádorů přetrvávající bez další léčby. Těchto „de facto“ vyléčených pacientů je kolem 2–3 % po léčbě TKI a 10 % po imuno-onkologické léčbě CPI.⁴ Proto je u vybraných nemocných indikována intenzivní terapie imuno-onkologickými kombinacemi, která je sice relativně toxická, avšak může vést k úplnému vyléčení pacienta s metastázami.

I když jistě bude ještě nějakou dobu probíhat optimalizace léčebných strategií zaměřených na imuno-onkologickou léčbu, již nyní lze definovat některé závěry pro praxi a úkoly pro klinický výzkum nejbližší budoucnosti.

Jednou z možností zlepšení účinku protinádorové imunoterapie je ovlivnění střevního mikrobiomu. V dnešní době je již prokázáno, že efekt imunoterapie u nemocných s metastazujícím melanomem i nežádoucí účinky léčby do jisté míry závisejí na složení střevní flóry. Toto složení by přitom mohlo být celkem jednoduše ovlivnitelné probiotiky, antibiotiky, případně transplantací stolice od pacientů, u nichž imuno-onkologická léčba dobře zabírá, možná dokonce i napříč diagnózami.

Dalším důležitým úkolem je hledání a validace biomarkeru, který by umožnil individualizaci léčby – výběr optimálního léku, kombinace nebo sekvence. Celkem logicky byla za takový biomarker považována exprese PD-L1 na nádorových buňkách, avšak výsledky nejsou jednoznačné, a právě u mRCC tento biomarker nefunguje. Dalším zkoumaným parametrem je kvantita nádorových antigenů, které nádorovou buňku „zviditelní“ pro imunitní systém.

Existuje korelace mezi antigenicitou nádoru a počtem nových mutací, tedy parametrem nazvaným mutační nálož (tumour mutation burden, TMB). Ani tento biomarker však není pro predikci odpovědi na imuno-onkologickou léčbu mRCC spolehlivý.

V prospektivních studiích se biomarker hledá v molekulách účinkujících ve třech biologických procesech se zásadním významem pro karcinogenezi RCC a nádorovou imunologii: nádorová angiogeneze, preexistující imunita a nádorové mikroprostředí. Účinnost klasických TKI predikuje vysoká angiogenní aktivita. Imuno-onkologická léčba je zase účinná u pacientů s dobrou preexistující imunitou (dobrá funkce efektorových T lymfocytů) a s nízkým počtem imunosupresivních myeloidních buněk infiltrujících nádor. Myeloidní zánětlivý infiltrát v nádoru je spojen s vysokou expresí interleukinu 6 (IL-6), prostaglandinů a skupiny chemokinů CXCL8. Výsledkem je potlačení protinádorové imunity. Blokáda dráhy VEGF do určité míry tuto imunosupresi koriguje, a proto je u těchto nemocných léčbou volby asi kombinace CPI a TKI.⁵

I když se zdá, že expresní analýza by mohla sloužit jako biomarker v klinické praxi, na validaci si ještě musíme počkat. Navíc u takto rozsáhlé analýzy bude jistě problém s kvantitou a kvalitou vzorku (biopsie) a s nádorovou heterogenitou.

Závěr

Validovaný biomarker pro výběr léčby u mRCC tedy v současnosti nemáme k dispozici. Většina pacientů bude léčena sekvenčně několika z výše uvedených léků nebo jejich kombinacemi. Tyto sekvence nejsou obvykle založeny na důkazech z prospektivních studií, nicméně spíše na názoru expertů. Z veřejného zdravotního pojištění se standardně hradí tři linie léčby. Úhradová omezení pro léčbu mRCC jsou v České republice relativně komplikovaná a v reálné praxi výrazně ovlivňují zvolený léčebný postup.

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, (cit 2020-02-03). Dostupný z <http://www.svod.cz>.
2. Zhoubný novotvar ledviny (C64). Modrá kniha České onkologické společnosti. 26. aktualizace. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2020. Platnost od 1. 3. 2020.
3. Weber JS. Practical management of immune-related adverse events from immune checkpoint protein antibodies for the oncologist. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2012;174–177.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378:1277–1290.
5. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. Nat Med 2018;24:749–757.

NELL-1 – nový antigen u membranózní nefropatie

Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy.

Kidney Int 2020;97:163–174.

Membranózní nefropatie (MN) je způsobena autoprotilátkami proti antigenům v glomerulární bazální membráně (GBM) a následnou tvorbou komplexů antigen-protilátka. Cílovým antigenem je u pacientů s primární MN přibližně v 70 % PLA2R (M-typ receptoru pro fosfolipázu A2)¹ a v 1–5 % THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A).² Cílový antigen nebo cílové antigeny ve zbývajících případech primární MN dosud nebyly odhaleny a pokusit se o jejich objasnění bylo cílem komentované studie.

Pro identifikaci hlavních proteinů nacházejících se v tkáni u MN byla použita metoda laserové mikrodisekce s hmotnostní spektrometrií. Ta byla poté doplněna imunohistochemií a imunofluorescencí pro možnost lokalizovat a dále charakterizovat nalezené proteiny.

Využité vzorky pocházely z Mayo Clinic v USA z let 2015–2018. V kontrolní skupině pro hmotnostní spektrometrii bylo 111 vzorků (např. diabetická nefropatie, minimální změny, fokálně segmentální glomeruloskleróza, IgA nefropatie i PLA2R-pozitivní MN), pro imunohistochemickou analýzu bylo v kontrolní skupině 20 biopsií. Jako validační kohorta byly využity vzorky z Francie a Belgie.

Do „pilotní“ kohorty bylo vybráno 35 renálních biopsií s PLA2R-negativní MN. Pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie byl u 6 pacientů s PLA2R-negativní MN nově detekován protein NELL-1 (neural epidermal growth factor-like 1, volně přeloženo jako nervový protein s doménami podobnými epidermálnímu růstovému faktoru-1). Všechny kontroly včetně PLA2R-pozitivních případů MN byly negativní.

Následně bylo 35 vzorků z pilotní kohorty a 91 dalších PLA2R-negativních případů MN („discovery“ kohorta) vyšetřeno imunohistochemicky se značením NELL-1 a nalezeno bylo 29 pozitivních biopsií (23 %; 6 z pilotní a 23 vzorků z „discovery“ kohorty). Všechny pozitivní vzorky vykazovaly jasnou (2–3+/3) granulární pozitivitu pro NELL-1 podél GBM, která zrcadlila granulární depozita IgG podél GBM. Kolokalizace NELL-1 a imunoglobulinu G (IgG) podél GBM byla potvrzena dále metodou konfo-

kální fluorescenční mikroskopie. Kontrolní vzorky (opět včetně PLA2R-pozitivních případů MN) byly i metodou imunohistochemie potvrzeny jako negativní.

Pozitivní vzorky z „discovery“ kohorty vyšetřené imunohistochemicky byly (v případě dostupného materiálu, N = 14) dále vyšetřeny také tandemovou hmotnostní spektrometrií, kde byla přítomnost NELL-1 potvrzena u všech 14 případů. U NELL-1-asociované MN bylo zjištěno zastoupení všech čtyř tříd IgG, nejvíce IgG1, následně IgG3, IgG2 a nejméně IgG4.

Ve validační kohortě bylo vyšetřeno na přítomnost NELL-1 pozitivní u 5 z 84 (5,9 %) PLA2R-negativních a THSD7A-negativních biopsií (tři pozitivní pacienti pocházeli z francouzské [45 vzorků] a dva z belgické kohorty [39 vzorků]). První případ byl vyšetřen metodou imunohistochemickou i imunofluorescenční (IF), v dalších čtyřech případech byl průkaz NELL-1 proveden již pouze IF metodou.

S využitím rekombinantního lidského proteinu NELL-1 a metody western blot byla studována i přítomnost cirkulujících anti-NELL-1 protilátek v séru u pěti pacientů (čtyř z validační a jednoho z „discovery“ kohorty). Všechny pět pacientů vykazovalo reaktivitu s NELL-1, zatímco kontrolní vzorky byly negativní. U jednoho pacienta s dostupnými opakovanými vzorky nabranými v průběhu sledování byl patrný pokles této reaktivity již v době zahájení léčby rituximabem a její následné kompletní vymizení. Predominantní třídou IgG u protilátek proti NELL-1 byla i zde třída IgG1 u dvou ze tří vyšetřených pacientů, zatímco u jednoho pacienta byla popsána přítomnost IgG1, IgG2 i IgG4.

V pilotní a „discovery“ kohortě bylo nalezeno celkem 29 případů NELL-1-asociované MN ze 126 vyšetřených (celkem 15 mužů a 14 žen s průměrným věkem v době diagnózy 63 let, průměrnou vstupní koncentrací kreatininu 150 μmol/l a proteinurií 6,9 g/24 hodin). Kromě positivity antinukleárních protilátek u jednoho pacienta bylo u všech ostatních sérologické vyšetření (včetně hepatitidy) negativní. Renální biopsie byla u všech hodnocena jako typická primární MN, bez známek případné sekundarity.

U tří pozitivních případů ve francouzské validační kohortě byla v době diagnózy MN nebo krátce po jejím stanovení zjištěna přítomnost nádorového onemocnění (jedenkrát karcinom plic, jedenkrát metastazující karcinom slinivky a jedenkrát metastazující karcinom prsu). V belgické skupině byl u jednoho ze dvou pozitivních pacientů osm měsíců po stanovení diagnózy

MN zjištěn uroteliální karcinom, zatímco u pacientů v pilotní a „discovery“ kohortě žádné malignity zjištěny nebyly.

Závěrem autoři shrnují, že nově identifikovali protein NELL-1 přítomný u části PLA2R-negativních případů MN podél GBM. NELL-1-asociovaná MN se pak zdá být samostatným podtypem primární MN.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Membranózní nefropatie je častým nálezem v renálních biopsiích u pacientů s nefrotickým syndromem. U málokteré nefrologické diagnózy byl za posledních přibližně deset let učiněn takový pokrok v porozumění patogenезi a podstatě onemocnění jako právě u MN. Objev PLA2R antigenu a anti-PLA2R protilátek v roce 2009¹ byl skutečně revolučním z hlediska přístupu k pacientům s MN a vedl i ke změně našeho klinického algoritmu pro volbu léčby. Pozitivita anti-PLA2R protilátek může nejen podpořit (i neinvazivní – sérologickou) diagnózu primární MN, ale jejich sledování v čase může potvrdit nastupující imunologickou odpověď (pokles koncentrace protilátek), která, jak známo, může o měsíce předcházet odpovědi klinické (poklesu proteinurie), vzestup protilátek pak zase v některých případech předpovídá riziko relapsu.³⁻⁵

V dalších letech došlo k objevu antigenu THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A)² a v roce 2019 přibyl i exostosin, který se nachází zejména u pacientů s autoimunitní sekundární MN.⁶ Stále ale zbývalo až 20 % případů primární MN, kde nebyl antigen znám nebo dosud nalezen. Právě na tyto pacienty se soustředila komentovaná práce, která objevila zcela nový antigen u MN, protein NELL-1.

Gen NELL-1 kóduje protein o velikosti 90 kDa a jeho vysoká exprese je nacházena v osteoblastech, nadměrná exprese u pacientů s kraniosynostózou.⁷ V ledvině je exprese NELL-1 normálně vyšší v tubulech než v glomerulech, i když část buněk v glomerulech může NELL-1 exprimovat. NELL-1-asociovaná MN se ale zdá být prvním onemocněním ledvin spojeným s nadměrnou expresí NELL-1. Pozitivita byla zjištěna u pacientů se spíše vyšším věkem (průměr 63 let) a nebyl zjištěn rozdíl mezi pohlavím. Vyšetření provedená v komentované studii celkem přesvědčivě dokazují, že NELL-1 je skutečně cílovým antigenem u podskupiny pacientů s MN, i když jeho přesná lokalizace na podocytech musí být ještě ozřejmena, stejně jako možná úloha anti-NELL-1 protilátek v patogenезi onemocnění.

Zajímavé, ale ne úplně jasné jsou také rozdíly mezi původní (pilotní a „discovery“) kohortou pacientů z Mayo Clinic v USA a evropskými validačními kohortami, a to jak v celkovém procentu pozitivních případů, tak v přítomnosti pacientů s maligním onemocněním. Procento NELL-1 pozitivních pacientů bylo poměrně výrazně vyšší v americké než v evropské skupině pacientů (23 % vs. 6 %), a i když, jak navrhuji autoři, k tomu může přispívat rozdílné genetické pozadí, roli může hrát i to, že evropské případy onemocnění MN ve studii byly PLA2R-negativní i THSD7A-negativní, zatímco v USA byly pouze PLA2R-negativní. Jistě to bude vyžadovat ověření v dalších studiích a doplněno by mělo být vyšetření NELL-1 u THSD7A-pozitivních pacientů.³ Pokud by se relativně vysoká frekvence NELL-1-asociované MN (16 % z celkem 210 vyšetřených případů) potvrdila, stane se NELL-1 druhým nejvýznamnějším antigenem u MN, neboť jeho výskyt je zřejmě častější než výskyt THSD7A.

Dalším rozdílem, který musí být vysvětlen v dalších studiích, je vysoká přítomnost pacientů s maligním onemocněním mezi NELL-1-pozitivními MN v evropské skupině pacientů (80 % z NELL-1 pozitivních), která nebyla zjištěna v americké skupině. Vyšší asociace s maligním onemocněním byla dříve popsána i u pacientů s pozitivitou THSD7A, kde v některých případech byla popsána i nadměrná exprese THSD7A v nádorové tkáni a u THSD7A-pozitivních pacientů bylo doporučeno provedení screeningu malignity.^{3,8} Je možné, že se v případě NELL-1 jedná o náhodnou koincidenci, ale je také možné, že u části pacientů s NELL-1-asociovanou MN a nádorovým onemocněním je MN ve skutečnosti sekundární.

Přes některé nejasnosti a nutnost budoucích studií, které doplní naše stávající poznatky, je objev NELL-1 u membranózní nefropatie dalším významným krokem k pochopení tohoto onemocnění. Čas ukáže, zda se stanovení anti-NELL-1 protilátek stane součástí našeho rutinního vyšetřovacího postupu u pacientů s MN.

LITERATURA

1. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
2. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287.
3. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress. *Kidney Int* 2020;97:29–31.
4. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:563–579.
5. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis* 2016;68:138–147.

6. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1123–1136.
7. Zhang X, Zara J, Siu RK, et al. The role of NELL-1, a growth factor associated with craniosynostosis, in promoting bone regeneration. *J Dent Res* 2010;89:865–878.
8. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421–430.

inzerce

Bone and Mineral

Široké spektrum parametrů pro diagnostiku chronického selhání ledvin (CKD)

LIAISON® XL 1,25 Dihydroxyvitamin D • LIAISON® 25-OH Vitamin D TOTAL
LIAISON® N-TACT® PTH Gen II • LIAISON® 1-84 PTH • LIAISON® FGF 23



The Diagnostic Specialist

DiaSorin Czech s. r. o.
K Háji 2606/2b, 155 00 Praha 5
tel.: +420 235 311 904, fax: +420 235 311 902
www.diasorin.com
objednavky_diasorin@diasorin.cz

Kalcifikace koronárních tepen v predialýze – ovlivnění reziduální funkce ledvin a celkové mortality pacientů

Lamarche MC, Hopman WM, Garland JC, et al. Relationship of coronary artery calcification with renal function decline and mortality in predialysis chronic kidney disease patients.

Nephrol Dial Transplant 2019;34:1715–1722.

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) se řadí mezi hlavní příčiny mortality u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD).¹ Vyšší četnost úmrtí na KVO je u pacientů mimo jiné způsobena vyšším výskytem netradičních rizikových faktorů, jako je kalcifikace koronárních tepen (coronary artery calcification, CAC), které jsou asociovány s abnormální homeostázou kalciofosfátového metabolismu (chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD), dále pak současně s vysokou prevalencí tradičních framinghamských rizikových faktorů.^{2,3}

U pacientů s CKD je přítomna vyšší prevalence a závažnost CAC ve srovnání s kontrolními skupinami podle věku a pohlaví.⁴ Již v práci amerických autorů byla u pacientů s mírnou či středně závažnou renální dysfunkcí popsána 2,2krát–6,4krát vyšší pravděpodobnost přítomnosti CAC než u jedinců s normální odhadovanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration rate, eGFR).⁵ Mezi důležité prediktory závažnosti CAC u populace nemocných s CKD bez nutnosti dialyzační léčby patří přítomnost diabetes mellitus či vazba na pohlaví, avšak samotná úroveň renální funkce s ní není důsledně spojena.^{6,7} Mezi prediktory ovlivňující progresi CAC se řadí vstupní skóre CAC, vstupně nižší eGFR, vyšší fosfatemie a přítomnost typických kardiovaskulárních rizikových faktorů, zahrnujících mužské pohlaví a diabetes mellitus.⁸

Skóre CAC vyjadřuje množství vápníku v aterosklerotických plátech koronárních tepen pomocí multidetektorové výpočetní tomografie (CT) s dobrou rozlišovací schopností i u pohybujících se orgánů. Vyšetření pomocí nativní CT koronárních tepen je synchronizováno s EKG křivkou k přesnému zobrazení koronárních kalcifikací. Hodnota skóre je výsledkem součtu plochy kalcifikací na získaných CT obrazech vynásobeného kofaktorem, jehož hodnota vychází z denzity kalcifikace. Vyjadřuje se jako Agatstonovo skóre – bezrozměrné číslo, nezávislý faktor hodnotící riziko KVO (0 – velmi nízké riziko, 1–10 –

nízké riziko, 11–100 – zvýšené riziko, 101–400 – vysoké riziko, ≥ 401 – velmi vysoké riziko). Zvýšené skóre CAC je nezávislým rizikovým faktorem mortality jak u všeobecné populace,⁹ tak u pacientů s CKD či s terminálním selháním ledvin (ESRD).¹⁰

CAC jsou rozsáhlejší, a navíc častěji pozorovány u pacientů s onemocněními ledvin asociovanými s akcelerovanou aterosklerózou ve srovnání s jinými příčinami vedoucími k poškození ledvin.¹¹ Je tedy zřejmé, že progresi kalcifikací v ledvinovém cévním řečišti je jednou z kauzálních příčin progresi CKD do ESRD. S narůstajícím počtem nemocných s CKD v populaci všeobecně stoupá zájem o vyhledávání faktorů zamezujících zhoršení funkce ledvin, a to zejména pak u pacientů v predialýze.

Dosud nebylo popsáno, zda závažnost koronárních kalcifikací, vyjádřená pomocí skóre CAC, je v dlouhodobém horizontu spojena s progresí CKD do ESRD. Cílem prospektivní studie bylo vyhodnocení asociace CAC s poklesem renální funkce, s rozvojem ESRD a celkové mortality.

V období od června 2005 do března 2007 bylo v kanadské nemocnici Kingston General Hospital (KGH) zařazeno do sledování 178 bělošských pacientů s přítomností rizikových faktorů CAC bez anamnézy KVO⁶ nebo s přítomností CAC v souvislosti se zásobami vitaminů D či K.¹² Kritérii pro zařazení do studie byly věk nejméně 18 let, přítomnost CKD 3.–5. stadia podle mezinárodních guidelines (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI), neužívání warfarinu v anamnéze. Klinická data byla hodnocena na základě anamnézy pacienta a přehledu jednotlivých sledovaných parametrů zahrnujících věk, pohlaví, diabetes mellitus, hyperlipidemii, KVO (symptomy anginy pectoris nebo srdečního selhání, anamnéza kardiovaskulární příhody), onemocnění periferních tepen (anamnéza tranzitorní ischemické ataky či cévní mozkové příhody, kladikací), arteriální hypertenzi, kouření (alespoň jedna cigareta denně během předchozích šesti měsíců), užívání kalcitriolu,

kalciových vazacích fosfátů nebo vitamínu D, dodržování omezení příjmu vápníku či fosforu ve stravě. Jednotlivé laboratorní nálezy byly zprůměrovány za období posledních šesti měsíců (sérová koncentrace fosforu – P, sérová koncentrace vápníku korigovaná na koncentraci albuminu, parathormon 2 – PTH, alkalická fosfatáza – ALP a C-reaktivní protein – CRP) nebo získána jako samostatná měření (množství subkarboxylovaného osteokalcinu – % ucOC, osteoprotegerin – OPG, kalcidiol, kyselina močová, hořčík, poměr koncentrace albuminu/kreatininu v moči – UACR, koncentrace kreatininu v séru – sCr). Veškeré analýzy pak byly dokončeny v laboratoři KGH k eliminaci mezilaboratorních odchylek.

U všech účastníků studie byly CT vyšetřením hodnoceny CAC, kontrolní CT skeny v roce 2009 (po přibližně třech letech od ukončení studie) byly provedeny celkem u 94 pacientů.

Ze 178 původně zařazených pacientů bylo 10, respektive 18 pacientů vyloučeno ze sledování v průběhu dalších pěti a deseti let. Průměrný věk zařazených pacientů byl 61 let (od 22 do 85 let), s téměř polovinou (46 %) nad 65 let. Průměrná eGFR byla $26 (\pm 12)$ ml/min/1,73 m². Jednalo se převážně o muže (62 %), téměř polovina měla diabetes (44 %) a většina z nich měla arteriální hypertenzi (93 %). Třiapadesát sledovaných pacientů (30 %) mělo CKD 3. stadia, 90 (51 %) CKD 4. stadia a 35 (20 %) se nacházelo v nejpokročilejším stadiu chronického onemocnění ledvin, tedy CKD 5. stadia. Zatímco sledované laboratorní parametry se signifikantně lišily, rozdíly skóre CAC mezi jednotlivými stadii CKD nebyly statisticky významné ($p = 0,92$).

Zastoupení ESRD u přeživších pacientů činilo 33 % ($n = 58$) a 50 % ($n = 89$) po pěti, resp. deseti letech. Nezávislými prediktory rozvoje ESRD po pěti letech byly UACR a eGFR. Po deseti letech sledování eGFR již

dále nepředstavovala signifikantní faktor, ale zvyšující se skóre CAC bylo nezávislým prediktorem rozvoje ESRD (poměr šancí [OR] 2,3, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,07–4,93).

Podle modelu stratifikujícího pacienty na základě kategorií CAC účastníci s nižším skóre CAC měli delší čas do rozvoje ESRD ($p = 0,078$). Ačkoliv se tento trend týkal většiny pacientů, 25 pacientů s minimálním CAC (1–9) mělo nejvyšší zastoupení, co se týče rozvoje ESRD. Tato kohorta pacientů s nejnižším CAC byla nejmladší a měla nejzávažnější parametry CKD-MBD (zahrnující ALP, fosfor, součin $CA \times P$, PTH a UACR, nejnižší eGFR a kalcidiol) ve srovnání s ostatními kategoriemi CAC. V této skupině pacientů byla přítomna signifikantně významná progresie CAC, s nejvyššími procentuálními ročními změnami ($p = 0,006$).

U 71 pacientů, kteří nedospěli do ESRD, byl průměrný procentuální pokles eGFR po pěti letech 15 %. Zvyšující se hodnoty PTH, UACR a skóre CAC byly nezávislými prediktory poklesu eGFR po pěti letech.

Mortalita po pěti, resp. deseti letech činila 15 % ($n = 27$) a 30 % ($n = 54$). Mezi prediktory mortality po pěti letech patřil věk, přítomnost diabetes mellitus a eGFR, po deseti letech pak navíc skóre CAC.

Podskupina 94 pacientů absolvovala kontrolní CT vyšetření s vyhodnocením skóre CAC v následném průměrném období sledování $36,5 (\pm 5,8)$ měsíce. Vstupní univariační analýza k identifikaci faktorů spojených s minimálně 15% progresí kalcifikací ukázala významnou asociaci s eGFR, indexem tělesné hmotnosti (BMI), ALP, P, % ucOC, CRP a UACR. Následující multivariační analýza s ročním hodnocením vývoje CAC identifikovala UACR a % ucOC jako nezávislé prediktory progresie kalcifikace, nikoliv však vstupní CAC.

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Magdaléna Dušejovská, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Cílem komentované práce bylo posoudit vztah mezi skóre CAC a poklesem renální funkce, rizikem rozvoje ESRD a celkové mortality po pěti, resp. po deseti letech u pacientů s CKD 3.–5. stadia. Z výsledků studie je zřejmé, že CAC jsou asociovány s poklesem renální funkce, rozvojem ESRD a ovlivněním celkové mortality u pacientů s CKD 3.–5. stadia.

Výsledky studie dále potvrzují výstupy z předchozích studií, jež ukázaly, že zvýšené skóre CAC je nezávislým rizikovým faktorem pro ovlivnění celkové mortality u nemocných s CKD nebo ESRD.¹³ Zatím žádná dosud provedená studie neprokázala vztah mezi závažností CAC a dlouhodobým poklesem renální funkce a rozvojem ESRD, kromě jediné studie hodnotící pokles renální funkce pouze po jednorocím sledování.¹⁴

Skóre CAC bylo nezávislým prediktorem poklesu eGFR po pěti letech a rozvoje ESRD po deseti letech. Při rozdělení pacientů do podskupin byla vyšší hodnota skóre CAC všeobec-

ně spojena s progresí CKD do ESRD. Výjimku představovala skupina 25 pacientů s minimálními kalcifikacemi (skóre 1–9), kteří měli časnější rozvoj ESRD oproti pacientům se závažným stupněm kalcifikací. Analýza této podskupiny pacientů identifikovala kohortu jedinců mladšího věku s vyšší zátěží typickými rizikovými faktory onemocnění ledvin, jako jsou nejnižší eGFR a nejvyšší UACR, stejně tak nejpokročilejší stadia CKD-MBD (zahrnující nejvyšší koncentrace ALP, fosfatemii a kalciofosfatový součin) a nejvyšší procentuální roční navýšení závažnosti CAC. Z těchto kategorií pouze věk, kalcidiol, fosfatemie, UACR a největší procentuální změny CAC dosáhly významnosti mezi stupni (kategoriemi) CAC. Důvod pro vyšší zastoupení ESRD v této podskupině je pravděpodobně multifaktoriální s podílem typických parametrů CKD (UACR a eGFR), mladšího věku pacientů s delší dobou přežití, s přítomností pokročilejšího stadia CKD-MBD, a dále částečně z důvodu progresie CAC.

V komentované práci byly parametry CKD-MBD a další kostní markery (OPG, % ucOC) nezávislými prediktory ESRD po pěti i deseti letech.

Podobně jako v předchozích publikovaných pracích nebyla v této studii závažnost CAC asociována s eGFR či stadiem CKD.^{8,11,15} Naproti tomu výsledky jiných studií prokazují lineární vzestup v závažnosti CAC se zhoršující se renální funkcí.^{4,7} Tato diskrepance nálezů může pramenit z faktu, že CAC je multifaktoriální etiologie zahrnující současně mediální a intimální kalcifikace a nejedná se o statickou proměnnou. Navíc eGFR a stupeň CAC mohou být asociovány s jinými markery poklesu renální funkce (např. UACR nebo CKD-MBD) či s dalšími faktory vázanými k CAC jako diabetes mellitus¹⁶ nebo užívání statinu,¹⁷ jež oba mají zvyšující se prevalenci se zvyšující se zátěží CAC v populaci.

Kalcifikace cév jsou silně asociovány s CKD-MBD.¹⁸ CKD-MBD je známým důsledkem CKD, markery CKD-MBD se ukázaly být důležitými v závažnosti CAC a jejich progresi u CKD i pacientů s ESRD. Celkově vzato, nálezy v této práci v kombinaci s jinými studiemi vyzdvihují roli pokročilého onemocnění ledvin (dáno nízkou eGFR a signifikantní albuminurií) a CKD-MBD odchylek v progresi CAC. Navíc je potřeba považovat vztah mezi CKD a CAC za vzájemně provázaný, spojený se zhoršováním renální funkce a následně s CKD-MBD podporující kalcifikace. Tyto nálezy zdůrazňují CKD-MBD a její regulátory jako potenciálně modifikovatelné cílové parametry v prevenci progresi CAC.

Při hodnocení výsledků studie si musíme být vědomi celé řady limitujících faktorů. Kontrolní CT skenování bylo provedeno pouze u zhruba poloviny účastníků studie, což omezuje možnost zahrnout tuto proměnnou do multivariační analýzy. Nálezy prezentované zejména v kohortě pacientů s výskytem minimálních kalcifikací, kteří měli nejvyšší procento CAC progresi s následným rozvojem ESRD, zdůrazňuje potřebu opakovaného měření CAC ve stratifikaci rizika rozvoje ESRD. Použité Agatstonovo skóre k hodnocení CAC může být variabilnější a méně spolehlivé než volumetrická metoda. Konečně studie byla demograficky omezena na bělošskou populaci. Z výsledků jiných publikovaných studií je zřejmé, že bělošská populace má přinejmenším stejné zastoupení CAC ve srovnání s Afroameričany, obyvateli USA čínského původu nebo s hispánskou populací.¹⁹

Závěrem lze shrnout, že skóre CAC je asociováno s akcelerovaným poklesem renální funkce, s kratší periodou do rozvoje ESRD a se zvýšenou celkovou mortalitou u nemocných s CKD 3.–5. stadia. Na základě předchozích znalostí vztahu mezi nižší eGFR a odchylkami CKD-MBD, asociace mezi parametry CKD-MBD se závažností CAC v této studii prokázané asociace skóre CAC s rizikem rozvoje ESRD a celkovou mortalitou společně zdůvodňuje, že důslednější management léčby zaměřený na faktory ovlivňující kalcifikace cév by mohl poskytnout terapeutické možnosti v prevenci progresi CKD a rozvoje ESRD, v konečném důsledku může také vést ke snížení celkové mortality.

LITERATURA

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047.
2. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397–1406.
3. Liu M, Li XC, Lu L, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2918–2926.
4. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;58:519–526.
5. Roy SK, Cespedes A, Li D, et al. Mild and moderate pre-dialysis chronic kidney disease is associated with increased coronary artery calcium. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:719–724.
6. Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2008;52:849–858.
7. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1892–1900.
8. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1968–1973.
9. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285–1292.
10. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:419–425.
11. Piers LH, Touw HR, Gansevoort R, et al. Relation of aortic valve and coronary artery calcium in patients with chronic kidney disease to the stage and etiology of the renal disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1473–1477.
12. Holden RM, Booth SL, Tuttle A, et al. Sequence variation in vitamin K epoxide reductase gene is associated with survival and progressive coronary calcification in chronic kidney disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1591–1596.
13. Dwigeli G, Cocker M, Yam Y, et al. Predictive value of cardiac computed tomography and the impact of renal function on all mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *Am J Cardiol* 2013;111:1563–1569.
14. Garland JS, Holden RM, Hopman WM, et al. Body mass index, coronary artery calcification, and kidney function decline in stage 3 to 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2013;23:4–11.
15. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol* 2007;2:635–643.
16. Chen NX, Moc SM. Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:28–32.
17. Chen Z, Qureshi AR, Parini P, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest* 2017;47:137–148.
18. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanism in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:528–536.
19. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, et al. Incidence and progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int* 2009;76:991–998.

Subklinická nefroskleróza žijícího dárce ovlivňuje výsledek transplantace ledviny

Issa N, Lopez CL, Denic A, et al. Kidney Structural Features from Living Donors Predict Graft Failure in the Recipient.

J Am Soc Nephrol 2020;31:415–423.

Transplantace ledvin od žijících dárců je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání ledvin. Samozřejmým předpokladem darování ledviny je výborný zdravotní stav dárce. Je známo, že vyšší věk a nižší glomerulární filtrace (GFR) dárce ledviny zvyšují riziko selhání štěpu u příjemce. Tyto klinické charakteristiky, podobně jako u dárců zemřelých, predikují dlouhodobou funkci štěpu. Studie ukazují na vysokou variabilitu stupně nefrosklerózy a počtu a velikosti nefronů, které ovšem nekorelují s klinickými zkušenostmi, a které se tak nemohou uplatnit při indikaci dárcovství ledviny. Cílem této studie bylo analyzovat histologické nálezy dárcovské ledviny jako prediktory selhání štěpu u 2 293 párů příjemců a jejich dárců ve třech transplantacích centrech Mayo Clinic v letech 1999–2017, kteří měli provedeno CT vyšetření ledvin před darováním a biopsii darované ledviny při samotné transplantaci. Do studie nebyli zahrnuti pacienti ve vyšším riziku selhání štěpu, tedy po ABO inkompatibilních transplantacích, po předchozích nerenálních transplantacích a děti po transplantacích a rovněž ti nemocní, kterým selhala transplantovaná ledvina nebo zemřeli do jednoho měsíce po transplantaci. U všech dárců byla pečlivě vyšetřena funkce ledvin, včetně měřené GFR a 24hodinové albuminurie. Kritéria pro akceptaci dárce se v průběhu let vyvíjela, ale v principu vždy obsahovala albuminurii < 30 mg a normální GFR pro daný věk. Dárci trpící diabetem anebo kardiovaskulárními komplikacemi nebyli zařazeni, kontrolovaná hypertenze a obezita (index tělesné hmotnosti [BMI] < 35) byly povoleny. Při nefrektomii byla provedena jehlová biopsie kůry ledvin a vzorek byl fixován a uložen ve formalínu a parafín. Řezy o tloušťce 2–3 µm byly nabarveny PAS (periodic acid schiff) a trichromem a následně digitálně skenovány ve vysokém rozlišení. Velikost nefronu byla charakterizována průměrným objemem glomerulu bez sklerózy, objemem kůry na glomerulus a průměrnou velikostí tubulointersticia. Nefroskleróza byla definována počtem globálně sklerotických glomerulů, procentem IF/TA (intersticiální fibrózou a tubulární atrofii), densitou IF/TA a závažností arteriosklerózy. Počet nefronů byl kalkulo-

ván jako součin objemu kůry a hustoty glomerulů a GFR jednoho nefronu jako podíl měřené GFR a počtu nefronů. Demografické a klinické údaje o příjemcích byly získány z databáze UNOS (United Network for Organ Sharing).

Během sledování selhala (cenzorováno na úmrtí příjemce) transplantovaná ledvina u 287 nemocných (12,5 %) a 424 (18,5 %) příjemců zemřelo. Doba sledování byla $6,3 \pm 3,8$ roku. Nezávislými dárcovskými klinickými prediktory selhání štěpu byly vyšší věk, černošské etnikum a vyšší albuminurie/24 hodin. V případě rizikových faktorů příjemce to byl mladší věk příjemce, černošské etnikum, diabetes, příčina chronického onemocnění ledvin (CKD), neshody v HLA antigenech, předchozí transplantace, historie dialýzy a opožděný rozvoj funkce štěpu.

Přítomnost IF/TA > 5 % a větší plocha tubulů predikovaly selhání štěpu. Po adjustaci modelu na výše popsané klinické rizikové faktory dárce a příjemce (tzn. že se vyloučí ze statistické analýzy) bylo cenzurované přežití štěpu predikováno biopsií prokázanou IF/TA > 5 %, větším glomerulárním objemem, větší tubulární plochou a menším objemem dřene. Při adjustaci jednotlivých strukturálních prediktorů byla signifikantním rizikem cenzurovaného selhání štěpu jediné IF/TA > 5 % vs. 0 % (poměr rizik [HR] 3,62) a vyšší plocha tubulointersticia (HR 1,18) nezávisle na ostatních strukturálních parametrech. Akutní rejekce se vyskytla u 10 % příjemců a byla nezávislým rizikovým faktorem (HR 2,28) selhání štěpu. V případě menšího souboru, u kterého byla popsána také arteriolární hyalinóza (n = 1 585), byla rovněž nezávislým rizikovým faktorem predikce selhání štěpu spolu s IF/TA > 5 % a větší tubulární plochou.

Tato studie prokázala, že biopsické zámky nefrosklerózy (IF/TA > 5%, arteriolární hyalinóza), větší glomeruly a tubuly a menší dřeň v době darování ledviny jsou prediktory selhání štěpu transplantovaných od žijících dárců. Tyto strukturální změny přitom nebyly odrazem klinických charakteristik dárce nebo příjemce. Význam těchto asociací přetrval dokonce v případě adjustace modelu na měřenou GFR a 24hodinovou albuminurii. Menší

počet nefronů nebyl prediktorem selhání štěpu, kdežto větší nefrony (odrážející metabolický stav dárců) tímto rizikem byly. Tyto drobné subklinické patologie u žijících dárců ledvin tak mohou progredovat a přispívat k vyššímu

riziku selhání funkce štěpu. Biopsie štěpu provedené při operaci tak mají svoje místo i v případech žijících dárců ledvin, protože pomohou odhalit štěpy v riziku časnějšího selhání.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je spojena s delším přežitím štěpů a příjemců v porovnání s transplantací od zemřelého dárce. Potenciální žijící dárce ledvin k transplantaci jsou zevrubně vyšetřováni, a ne u všech je nakonec nefrektomie indikována. Hlavním důvodem kontraindikace darování přitom nebývají přidružená onemocnění (nephrologové tyto dárce neindikují a vyšetřovací proces je v těchto případech málokdy zahajován), ale glomerulární filtrace snižena pod bezpečnou hranici darování.¹ Tato hranice bývá bezpodmínečně dodržována, protože se ukázalo, že dlouhodobá bezpečnost pro žijící dárce, ale i dlouhodobá funkce transplantované ledviny je právě významně ovlivněna glomerulární filtrací dárce.

Zatímco u zemřelých dárců ledvin je někdy obtížné posoudit glomerulární filtraci, protože je ovlivněna řadou akutně probíhajících procesů a nejdůležitější pak je její vstupní nebo nejlepší hodnota, v případě žijících dárců je glomerulární filtrace ve skutečnosti konstantou, protože dárce musejí splnit přísná funkční kritéria. Z klinické praxe ale dobře víme, že někteří dárce s normální glomerulární filtrací před nefrektomií mají nižší glomerulární filtraci po darování, než by mohlo být odhadováno předem. Je dost dobře možné, že tito dárce mají určité strukturální abnormality, které mohou nabýt klinického významu až po samotné nefrektomii. I když tyto abnormality pro samotného dárce ledviny budou těžší představovat vyšší dlouhodobé riziko, protože ti jsou jinak zdraví, v případě transplantace takovéto ledviny mohou ischemicko-reperfuční poškození, rejekce a další metabolická přidružená onemocnění negativně ovlivnit dlouhodobou funkci štěpu.

Tato komentovaná práce Issy a spol. ze tří transplantčních center Mayo Clinic ukazuje právě na to, že i tyto malé a klinicky zdánlivě nevýznamné strukturální změny mají po transplantaci prognostický význam. V klinické praxi neprovádíme běžně biopsie žijícím dárcům ledvin. Jedinou výjimkou je dife-

renciální diagnostika izolované malé glomerulární erytrocyturie, kdy nemoc tenkých membrán v případě, kdy nyní přítomná proteinurie nepředstavuje kontraindikaci darování. Naše vlastní histologická pozorování u dárců s malou glomerulární erytrocyturií a zcela normální glomerulární filtrací ale ukazují na široké spektrum histologických nálezů, které, i když ne všechny představují onemocnění, mohou být považovány alespoň za riziko, a jsou proto důvodem kontraindikace darování. Mezi takové nálezy patří velikost glomerulů a určitý stupeň intersticiální fibrózy a tubulární atrofie. V případě transplantací ledvin od zemřelých dárců bylo například zjištěno, že velké glomeruly zjištěné v biopsii nulté hodiny předpovídají horší osud štěpu. Objem glomerulů stoupá s věkem, nejdříve jako adaptační mechanismus na stoupající potřebu a následně jako odpověď na ztrátu nefronů při stárnutí. Rovněž po nefrektomii dochází ke zvýšení objemu glomerulů, ale je známo, že je u starších lidí tato schopnost omezená. Po transplantaci ledviny pak u biopsií prováděných pro zhoršení funkce štěpů koreluje objem glomerulů s glomerulosklerózou.²

Komentovaná práce tak ukazuje na to, že biopsie nulté hodiny má význam provádět v případě všech transplantací ledvin. I když samotné posuzování morfologických změn při indikaci odběru ledvin od zemřelého dárce nemá větší význam a je zatíženo mnoha chybami,³ mají biopsie nulté hodiny velký význam z prognostického hlediska, a to dokonce i v případě transplantací od žijících dárců, jak právě ukazuje komentovaná studie. Jistě by bylo vhodné vyšetřit vývoj glomerulární filtrace právě u těch žijících dárců ledvin, u kterých biopsie nulté hodiny (při transplantaci) ukazují na některé abnormality a subklinickou nefrosklerózu. Je dobře možné, že práce na toto téma z pracovišť stejných autorů bude brzy publikována. Stále ale platí, že při rozhodování o dárcovství ledvin mají největší váhu klinické charakteristiky dárce, glomerulární filtrace a albuminurie.

LITERATURA

1. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1790–1797.
2. Ibernón M, Goma M, Moreso F, et al. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:557–561.
3. Moeckli B, Sun P, Lazeyras F, et al. Evaluation of donor kidneys prior to transplantation: an update of current and emerging methods. *Transpl Int* 2019;32:459–469.

Cílené genové testování za použití sekvenování nové generace upřesňuje diagnózu a léčbu u pacientů s onemocněním ledvin

Mansilla MA, Sompallae RR, Nishimura CJ, et al. Targeted broad-based genetic testing by next-generation sequencing informs diagnosis and facilitates management in patients with kidney diseases.

Nephrol Dial Transplant 2019; Nov 18. pii: gzf173. doi: 10.1093/ndt/gfz173. [Epub ahead of print].

Řada renálních chorob má genetické pozadí nebo je jednoznačně způsobena mutacemi jednoho nebo více genů. Klinické projevy, laboratorní nálezy, ale i zobrazovací metody nemusejí jasně stanovit diagnózu, protože manifestace řady chorob s různým genetickým podkladem se vzájemně překrývá.

Šlo o retrospektivní studii u 127 pacientů (77 mužů) s pravděpodobnou dědičnou chorobou ledvin a s nejednoznačným fenotypem. Pacienti ve věku 0–81 let (56 pacientů 0–6 let, 22 pacientů 7–14 let, 26 pacientů 15–30 let, 23 pacientů nad 30 let) byli rozděleni na základě klinické diagnózy do čtyř širokých skupin – ciliopatie/tubulointersticiální choroby, CAKUT (kongenitální anomálie ledvin a močového traktu), tubulární abnormality transportu a glomerulopatie. Z glomerulopatií se nejčastěji jednalo o fokálně segmentální glomerulosklerózu (17 pacientů) a pravděpodobný Alportův syndrom (10 pacientů).

Pacienti byli analyzováni panelem se 177 geny, jejichž mutace se uplatňují v patogenezi renálních chorob. Varianty, které se vyskytují v populaci ve více než 1 %, nebyly analyzovány (polymorfismy). Touto metodou je možno zachytit i zmnožení bází CNV (copy number variant), které jsou příčinou řady chorob. U duplikované části genu *PKD1* (exon 1–32) bylo prováděno klasické Sangerovo sekvenování. Jako jednoznačně patogenní varianty byly označeny mutace, které podle literárních údajů vedly ke změně funkce kódovaného proteinu. Jako pravděpodobně patogenní byly hodnoceny především missense mutace vedoucí ke změně aminokyseliny v proteinu, které

byly hodnoceny šesti predikčními programy. Pokud dosáhly skóre vyššího než 4, byly hodnoceny jako mutace. Všechny analyzované geny měly dobré pokrytí (30 a více) a pokrytí zasahovalo do 25 bází intronů k zachycení i řady stříhových mutací. Ostatní změny byly hodnoceny jako změny nejasného významu.

Diagnóza na podkladě mutační analýzy byla stanovena u 54 pacientů (43 %). Pokud byli pacienti rozděleni dle věku, byla mutace zjištěna u 46 % ve věku 0–14 let, u 46 % ve věku 15–30 let a u 22 % pacientů starších 30 let. Pokud byli pacienti rozděleni dle diagnóz, byla mutace zjištěna u 54 % pacientů se syndromem CAKUT, u 53 % s ciliopatiemi/tubulointersticiální nefritidou (TIN), u 45 % pacientů s poruchou tubulárního transportu a u 33 % pacientů s glomerulopatiemi. Podle typu mutace byly nejčastěji zachyceny missense mutace – v 46 %, ve 23 % inserce nebo delece, v 11 % nonsense mutace a v 6 % stříhové mutace; CNV (copy number variants) byly nalezeny ve 14 % případů. U 41 (76 %) pacientů genetické testování potvrdilo pravděpodobnou klinickou diagnózu, ve 13 případech (24 %) byla po zjištění výsledku mutační analýzy klinická diagnóza změněna. Jedním z klinických dopadů bylo zjištění mutací v genech pro CAKUT u cystických dysplazií ledvin. V jednom případě byla v genu *EYA* zjištěna mutace, která způsobuje branchio-oto-renální syndrom. U pacienta pak byla potvrzena a léčena těžká porucha sluchu. U dalšího pacienta s cystickou dysplazií ledvin byla přítomna mutace v genu *WT1* a následně byl zjištěn Wilmsův tumor, který byl včas odoperován.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Mutační analýza panelu nefrologických genů ukázala, že genetický podklad řady renálních postižení v dětském, ale i dospělém věku je podceňován. Analýza desítek suspektních genů vedla ve 14 % případů k odlišné diagnóze ve srovnání s původní stanovenou klinickou diagnózou. V řadě případů nám nalezení mutací upřesní diagnózu onemocnění, umožní lépe předvídat klinický průběh choroby a umožní prenatální/preimplantační diagnostiku. I u nejčastějších genetických chorob v dospělosti, jako je autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin a Alportův syndrom, byl díky panelu NGS (next generation sequencing) odhalen komplexní charakter těchto chorob, kdy mutace v dalších genech mohou výrazně ovlivnit klinický průběh choroby, a ovlivňují tak významně intrafamiliární variabilitu onemocnění.

Z glomerulopatií se zdá nejužitečnější použití panelu genů u fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) a Alportova syndromu. U dětských pacientů se jedná většinou o geny spojené s autozomálně recesivními formami těžkého nefrotického syndromu, které nereagují na imunosupresivní léčbu. U těchto genetických forem nefrotického syndromu naštěstí nedochází po transplantaci k recidivě onemocnění ve štěpu. U dospělých s FSGS to bývají častěji mírnější formy stran proteinurie, ale na druhou stranu genetické formy velmi často progredují do selhání ledvin. U dospělých bývají mutace v genech spojených s autozomálně dominantním přenosem FSGS. U FSGS však bývají mutované další geny jako pro syndrom nail-patella nebo choroby spojené nejčastěji s trombocytopatií (choroby MYH). Řada genů není plně penetrantních, a proto se v některých případech může objevit jen renální postižení.

K podobným výsledkům dospěla i španělská studie před dvěma lety,¹ kdy byl analyzován metodou NGS panel 140 genů u cystických onemocnění a glomerulopatií. Kauzální mutace byla nalezena u 78 % pacientů s cystickými onemocněními a u 62 % pacientů s glomerulopatiemi. Také v rámci této studie vedla genetická analýza k překlasifikování choroby u 17 % pacientů.

Co se týče vlastní metody panelu vybraných genů na NGS, má jistě také své limity. Pokud je nově identifikován další vzácný gen zodpovědný za některé onemocnění, není možné ho ihned na panel přidat, ale je nutno vytvořit nový panel. Touto metodou nelze analyzovat duplikovanou část genu PKD1, dále nelze bezpečně zachytit inzerci cytosinu v genu MUC1 zodpovědném za autozomálně dominantní TIN. Dalším problémem bývá interpretace některých mutací na různých alelách genu nebo především v různých genech u autozomálně recesivních onemocnění. Ke stanovení kauzality mutace je nutné dovyšetřit rodiče nebo potomky probanda. Někteří autoři doporučují jako metodu volby u nejasných dědičných chorob rovnou celoxomové, nebo dokonce celogenomové sekvenování,² které je jen o něco nákladnější než panel NGS. Při sekvenování DNA 3 315 pacientů s chronickou renální insuficiencí byly nalezeny patogenní varianty u 9,3 %. Odpadá problém se zahrnutím nejnovějších genů. Při sekvenování všech exomů se nedaří zachytit CNV a mutace v duplikované části genu PKD1. Nejobtížnější ale opět zůstává interpretace patogenicity řady variant, a proto v mnoha případech bude nutné doplnit funkční studie na úrovni proteinů.

Panel NGS nefrologických genů a jeho analýza představují u řady nefrologických onemocnění určitě užitečnou, rychlou a relativně levnou metodu k upřesnění jejich diagnostiky.

LITERATURA

1. Bullich G, Domingo G, Fallego A, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int* 2018;94:363–371.
2. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med* 2019; 380:142–151.

Plazmaferéza a glukokortikoidy u těžké ANCA asociované vaskulitidy

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.

N Engl J Med 2020;382:622–631.

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) asociovaná vaskulitida je onemocnění s vysokým rizikem terminálního selhání ledvin a úmrtí. Základním kamenem léčby je imunosupresivní terapie, která vždy zahrnuje indukci vysokými dávkami glukokortikoidů v kombinaci s dalšími imunosupresivy. U pacientů s těžkým průběhem se na začátku onemocnění provádí i plazmaferéza. Přestože tyto postupy zlepšily významně prognózu pacientů, v jejich používání stále zůstávají nezodpovězené otázky. U plazmaferézy nebylo dosud prokázáno, nakolik zlepšuje prognózu z hlediska úmrtí nebo terminálního selhání ledvin. Místo glukokortikoidů v terapii je nezpochybnitelné, mají ale závažné nežádoucí účinky závislé na kumulativní dávce. Zatím neexistuje standardizované doporučení založené na důkazech, jak rychle je možno dávky glukokortikoidů snižovat.

Studie PEXIVAS byla společně koordinována Birmingham Clinical Trials Unit a Lupus and Vasculitis Clinic, Addenbrooke's Hospital. Řídící výbor studie tvořili Michael Walsh (Kanada), Peter A. Merkel (USA) a David J. W. Jayne (Velká Británie). Za Českou republiku byl investigátorem Vladimír Tesař (1. LF UK, Praha).

Protokol byl navržen ve faktoriálním uspořádání 2×2 , kdy se testovala léčba s plazmaferézou a bez plazmaferézy a standardní a redukovaná dávka glukokortikoidů. Pacienti byli zařazováni od června 2010 do září 2016. Věkové rozmezí zahrnovalo pacienty od 15 let, horní hranice nebyla stanovena. Pacienti museli mít nově zjištěnou granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu nebo čerstvý relaps a pozitivní test protilátek proti myeloperoxidáze nebo proteináze 3 kdykoliv v minulosti. Museli mít ledvinové postižení s glomerulární filtrací méně než 50 ml/min/1,73 m² nebo plicní postižení s difúzním alveolárním krvácením.

Randomizace byla provedena počítačovým internetovým systémem v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě plazmaferézou a standardní dávkou glukokortikoidů, plazmaferézou a redukovanou dávkou glukokortikoidů, standardní dávkou glukokortikoidů bez plazmaferézy a redukovanou dávkou

glukokortikoidů bez plazmaferézy. Všichni pacienti dostali indukční léčbu cyklofosfamidem nebo rituximabem. Při randomizaci byla zohledněna stratifikace podle věku (< 60 let vs. ≥ 60 let), renální funkce (kreatinin < 500 μmol/l vs. ≥ 500 μmol/l nebo dialýza), podtypu ANCA (proteináza 3 vs. myeloperoxidáza), závažnosti plicního postižení (žádné krvácení vs. nezávažné krvácení vs. závažné krvácení) a plánované imunosupresivní terapie (intravenózní cyklofosfamid vs. perorální cyklofosfamid vs. rituximab). Studie byla zcela otevřená, kdy všichni zúčastnění znali zařazení k léčbě.

Před randomizací rozhodl místní investigátor, zda pacient bude léčen cyklofosfamidem intravenózně nebo perorálně, nebo rituximabem. Všichni pacienti dostali intravenózní metylprednisolon 1–3 dny v celkové dávce 1–3 g podle rozhodnutí investigátora. Po randomizaci dostávali dávku perorálního prednisonu nebo prednisolonu podle tělesné hmotnosti (< 50 kg, 50–75 kg nebo > 75 kg). První týden byla léčba stejná pro všechny pacienty, ve skupině se standardní dávkou glukokortikoidů se snižovala podle protokolu od třetího týdne, zatímco u redukované dávky se snižovala od druhého týdne na dávku zhruba o 50 % nižší než ve standardní skupině. Po šesti měsících byla kumulativní dávka glukokortikoidů menší o přibližně 60 % oproti standardní dávce. Po 22 týdnech dostávaly obě skupiny 5 mg prednisonu nebo prednisolonu do týdne 52, poté byla udržovací dávka ponechána na zvážení místního investigátora. Pacienti randomizovaní k plazmaferéze dostali dávku odpovídající 60 ml albuminu/kg tělesné hmotnosti. Plazma místo albuminu byla povolena u pacientů s vysokým rizikem krvácení. V prvních 14 dnech bylo provedeno celkem sedm procedur, další nebyly podle protokolu povoleny. Pacienti s refrakterním nebo relabujícím onemocněním po randomizaci byli léčeni dalším pulsem glukokortikoidů bez plazmaferézy. Po třech až šesti měsících léčby cyklofosfamidem byli pacienti převedeni na azathioprin až do 52. týdne, poté byla léčba vedena podle místního investigátora.

Pacienti byli sledováni od randomizace do ukončení studie 30. 7. 2017. Původně se předpokládalo minimálně

dvouleté sledování, ale toto bylo zkráceno, protože většina sledovaných událostí se u pacientů projevila do 12 měsíců od zařazení.

Primárním výsledným ukazatelem byl složený výsledný ukazatel zahrnující úmrtí z jakékoliv příčiny nebo terminální selhání ledvin (ESRD) definované jako 12 a více týdnů souvislé léčby náhradou funkce ledvin. Sekundárními výslednými ukazateli byly úmrtí z jakékoliv příčiny, terminální selhání ledvin, setrvalá remise, závažné nežádoucí příhody, závažná infekce v prvním roce a kvalita života ve vztahu ke zdraví.

Metody statistických analýz jsou popsány velmi obsáhle a zájemce je najde v originální publikaci. Nejdůležitější údaje budou uvedeny u příslušných výsledků.

Do studie bylo zařazeno celkem 704 pacientů v 95 centrech 16 zemí; 352 pacientů bylo randomizováno k plazmaferéze a dalších 352 k režimu bez plazmaferézy; 353 pacientů mělo redukováný režim glukokortikoidů a 351 standardní režim. Medián sledování byl 2,9 roku. Léčbu podle protokolu dostávalo 338 pacientů (96 %) ve skupině s plazmaferézou a 322 pacientů (91,5 %) v kontrolní skupině; 330 pacientů (93,5 %) dostalo redukovanou dávku glukokortikoidů a 325 (92,6 %) standardní dávku glukokortikoidů podle protokolu.

Při analýze intention-to-treat hodnotící všechny zařazené pacienty nastalo úmrtí či ESRD u 100 z 352 pacientů randomizovaných k plazmaferéze a u 109 z 352 pacientů (31,0 %) v kontrolní skupině (poměr rizik [HR] 0,86, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,65–1,13). V primárním výsledném ukazateli tedy nebyl rozdíl. Sekundární výsledné ukazatele se také nelišily mezi skupinami.

Ve skupině hodnocené podle protokolu došlo k úmrtí nebo ESRD u 92 z 330 pacientů (27,9 %) ve skupině s redukovanou dávkou a u 83 z 325 pacientů (25,5 %) ze skupiny se standardní dávkou. Redukovaná dávka tedy nebyla horší než standardní dávka, pokud jde o primární výsledný uka-

zatel. Analýza intention-to-treat, tedy zahrnující všechny randomizované pacienty bez ohledu na skutečnou dávku glukokortikoidů, přinesla podobný výsledek při hodnocení za celé sledované období a HR 0,80 (95% CI 0,58–1,1).

Za první rok od randomizace se rozvinulo 142 závažných infekcí u 96 pacientů (27,2 %) ve skupině s redukovanou dávkou a 180 u 116 pacientů (33 %) ve skupině se standardní dávkou glukokortikoidů (HR 0,69, 95 % CI 0,52–0,93). Skupina s redukovanou dávkou měla tedy infekcí významně méně. Jiné sekundární výsledné ukazatele se mezi skupinami nelišily.

Typy a četnost nežádoucích příhod se nelišily mezi skupinou s redukovanou dávkou a standardní dávkou. Pouze riziko renálních nežádoucích příhod bylo vyšší u skupiny s redukovanou dávkou (neadjustovaný poměr rizik [HR] 1,84; 95% CI 1,18–2,87). Těchto nežádoucích příhod bylo celkem 77 (50 u redukované dávky, 27 u standardní dávky), ale bohužel nejsou blíže specifikovány ani v dodatku dostupném online. Incidence ESRD se však mezi skupinami nelišila (HR 0,96, 95% CI 0,68–1,34).

V diskusi autoři uvádějí mezi silnými stránkami velikost studie a snadno hodnotitelný výsledek. Adherence k léčbě byla dobrá. Výsledky jsou dobře zobecnitelné vzhledem k širokým vstupním kritériím a mezinárodní spolupráci.

Mezi limitace studie řadí investigátoři její otevřený charakter, což může vést k potenciálnímu ovlivnění studie, odlišnému používání konkomitantní terapie a k odlišnému hodnocení výsledků. To však autoři nepovažují za pravděpodobné. Druhou limitací je šířka intervalů spolehlivosti, takže není vyloučeno, že by výsledky mohly být jiné při jinak vybrané populaci, stejně jako by mohly být jiné frekvence nežádoucích událostí.

Studie PEXIVAS tedy neprokázala přínos plazmaferézy v léčbě závažné ANCA asociované vaskulitidy, ale prokázala, že redukováná dávka glukokortikoidů není méně účinná než dávka standardní.

KOMENTÁŘ

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

Vzhledem k tomu, že ANCA asociované vaskulitidy jsou relativně vzácnými onemocněními, je obtížné provést takto rozsáhlou studii a kritéria pro zařazení musejí být relativně široká. Tento aspekt se však může ukázat jako nevýhoda v okamžiku, kdy je v tomto případě plazmaferéza účinná pouze u vybrané skupiny pacientů, kteří se ovšem v širší pojaté studii rozřadí. ANCA asociované vaskulitidy mohou navíc vést k postižení nejrůznějších orgánů. Pokud by se to zohledňovalo při hodnocení, tak by v podstatě většina pacientů musela tvořit vlastní skupinu. Studie MEPEX¹ prokázala 50% redukci terminálního selhání ledvin ve skupině s plazmaferézou oproti podání intravenózního metylprednisolonu u pacientů s koncentrací kreatininu v séru převyšující 500 $\mu\text{mol/l}$, ale nelišilo se přežití pacientů. Takových pacientů bylo ve studii PEXIVAS jen 105, tedy zhru-

ba 29 %. Poměr rizik pro kombinovaný výsledný ukazatel byl u těchto nemocných 0,77 u skupiny s plazmaferézou oproti 0,98 u pacientů s koncentrací kreatininu nižší než 500 $\mu\text{mol/l}$, ale statisticky nebyl tento rozdíl významný. Zda by dosáhl významnosti při větší populaci pacientů, o tom lze jen spekulovat.

Další možnou překážkou jednoznačného hodnocení výsledků může být různá indukční terapie u zařazených pacientů. Zatímco studie MEPEX používala pouze perorální cyklofosfamid, pacienti v PEXIVAS měli tři různé indukční režimy – perorální cyklofosfamid, intravenózní cyklofosfamid a rituximab. Plazmaferéza vykazovala u všech skupin zhruba stejné výsledky. Pokud však jde o kortikoidní režim, u pacientů s rituximabem výsledky favorizovaly spíše standardní dávku. Vzhledem k tomu, že rituximab mělo jako indukční léčbu pouze

109 pacientů (15,5 %) a výsledek u nich není signifikantní, nelze z něho vyvodit jiný závěr, než že se výsledky neliší od ostatních. Rozhodnutí o druhu indukční léčby navíc nepodléhalo protokolu a bylo plně v kompetenci lokálního investigátora. Není tedy vyloučeno, že se tato skupina pacientů lišila i jinými parametry, ať již lepší dostupností moderní péče, nebo délkou sledování, věkem apod.

V současnosti se za nejkvalitnější data považují výsledky randomizovaných zaslepených studií, což prezentovaná studie není. V daném případě by však zaslepení naráželo na technické problémy – zaslepení dávky glukokortikoidů by vyžadovalo částečné použití shodných placebových tablet, což by studii prodražilo. Zaslepení plazmaferézy by pak pravděpodobně naráželo na problémy nejen technické a finanční, ale i etické. Vliv na kvalitu dat by byl v obou případech přinejmenším sporný.

K výsledkům studie vyšel ve stejném čísle editorial,² který komentuje některé další důležité aspekty studie, z nichž částečně vycházím.

První závažnou připomínkou bylo, že k zařazení do studie nebyla nutná renální biopsie. Nebylo tedy jasné, zda byla hodnota renální funkce u pacientů způsobena chronickým poškozením, nebo aktivními změnami. Vzhledem k tomu, že pacienti byli zařazeni i při relapsech, dá se chronické poškození ledvin očekávat. Ve vstupních kritériích bylo však jasně definováno, že pacienti s glomerulární filtrací < 50 ml/min/1,73 m² přetrvávající stabilně déle než tři měsíce před zařazením nemohou být do studie zařazeni. Renální biopsie u pacientů v těžkém stavu není vždy možná. Navíc při relapsu by nějaké chronické změny byly pravděpodobně prokázány v každém případě. Jejich podíl na zhoršení renální funkce by stejně musel být odhadován z poklesu glomerulární filtrace oproti předchozím hodnotám, a nikoliv z biotického nálezu. Naopak u nových pacientů mohla být renální funkce snížena premorbidně na podkladě jiného onemocnění a hodnota glomerulární filtrace nemusela být vůbec známa. Vzhledem k průměrnému věku 63 let se určitý stupeň glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy dá očekávat. Překvapivě však u pacientů ve věku ≥ 60 let byl poměr rizik při plazmaferéze 0,75 (95% CI 0,54–1,04), riziko bylo tedy nižší o přibližně 25 % a tento rozdíl téměř dosáhl statistické významnosti. Požadavek biopsie na začátku studie by tedy podle mého názoru žádný z výše zmíněných problémů nevyřešil.

Dalším důležitým aspektem byl vliv plazmaferézy u pacientů s plicním krvácením. Takových pacientů bylo ve studii pouze 191 (přibližně 27 %). Přesto byl u nich trend k lepším výsledkům při plazmaferéze, nedosáhl však statistické významnosti. Interval spolehlivosti jsou vzhledem k malým počtům pacientů tak široké, že nemohou být podkladem žádného jednoznačného rozhodnutí.

Pokud jde o non-inferioritu redukováné dávky kortikoidů, jde o dobrou zprávu pro pacienty, i když se redukce nežádoucích účinků týká prakticky pouze infekcí. Z nefrologického hlediska je znepokojující vyšší výskyt renálních nežádoucích příhod, ale bez jejich přesného určení se k nim nelze blíže vyjádřit.

Ze studie je možno s určitou opatrností vyvodit následující závěry:

- Plazmaferéza by neměla být součástí standardní léčby ANCA asociované vaskulitidy s postižením ledvin, a to ani při významně snížené glomerulární filtraci. Otázkou stále zůstává, zda by z ní nemohla mít užitek skupina pacientů s rychle se zhoršující funkcí a nepřítomností chronického postižení ledvin v renální biopsii.
- U pacientů s plicním krvácením nebyl ve studii PEXIVAS prokázán lepší účinek plazmaferézy. Trend je však spíše v její prospěch. Nelze tedy jednoznačně říci, že by se neměla používat, a i autoři editorialem ji nadále doporučují.
- Redukovaná dávka kortikoidů není méně účinná než dávka standardní. Nelze ovšem vyloučit, že při indukční terapii rituximabem je vhodné podat dávku standardní.
- Přestože studie byla zaměřena na pacienty s těžkým průběhem ANCA asociované vaskulitidy, téměř tři čtvrtiny nemocných neměly alveolární krvácení a většina neměla renální selhání vyžadující náhradu funkce ledvin, alespoň ne při vstupu do studie. Přesto 22 % pacientů během prvního roku zemřelo nebo utrpělo terminální selhání ledvin. V průběhu celého sledování to pak bylo téměř 30 % pacientů. ANCA asociované vaskulitidy tedy zůstávají onemocněním s velmi závažnou prognózou. Používáním dosavadních způsobů léčby včetně plazmaferézy pravděpodobně dalšího významného zlepšení nelze dosáhnout a bude nutno vyčkat výsledků studií s novými léky. Do té doby budou konkrétní rozhodnutí včetně indikace indukční léčby, udržovací léčby, plazmaferézy a dávek kortikoidů záviset na ošetřujících lékařích a stavu pacienta, což se do velké míry dělo i ve studii PEXIVAS.

LITERATURA

1. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
2. Derebail VK, Falk RJ. ANCA-Associated Vasculitis – Refining Therapy with Plasma Exchange and Glucocorticoids. *N Engl J Med* 2020;382:671–673.

Izolovaná diastolická hypertenze nezvyšuje kardiovaskulární riziko ani riziko chronického onemocnění ledvin

McEvoy JW, Daya N, Rahman F, et al. Association of isolated diastolic hypertension as defined by the 2017 ACC/AHA blood pressure guideline with incident cardiovascular outcomes. *JAMA* 2019;323:329–338.

Doporučení American College of Cardiology a American Heart Association¹ z roku 2017 posunula na základě názoru expertů (bez přímé podpory z klinických studií) proti starším americkým doporučením (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh Report – JNC 7)² hranici vysokého krevního tlaku ze 140/90 mm Hg na 130/80 mm Hg. To změnilo i definici izolované diastolické hypertenze (dříve dle JNC 7 diastolický krevní tlak vyšší než 90 mm Hg u pacienta se systolickým krevním tlakem nižším než 140 mm Hg), která je nově diagnostikována u pacienta s diastolickým krevním tlakem ≥ 80 mm Hg a systolickým krevním tlakem nižším než 130 mm Hg.

Evropská (Evropské kardiologické společnosti [ESC] / Evropské společnosti pro hypertenzi [ESH]) doporučení pro léčbu hypertenze³ označují diastolický krevní tlak 85–89 mm Hg jako vysoký normální a 80–84 mm Hg za normální a doporučují sice také, aby byl u všech osob bez ohledu na kardiovaskulární riziko a přidružená onemocnění cílový diastolický krevní tlak nižší než 80 mm Hg (optimální), tohoto tlaku by ale mělo být dosaženo zejména nefarmakologickými intervencemi a antihypertenzní léčba je při těchto hodnotách indikována jen u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem (zejména s ischemickou chorobou srdeční).

Izolovaná diastolická hypertenze dle definice JNC 7 se vyskytuje častěji u mladších pacientů, je spojena se zvýšeným rizikem budoucího vývoje systolické hypertenze a není asociována (nezávisle na systolickém krevním tlaku) s komplikacemi aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění.^{4–6}

Cílem komentované studie bylo odhadnout v populaci USA prevalenci izolované diastolické hypertenze (definované dle JNC 7 a dle ACC/AHA) a zjistit eventuální vztah mezi izolovanou diastolickou hypertenzí (dle obou definic) a rizikem nově vzniklého aterosklerotického kar-

diovaskulárního onemocnění, srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin.

K analýze byla využita data ze tří velkých studií: průřezové studie NHANES (data z let 2013–2016 byla využita pro určení prevalence izolované diastolické hypertenze), prospektivní observační studie ARIC sledující kohortu 15 792 dospělých ze čtyř různých regionů k odhadu kardiovaskulární a renální prognózy pacientů s izolovanou diastolickou hypertenzí a studie CLUE II, která byla spolu s dalšími daty ze studie NHANES III a NHANES 1999–2014 využita k validaci dat ze studie ARIC.

Měření krevního tlaku i sběr dat byly prováděny za standardizovaných podmínek školeným pracovníkem, sledované cílové kardiovaskulární a renální parametry byly definovány v jednotlivých dílčích studiích, z nichž byla data čerpána. Chronické onemocnění ledvin bylo definováno jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m² se současným poklesem eGFR mezi vstupní a konečnou kontrolou o alespoň 25 %.

Prevalence izolované diastolické hypertenze určená na základě dat od 9 590 dospělých osob ze studie NHANES III 2013–2016 činila 1,3 % dle definice JNC 7 a 6,5 % na základě definice ACC/AHA. Rozdíl v prevalenci byl nejvýraznější u mladých lidí. Pouze u velmi malé části pacientů léčených pro hypertenzi byla antihypertenzní léčba indikována jen na základě zjištění izolované diastolické hypertenze.

Pro analýzu vztahu mezi izolovanou diastolickou hypertenzí a kardiovaskulární a renální prognózou byla využita data od 8 703 osob ze studie ARIC. Ve srovnání s normotenzními pacienty neměli pacienti s izolovanou diastolickou hypertenzí dle definice ACC/AHA zvýšené riziko ani nově vzniklého aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, ani srdečního selhání nebo chronického onemocnění ledvin. Izolovaná diastolická hypertenze také neměla ve validačních kohortách žádný vztah k mortalitě z kardiovaskulárních příčin.

KOMENTÁŘ

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

Absence vztahu mezi izolovanou diastolickou hypertenzí (podle starší i novější definice) a incidencí kardiovaskulárního i renálního onemocnění, srdečním selháním a mortalitou z kardiovaskulárních příčin zpochybňuje roli diastolické hypertenze v patogenezi kardiovaskulárního i renálního onemocnění. Ve studii ARIC nebyl také prokázán žádný vztah mezi izolovanou diastolickou hypertenzí a kardiovaskulárními biomarkery (troponinem T a N-terminálním fragmentem natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP]), které jsou markery přetížení a subklinického strukturálního poškození myokardu.⁶

Výrazný vzestup prevalence izolované diastolické hypertenze při použití definice dle ACC/AHA ve srovnání se starší definicí JNC 7 znamená velký nárůst počtu osob, které budou označeny jako hypertenzní, ačkoliv zřejmě nemají zvýšené kardiovaskulární riziko. Vzhledem k tomu, že ve skupině nemocných s izolovanou diastolickou hypertenzí jsou mladší pacienti zastoupeni častěji než ve skupině nemocných se systolickou hypertenzí, není u velké části pacientů s izolovanou diastolickou hypertenzí vzhledem k nízkému kardiovaskulárnímu riziku ani indikována antihypertenzní léčba. Přesto ale nová definice

izolované diastolické hypertenze znamená, že by až u 0,6 % americké populace mohla být na jejím základě antihypertenzní terapie indikována (až 25 % pacientů s novou indikací k léčbě hypertenze po zveřejnění doporučení ACC/AHA). Diagnóza hypertenze navíc má na pacienta nemalý psychologický vliv a může ovlivnit např. výši různých typů pojištění.

Nálezy této studie se mohou jevit na první pohled v rozporu se staršími observačními daty, která dokumentovala stoupající kardiovaskulární riziko již od diastolického krevního tlaku 75 mm Hg a byla právě jedním z důvodů, proč byla hranice normálního diastolického krevního tlaku snížena na 80 mm Hg.⁷ Data z komentované studie zcela nevylučují potenciální škodlivost vyššího diastolického krevního tlaku, ale ukazují poměrně přesvědčivě, že riziko vyššího diastolického krevního tlaku je minimální u pacientů s normálním systolickým krevním tlakem a že systolický krevní tlak by měl být hlavním cílem antihypertenzní léčby. Diastolický krevní tlak 80–90 mm Hg navíc neměl vztah ke kardiovaskulární prognóze již v některých předchozích observačních⁸ randomizovaných klinických studiích.⁹

LITERATURA

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2199–2269.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh Report. *Hypertension* 2003;42:1206–1212.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
4. Fang J, Madhavan S, Cohen H, et al. Isolated diastolic hypertension: a favorable finding among young and middle-aged hypertensive subjects. *Hypertension* 1995;26:377–382.
5. Quinn S, McEvoy JW. Systolic and diastolic blood pressure and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019;381:1690–1691.
6. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1713–1722.
7. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019;381:243–251.
8. Choi YJ, Kim SH, Kang SH, et al. Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea. *Eur Heart J* 2019;40:724–731.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Target (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.

Nový drahokam v predikci a léčbě akutního poškození ledvin?

Hayek SS, Leaf DE, Samman Tahhan A, et al. Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;382:416–426.

Akutní poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) komplikuje pobyt v nemocnici 10–15 % všech hospitalizovaných pacientů, až 40 % pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci, a dokonce 50 % nemocných na jednotkách intenzivní péče.¹ Rozvoj AKI je silně spojen s nepříznivou krátkodobou i dlouhodobou prognózou. Významně vyšší riziko morbidit a mortality včetně rizika rozvoje *de novo* vzniklého chronického onemocnění ledvin provází především perzistentní formy AKI (tj. trvající déle než 48 hodin a méně než sedm dní) a akutní onemocnění ledvin (acute kidney disease, AKD, 7–90 dní). Časná predikce rozvoje AKI a jeho kauzální léčba představují absolutní priority současného výzkumu. V posledních letech jsme zaznamenali řadu perspektivních biomarkerů, žádný z nich se však zatím v klinické praxi z řady důvodů neuplatnil. Cirkulující solubilní receptor pro plazminogen urokinázového typu (suPAR) je již několik let zkoumán jako biomarker inflamace a imunitní aktivity. Zvýšené plazmatické koncentrace suPAR predikují mortalitu nejen u kriticky nemocných a nemocných v sepsi, ale i u pacientů s nádory, jaterním či kardiovaskulárním onemocněním. Zdá se však, že suPAR není pouhým epifenomenem odrážejícím imuno-inflamatorní odpověď neutrofilů, monocytů a makrofágů. Cirkulující suPAR je schopen přímé aktivity β_3 -integrinu v podocytech ledvin. Důsledkem je podocytární dysfunkce, proteinurie a glomerulární zjizvení. Popsaný mechanismus nicméně nevysvětluje jeho úlohu v patogenezi AKI, kde primárním viníkem je tubulární systém a peritubulární mikrovaskulatura. Souvislostmi mezi suPAR a AKI se detailně

zabývala komentovaná studie. Autoři měřili plazmatické koncentrace suPAR u tří skupin pacientů v riziku rozvoje AKI: 1) periprocedurálně u nemocných podstupujících koronární angiografii (n = 3 827 pacientů), 2) u pacientů po kardiochirurgické operaci (n = 250) a 3) u kriticky nemocných v době jejich přijetí na jednotku intenzivní péče (n = 692). Primárním cílovým ukazatelem bylo riziko rozvoje AKI v prvních sedmi dnech, sekundárním cílovým ukazatelem byla mortalita a AKD v 90 dnech. Riziko rozvoje AKI narůstalo v těsné korelaci s nárůstem hodnot suPAR ve všech třech kohortách pacientů: neadjustované riziko vzniku AKI bylo 3,8násobně vyšší u koncentrací suPAR nacházejících se v nejvyšším kvartilu hodnot. Toto riziko přetrvávalo i po adjustaci na řadu významných kovariát (adjusted odds ratio – vážený poměr šancí [OR] 2,66, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,77–3,99). Incidence AKI u pacientů s nejvyšším kvantilem hodnot suPAR byla ve srovnání s nejnižším kvantilem v jednotlivých skupinách následující: po koronarografii 14 % vs. 4 %, po kardiochirurgickém výkonu 40 % vs. 16 %, u kriticky nemocných 53 % vs. 15 %. Významným počinem autorů je i mechanistický vhled do úlohy suPAR v patogenezi AKI. V myším experimentu s endogenní overexpresí suPAR nebo exogenní aplikací suPAR prokázali autoři významně výraznější poškození ledvin po podání kontrastní látky. Společným mechanismem bylo zvýšení energetických nároků a mitochondriální tvorba superoxidu. Neutralizace suPAR podáním monoklonální protilátky zmírnila funkční a histologické projevy AKI.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie prokázala schopnost suPAR predikovat rozvoj AKI nezávisle na řadě klinických proměnných (včetně výchozí funkce ledvin), a to napříč skupinami s nízkým i vysokým rizikem rozvoje AKI. V tomto poznání se komentovaná práce výrazně liší od většiny recentně studovaných biomarkerů, jejichž

hodnoty se zvyšují až po renálním inzultu, a nemají proto prediktivní význam. Zejména zpřesnění predikce periprocedurálního rozvoje AKI (operační trauma, kontrastní látky apod.) a rozpoznání vysoce rizikových pacientů může otevřít cestu k nalezení a uplatnění intervencí směřujících k mini-

malizaci procedurálních forem AKI. Nicméně jak zmiňuje Frank Tacke ve výborném doprovodném editoriale, interpretace zvýšených hodnot suPAR nebude v klinické praxi vůbec jednoduchá.² Absolutní hodnoty suPAR definující pacienty s nejvyšším rizikem AKI se ve studii významně lišily mezi jednotlivými kohortami nemocných. Posuzování dílčích hodnot bez klinického kontextu tak zcela jistě nebude možné, podobně jako u jakéhokoliv jiného biomarkeru. Navíc významná asociace mezi hodnotami suPAR a orgánovým poškozením se netýká pouze ledvin. Podobné vztahy byly popsány např. u jaterního selhání či u řady inflamatorních stavů (infekce, nádory, kardiovaskulární nemoci, diabetes). Hodnoty suPAR

tak nebude možné u pacientů s řadou přidružených akutních i chronických chorob vnímat jako specifické pro poškození ledvin.

Cenné může být také poznání patogenetické úlohy suPAR v rozvoji AKI (a možná nejen AKI). Experimentální část studie naznačuje, že suPAR není pouhým biomarkerem, ale i přímou součástí patogeneze akutního orgánového poškození, kdy ovlivněním buněčné bioenergetiky a oxidačním stresem zvyšuje náchylnost tubulárního systému k dalšímu poškození. Odstranění suPAR z cirkulace či neutralizace jeho biologického účinku mohou představovat plauzibilní terapeutické cíle a současně podněty pro další translační výzkum.

LITERATURA

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet 2019;394:1949–1964.
2. Tacke F. Risk Prediction for Acute Kidney Injury – Super Important, Now suPAR Easy? N Engl J Med 2020;382:470–472.

Biomarkery renálního poškození a reparace jako prediktory kontrastní látkou indukovaného akutního poškození ledvin (AKI): subanalýza studie PRESERVE

Parikh CH, Liu C, Mor MK, et al. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial.

Am J Kidney Dis 2020;75:187–194.

Kontrastní látkou indukované akutní poškození ledviny (CI-AKI) je třetí nejčastější příčinou akutního poškození ledvin. Je spojeno se zvýšenou morbiditou a mortalitou. V rámci prevence této komplikace je dle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 u pacientů ve zvýšeném riziku pre- nebo periprocedurálně podáván intravenózně izotonický roztok chloridu sodného nebo bikarbonát sodný, ev. perorálně N-acetylcystein. Přes zavedenou klinickou praxi nejsou data podporující uvedenou profylaxi CI-AKI konzistentní. PRESERVE byla multicentrická (USA, Austrálie, Nový Zéland, Malajsie) dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, které se zúčastnilo 5 177 pacientů podstupujících angiografii s vysokým rizikem renálního poškození po podání kontrastní látky s cílem porovnat efekt intravenózní aplikace bikarbonátu sodného s chloridem sodným a perorálního acetylcysteinu s placebem v rámci prevence CI-AKI. Nebyl prokázán přínos bikarbonátu ani acetylcysteinu ve vztahu k mortalitě nebo k ovlivnění AKI. Inkluze pacientů do studie PRESERVE byla podmíněna poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR), stejně jako ve většině ostatních studií týkajících se CI-AKI, hodnocené na základě koncentrace kreatininu v séru. Přestože je rutinně používána, ukazuje se koncentrace kreatininu v séru opakovaně jako marker nedostatečně reflektující tkáňové poškození a zachycující subklinické stadium choroby. Pacienti splňující shodná kritéria na základě sérové koncentrace kreatininu pak tvoří heterogenní populaci s variabilním rizikem vývoje analyzovaných proměnných, což je pro hodnocení klinických studií krucálním problémem.

Cílem subanalýzy studie PRESERVE bylo zjistit, zda by koncentrace některých biomarkerů v séru a v moči mohly pomoci lépe stratifikovat pacienty k ohodnocení mortalit-

ního rizika souvisejícího s podáním kontrastní látky a rizika vývoje CI-AKI. Uspořádání studie PRESERVE ve faktoriálním uspořádání 2×2 umožnilo vedle randomizovaného srovnání intravenózního podání 1,26% bikarbonátu sodného a 0,9% chloridu sodného podávaných v období 24 hodin před provedením angiografie, v jejím průběhu a po jejím skončení dle přesného protokolu zároveň dvojitě zaslepené porovnání účinku perorálně podávaného acetylcysteinu v dávce 1 200 mg hodinu před angiografií a následně 2× denně po dobu čtyř dní v celkem deseti dávkách s placebem. Do studie bylo zahrnuto 5 177 pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR < 45 ml/min/1,73 m², za současné přítomnosti diabetu s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Primární cílový ukazatel (MAKE-D) zahrnoval úmrtí, nutnost dialýzy nebo vzestup koncentrace kreatininu v séru o nejméně 50 % vůči vstupní hodnotě 90. den po intervenci s potvrzením minimálně stejné koncentrace kreatininu v séru za dalších 14 dní. Sekundárním cílovým ukazatelem byla detekce CI-AKI definovaná jako vzestup koncentrace kreatininu v séru o ≥ 25 % nebo o ≥ 44 μ mol/l vzhledem ke vstupní hodnotě za 3–5 dní po angiografii. V subanalýze byly měřeny biomarkery v plazmě (916 pacientů) a v moči (797 pacientů) ze vzorků odebraných 1–2 hodiny před angiografií. Jednalo se o biomarkery tkáňového poškození KIM-1 (kidney injury marker 1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18 (interleukin 18) a o biomarkery reparace MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), UMOD (uromodulin) a YKL-40 (chitinase-3-like protein 1). Ve skupině pacientů, u nichž se po angiografii vyvinuly komplikace splňující kritéria MAKE-D, byl přítomen vyšší vstupní poměr hodnot albumin/kreatinin v moči (UACR) a nižší eGFR. Z plazmatických biomarkerů byla u pacientů splňujících kritéria MAKE-D významně vyšší hod-

nota KIM-1, NGAL a YKL-40, koncentrace UMOD v plazmě byla naopak významně nižší v porovnání s pacienty, kteří primárního výstupu nedosáhli. Z močových biomarkerů byla zaznamenána u pacientů s MAKE-D významně vyšší koncentrace NGAL, IL-18 a YKL-40. Pacienti, u kterých se vyvinulo CA-AKI, měli významně vyšší koncentraci pouze KIM-1 v plazmě v porovnání s pacienty, u kterých k této komplikaci nedošlo. Po adjustaci na UACR a vstupní eGFR zůstaly výsledky plazmatických biomarkerů konzistentní, z močových biomarkerů přetrvávaly významně zvýšené hodnoty IL-18 a YKL-40. Žádný významný rozdíl mezi močovými biomarkery nebyl doložen mezi skupinou CI-AKI a pacienty bez CI-AKI. Nejvyšší senzitivitu a specificitu na základě ROC (Receiver Operating Characteristic) křivky pro ukazatel MAKE-D vykazovala výše koncentrace

YKL-40 v plazmě (0,66; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,59–0,73) a KIM-1 (0,65; 95% CI 0,58–0,72). Další analýza prokázala, že pokud by do vstupního screeningu byli zahrnuti pacienti s hodnotou biomarkerů KIM-1 a YKL-40 převyšující 50% percentil, zvýšil by se výskyt MAKE-D o 12 %, což by vedlo k možné redukci nutného počtu pacientů zahrnutých do studie o 30 % při zachování dostatečné statistické síly studie.

Závěrem lze shrnout, že schopnost plazmatických a močových biomarkerů, které charakterizují jistou míru tkáňového poškození před aplikací kontrastní látky predikovat vývoj kontrastem indukovaného akutního poškození ledviny, je relativně nízká. Nicméně, nové biomarkery mohou pomoci k přesnější stratifikaci pacientů v rámci studií CI-AKI.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Je velmi dobře známo, že akutní poškození ledvin (AKI), zvláště závažné, je rizikovým faktorem pro vývoj či progresi chronického onemocnění ledvin, kardiovaskulárních onemocnění, rekurenci AKI, hospitalizovanost, a v neposlední řadě pro mortalitu. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou vzhledem k nižším renálním rezervám a následně vyššímu riziku progresu do terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) epizody AKI obzvláště problematické. Proto je hledání markerů, které by napomohly identifikovat pacienty nacházející se ve zvláště vysokém riziku, předmětem studií posledních 10–15 let. Nicméně, klinická použitelnost prediktivních modelů složených z různých biomarkerů je stále v začátcích.

Obecně řečeno, za biomarkery jsou považovány látky použitelné k predikci nebo mající roli v etiologii daného jevu, čímž umožňují pochopit patofyziologické mechanismy, jejich rozsah a předpovědět následující vývoj. Ve většině studií, v klinických modelech a v modelech odhadu rizika poškození ledvin jsou používány tradiční markery, koncentrace kreatininu v séru, míra proteinurie nebo albuminurie. Je však také dobře známo, že změny hodnot těchto markerů jsou zachytitelné až v určitém stupni renálního poškození. Navíc, koncentrace kreatininu v séru odráží reálnou hodnotu glomerulární filtrace za stabilních podmínek, ne během poklesu renální funkce a v koncentracích v séru dochází i za běžných podmínek k fluktuacím, mění se míra svalové produkce kreatininu, ovlivňuje jej hmotnost. Změny koncentrací kreatininu v séru se opožďují za změnami renální funkce s odstupem 2–5 dní. Kreatinin není pouze filtrován v glomerulu, ale je rovněž secernován v tubulech. Sekrece může být ovlivněna nejen poškozením ledvin, ale i některými léky modifikujícími tubulární sekreci (např. trimetoprim, salicyláty). Dalším z biomarkerů reflektujících glomerulární poškození je sérový cystatin, volně filtrovaný v glomerulech, reabsorbovaný v proximálním tubulu, bez podílu tubulární sekrece. Jeho sérové koncentrace nejsou ovlivněny hmotností, změnami svalové masy nebo nutriční. Poločas eliminace cystati-

nu je třikrát kratší než poločas kreatininu v séru (1,5 hodiny), proto jeho koncentrace při poklesu renální funkce stoupají rychleji, s odstupem 12 až 24 hodin. Albuminurie ovšem snižuje jeho míru reabsorpce. Pokud u pacienta dochází k albuminurii, kompetuje albumin s cystatinem vzhledem ke stejnému způsobu tubulární reabsorpce, tudíž u pacientů s proteinurií nelze cystatin jako marker glomerulární filtrace použít.

V případě epizody AKI rapidně stoupají v moči koncentrace proteinů reflektujících tubulární poškození. Tyto markery jsou detekovatelné i v moči osob bez AKI a je známa jejich asociace s vyšší mírou progresu CKD, nezávisle na glomerulární funkci a albuminurii. Výskyt některých tubulárních proteinů v moči při nepatrném poškození tubulů by tak mohl pomoci identifikovat osoby s onemocněním ledvin, u nichž zatím nedošlo k detekovatelným změnám glomerulárních markerů. Pacienti se stejnou eGFR a UACR se známkami tubulárního poškození či dysfunkce budou pravděpodobně méně odolní vůči toxickým, zánětlivým nebo hemodynamickým inzultům než pacienti s intaktními tubuly a funkcí.

Mezi běžně vyšetřované markery tubulárního poškození s ohledem na AKI patří především NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury marker 1) a IL-18 (interleukin 18). Kromě nich jsou zkoumány další, odrážející spíše funkci tubulárních buněk než poškození: uα1m (močový alpha-1-mikroglobulin), uβ2m (močový beta-2-mikroglobulin), uUMOD (močový uromodulin). NGAL je považován za spolehlivý diagnostický a prognostický marker AKI. Jeho sérové a močové koncentrace stoupají mnohem dříve, již po dvou hodinách od inzultu, a má vyšší senzitivitu než sérový kreatinin při akutním poškození ledvin. Vzestup sérových a močových koncentrací NGAL je patrný při AKI indukovaném kontrastní látkou, při AKI na podkladě ischemie a lékového poškození (takrolimus, cyklosporin A). NGAL dosahuje měřitelných hodnot i u zdravé populace, je volně filtrován glomeruly, reabsorbován v proximálním tubulu, albuminurie

jeho exkreci zvyšuje. Vzestup močových koncentrací je pro ranou detekci AKI specifitější než vzestup koncentrací sérových. Vzestup močových koncentrací NGAL u pacientů v septickém šoku umožňuje predikovat vývoj AKI. U příjemců po transplantaci jater byl popsán jako senzitivní a specifický marker AKI, u příjemců po transplantaci ledviny od kadaverózního dárce v kombinaci s IL-18 v moči jako senzitivní časný prediktor opožděného nástupu funkce štěpu. Vzestup koncentrace IL-18 v moči je vysoce senzitivní a specifický pro ischemické a toxické AKI. Byl rozsáhle studován a popsán jako senzitivní prediktivní marker AKI u pacientů po kardiokirurgických výkonech. Dosud nejednoznačné výsledky přinesly studie týkající se močových koncentrací IL-18 po podání kontrastní látky u pacientů s CI-AKI. KIM-1 je membránový glykoprotein, který se v moči zdravých jedinců nevyskytuje. Hraje roli v regeneraci poškozených epitelálních buněk. Byla popsána jeho přítomnost v moči pacientů 24 hodin po koronarografii s aplikací izoosmolární a hypoosmolární kontrastní látky, u kterých během 48 hodin po výkonu nedošlo k významným změnám sérové koncentrace kreatininu. Močový KIM-1 se jeví jako potenciálně senzitivní biomarker AKI. Několik studií prokázalo asociaci mezi plazmatickou koncentrací KIM-1 a progresí CKD. Močový UMOD je syntetizován v ascendentním raménku Henleovy kličky a v distálním tubulu. Jeho koncentrace odráží funkční schopnosti tubulů. Nižší koncentrace

uMOD jsou asociovány s progresí CKD nezávisle na eGFR a UACR. Recentní studie SPRINT potvrdila jak zmíněnou asociaci, tak vztah mezi nižšími koncentracemi uMOD a následným rizikem vzniku AKI během téměř čtyřletého sledování nezávisle na eGFR, UACR, dalších rizikových faktorech CKD a AKI. YKL-40 je produkován řadou buněk v rámci imunitní odpovědi na buněčné poškození. Některé studie vyhodnotily močový YKL-40 jako dobrý prediktor sepsí indukovaného AKI. U pacientů po transplantaci ledviny jeho vyšší koncentrace v moči lépe než sérové nebo močové koncentrace NGAL refletovaly riziko a tíži AKI. Na druhé straně, dle některých dat jsou vysoké koncentrace YKL-40 provázeny elevací hodnot zánětlivých parametrů a ovlivněny proteinurií, což naznačuje spíše roli v inflamatorních procesech než v patofyziologii AKI.

Závěrem, v současnosti se mnohé proteiny, jejichž hodnoty odrážejí tubulární funkce a poškození, jeví jako potenciálně vhodné k odhadu míry akutního poškození ledvin. Nicméně, jejich prediktivní role v odhadu vývoje CKD zůstává nejasná. Zvýšená plazmatická a močová koncentrace biomarkerů před expozicí kontrastní látky do jisté míry reflektuje preexistující tkáňové poškození, nicméně je slabým prediktorem reakce tkáně na podání kontrastní látky. K tomu, abychom porozuměli, jakým způsobem využít nových biomarkerů k odhadu reparačních schopností ledvin a vytvořit z nich prognostický nástroj, je potřeba dalších studií.

LITERATURA

1. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al.; PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603–614.
2. Schulz CA, Engström G, Nilsson J, et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:265–273.
3. Bullen AL, Katz R, Lee AK, et al. The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. *Kidney Int* 2019;96:470–479.
4. Mosa O, Skitek M, Jerin A. Validity of Klotho, CYR61 and YKL-40 as ideal predictive biomarkers for acute kidney injury: review study. *Sao Paulo Med J* 2017;135:57–65.
5. Liu KD, Yang W, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:909–914.

Akutní renální selhání na podkladě „warfarinové“ nefropatie

MUDr. Vojtěch Krátký; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální selhání – antikoagulační terapie – warfarin

Devětašedesátiletý pacient při návštěvě Prahy vyhledal lékařské ošetření ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) pro spontánní rozvoj epistaxe trvající zhruba tři hodiny. Krvácení bylo ošetřeno přední tamponádou na ORL oddělení VFN a pacient byl odeslán k dovyšetření na Společný příjem interně nemocných. Pacient i přes cílené dotazy neudával žádné další krvácivé projevy, pouze pozoroval zhruba dva týdny trvající kašel s expektorací nažloutlého sputa, pro které byl postupně přeléčen dvěma antibiotiky, a zhoršení chronické dušnosti s otoky dolních končetin. Anamnesticky i při vyšetření byla u pacienta popsána fibrilace síní při terapii amiodaronem a nově tři měsíce podávaná terapie warfarinem (poslední dostupná hodnota mezinárodního normalizovaného poměru [INR] před dvěma měsíci byla 3,44). Dále měl nemocný v anamnéze lymfom z plášťových buněk, který byl diagnostikován před šesti lety, ale nyní se nacházel již pět let v remisi. V rámci interního vyšetření byly zjištěny jako hlavní laboratorní odchylky akutní renální selhání s koncentrací kreatininu v séru 529 $\mu\text{mol/l}$ a s koncentrací urey 28 mmol/l (před devíti měsíci byla v rámci dispenzarizace koncentrace kreatininu v séru 109 $\mu\text{mol/l}$), hyperwarfarinizace s hodnotou INR 6,13 a normocytární normochromní anémie s hodnotou hemoglobinu 112 g/l . Na provedeném rentgenovém snímku hrudníku byl popsán v levém kostofrenickém úhlu malý pleurální výpotek a v pravém středním i dolním plicním poli cárovité zastření. Pacientovi byl podán Kanavit i.v. a Tensiomin pro dekompenzovanou hypertenzi s tlakem 160/100 mm Hg a k dalšímu vyšetření a léčbě byl odeslán k hospitalizaci na Kliniku nefrologie VFN.

Po přijetí na naši kliniku bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha s nálezem zcela setřelé struktury ledvin bez zachované kortikomedulární diferenciace, sonograficky nebyly popsány známky městnání v kalichopánvičkovém systému a v dlouhé ose měřila pravá ledvina 105 mm, levá ledvina pak 107 mm. V chemickém rozboru moči byla nale-

zena orientačně bílkovina 1 g/l , v močovém sedimentu pak byla zjištěna výrazná erytrocyturie 4 679 $\times 10^6/\text{l}$. Vzhledem k abnormálnímu nálezu na rentgenovém snímku hrudníku bylo doplněno druhý den po přijetí vyšetření plic pomocí HRCT (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením); byl popsán fluidothorax bilaterálně a diskrétní alveolární zastření vpravo centrálně – diferenciatně diagnosticky popsané jako pozánětlivé změny nebo stav po plicní hemoragii. Odebrané imunologické markery včetně protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) a protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) však byly negativní. Při vyšetření močového sedimentu pomocí fázového kontrastu bylo ze 100 erytrocytů 60 dysmorfních a 40 izomorfních, bez nálezu akantocytů. Pacient byl oligoanurický s maximálním výdejem 450 ml moči za 24 hodin. Pro další narůst hodnot dusíkatých metabolitů v těle (koncentrace kreatininu v séru 710 $\mu\text{mol/l}$, urea 37,2 mmol/l) a klinické i laboratorní známky převodnění navzdory diuretické terapii (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B [NT-proBNP] 10 092 ng/l) byla provedena třetí den hospitalizace akutní hemodialýza. Následně bylo nutné pokračovat v hemodialýzách třikrát týdně. V diferenciatně diagnostickém procesu byla zvažována akutní intersticiální nefritida po léčbě antibiotiky. Proto bylo rozhodnuto o podání kortikosteroidů. Terapie byla započata třemi pulsy přípravku Solu-Medrol® po 250 mg a následně bylo pokračováno podáváním přípravku Prednison® v dávce 60 mg/den s postupnou detrakcí. Vzhledem k nejasné etiologii akutního selhání ledvin byla snaha o časnou biopsii ledviny. Ta však byla opakovaně odložena pro nemožnost normalizovat koagulační parametry, a to navzdory opakovanému podání vitamínu K. Hodnoty koagulačních parametrů umožnily bezpečné provedení renální biopsie až desátý den hospitalizace.

V renální biopsii byly zastíženy zvětšené glomeruly s difúzně globálně rozšířenými mezangiálními prostory, fokálně segmentálně byly se zvýšenou mezangiální

buněčnosti. Ve dvou glomerulech se masivně nacházely erytrocyty volně v močovém prostoru a v jednom glomerulu segmentální epitelový srpek, pravděpodobně jako reakce na masivní přítomnost erytrocytů. V intersticiu byla zjištěna fokální fibróza v rozsahu přibližně 20 %. Zánět v intersticiu byl minimální. Část tubulů byla s erytrocytárními válci a prakticky odloupaným epitelem s morfologií akutní tubulární nekrózy (ATN). Morfologie ATN byla zastižena i jinde, místy s regenerací. Svalová arterie byla provázena fokální fibroelastózou intimy nevelkého rozsahu, arterioly byly s insudáty. Imunofluorescenční test prokázal pozitivní imunoglobulin G (IgG), C3, C1q a lehké řetězce kappa jako globálně difuzní granule až malé plošky v mezangiu. Závěr biopsie proto zněl: war-

farinová nefropatie s erytrocytárními válci a s toxickou akutní tubulární nekrózou z iontů železa z rozpadajících se erytrocytů na pozadí mezangioproliferativní glomerulonefritidy s monoklonálními depozity, velmi pravděpodobně jako důsledek proběhlého procesu při manifestaci lymfomu z buněk pláště.

Renální selhání na podkladě warfarinové nefropatie bylo vzhledem k absenci možnosti specifické léčby dále řešeno konzervativně. Pacient byl k další péči předán do spádového hemodialyzačního střediska. Po propuštění bylo nutno provádět hemodialýzu třikrát týdně, postupně však docházelo k obnovení renálních funkcí. Po čtyřech měsících od přijetí je pacient hemodialyzován jedenkrát týdně s výhledem na úplné odpojení od hemodialýzy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

„Warfarinová“ nefropatie, nověji s antikoagulancii asociovaná nefropatie (ARN), není až tak vzácnou komplikací podávání antikoagulační terapie. Dříve se vyskytovala výhradně po podávání warfarinu, v současné době jsou popsány případy, kdy se tato forma poškození ledviny vyskytuje i po léčbě novými perorálními antikoagulancii (NOAC), resp. přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), jako je třeba dabigatran,¹ či dokonce po podání duální antiagregace.² Incidence onemocnění není úplně známa, jelikož řada případů proběhne asymptoticky či bez stanovení správné diagnózy. Odhaduje se, že asi 20 % nemocných léčených warfarinem vyvine ARN někdy v průběhu léčby, přičemž u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) premorbidně je toto riziko zvýšeno na 33–37 % v porovnání s nemocnými bez CKD, kde představuje kolem 16,5 %.³ Vyloučeno také není, že současná koincidence ARN s některou jinou proliferativní glomerulonefritidou (GN) (např. IgA nefropatií či non-IgA mezangioproliferativní GN) může zvyšovat pravděpodobnost krvácení do renálního parenchymu, a tím rozvoj ARN. Kromě výše popsaného případu jsme pozorovali ARN ještě u jednoho nemocného, který měl současně IgA nefropatii. Víme také, že výskyt ARN zvyšuje celkovou mortalitu nemocných až o 50 %.

Definice ARN je založena na rozvoji akutního poškození ledvin (AKI) (tedy vzestupu hodnoty S-kreatininu > 26,5 $\mu\text{mol/l}$ během 48 hodin či > 50 % během sedmi dnů proti původní hodnotě kreatininu), které není vysvětlitelné jinou příčinou a při němž je současně hodnota INR vyšší než 3.⁴ Zvýšeným rizikem vzniku ARN jsou ohroženi starší jedinci, diabetici, nemocní s CKD, hypertonici a nemocní se srdečním selháním. Riziko může akcentovat i medikace, jež interferuje s warfarinem a zvyšuje INR (např. některá antibiotika, jak bylo popsáno i u našeho pacienta). Typickými projevy onemocnění jsou mikroskopická či makroskopická hematurie, vzestup krevního tlaku a zhoršující se renální funkce. Jen minorita nemocných

podstoupí renální biopsii, protože v době rozvoje onemocnění má výrazně prodlouženou koagulaci. Pokud se podaří biopsii provést alespoň odloženě po normalizaci INR, lze zde zastihnout glomerulární hemoragii s krvácením do Bowmanského pouzdra, erytrocytární válce v tubulech s jejich obstrukcí a případně s akutní tubulární nekrózou (rovněž vše přítomno u pacienta v naší kazuistice). Jsou-li přítomny mikrovaskulární kalcifikace s intimální proliferací, ukazuje to většinou na dlouhodobější toxicitu warfarinu.

Na molekulární úrovni se předpokládá, že blokáda trombinu navozená warfarinem či přímými inhibitory trombinu je spojena se současnou blokádu PARs (proteinázou aktivované receptory), které jsou nezbytné pro udržení integrity endotelové bariéry.⁵ Výsledkem je její porušení a přestup erytrocytů do glomerulu a močového prostoru. To pak spustí kaskádu dalších dějů, které mohou být vyvolány toxickým působením hemu na tubulární buňky. Jiné možné vysvětlení zahrnuje snížení koncentrace proteinu C po podání antikoagulační léčby. Aktivovaný protein C má antiapoptotický a antiinflamatorní efekt nejen na endotel, ale i na podocyty, kde navíc zvyšuje jejich adhezivitu k epitelu bazální membrány.⁶

Léčba ARN je pouze symptomatická. Zahrnuje rychlé odnětí perorálních antikoagulancií a převedení nemocného na léčbu nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Těsná kontrola krevního tlaku a vysazení dalších potenciálně rizikových léků (kyselina acetylsalicylová, klopidoogrel, tiklopidin, nesteroidní antiflogistika, ...) jsou také nesmírně důležité. Pokud se perorální antikoagulace vrací zpět do léčby, je nezbytné časté monitorování INR, jelikož nemocní s optimálním rozmezím INR mají menší riziko ARN a další ataky AKI. Důležité je také pravidelně monitorovat renální funkce a v případě jejich zhoršení zvážit redukci dávek perorálních antikoagulancií či jejich úplné vysazení (týká se zejména dabigatranu a rivaroxabanu).

LITERATURA

1. Sharfuddin N, Nourbakhsh M, Box A, et al. Anticoagulant Related Nephropathy Induced by Dabigatran. *Case Rep Nephrol* 2018;2018:7381505.
2. Krátká K, Havrda M, Honsová E, Rychlík I. Biologically proven “Anticoagulation-Related Nephropathy” Induced by Dual Antiplatelet Therapy. *Case Rep Nephrol Dial* 2018;8:216–222.
3. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
4. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016;14:461–467.
5. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407:258–264.
6. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood* 2012;119:874–883.

Vakcinace u pacientů s onemocněním ledvin a po transplantaci

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin – inaktivované vakcíny – očkování – transplantace ledviny

Infekční komplikace jsou jedním z nejčastějších komplikací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD).¹ Ve srovnání s obecnou populací se infekce u pacientů s CKD vyskytují častěji, mají závažnější a protrahovaný průběh s vyšším rizikem úmrtí. Samotná infekce může dále vést k dekompenzaci základního onemocnění, např. k progresi do nezvratného selhání ledvin, ke zhoršení ischemické choroby srdeční, chronického srdečního selhání, diabetes mellitus (DM).² Zvýšené riziko infekce je u pacientů s renálním onemocněním dáno imunokompromitovaným až imunosuprimovaným stavem. K oslabení imunitního systému přispívá uremie, anémie, vyšší věk spojený s oslabenou výkonností imunitního systému, hypoalbuminémie při malnutrici, nefrotickém syndromu, jiná závažná přidružená onemocnění (např. DM), ale i samotná hemodialýza či opakovaný pobyt ve zdravotnických zařízeních.³

Některým z infekčních onemocnění lze předcházet vakcinací. Přestože pacienti s onemocněním ledvin a po transplantaci jsou mnohem více náchylní k infekcím, a patří proto mezi prioritní z hlediska očkování, podstatné množství těchto pacientů zůstává neočkováno.^{4,5} Takto nechránění pacienti jsou kromě závažného rizika potenciálně smrtelné infekce vystaveni i riziku rejekce a ztráty transplantované ledviny. Očkování pacienti mají naopak významně lepší přežití.⁶

K nízké míře proočkovanosti jistě přispívají i mýty, které o očkování kolují. Pacienti, ale i odborná veřejnost se domnívají, že očkování (nejen) v populaci s CKD a po transplantaci nefunguje a pacienty před nákazou neochrání. Je pravda, že tito pacienti ve srovnání s obecnou populací dosahují nižší postvakcinační ochrany. Očkování u nich vede k nižší sérokonverzi, nižším absolutním koncentracím protilátek v séru, které rychleji klesají v čase. Navíc u této specifické populace chybějí dostatečné údaje o trvání postvakcinační ochrany.⁷

Šance na účinnou postvakcinační odpověď klesá s věkem, s progresí renální dysfunkce, je závislá na míře imunosupresivní léčby, zejména na dávce mykofenolát mofetilu.^{8–10} Proto by očkování mělo být zahájeno v čas-

ném stadiu chronického onemocnění ledvin. Po transplantaci nebyl interval jednoznačně stanoven, obecně se doporučuje s očkováním počkat tři až šest měsíců do ustálení imunosupresivní léčby. V případě hrozící epidemie či začátku sezony chřipky je možné očkovat i jeden měsíc po transplantaci. Očkování neživou vakcínou příliš časně po transplantaci nepředstavuje pro pacienta riziko infekce, může ale vést ke slabší a méně účinné postvakcinační odpovědi a k riziku nedostatečné séroprotektce. Po aplikaci rituximabu by se očkování mělo odložit o šest měsíců.

Postvakcinační ochrana obvykle nastupuje po dvou týdnech, dosahuje svého maxima jeden až tři měsíce po očkování, přetrvává minimálně šest měsíců (v případě chřipky). U očkování s dobrou korelací mezi séroprotektivní koncentrací protilátek a skutečnou postvakcinační ochranou (např. tetanus, hepatitida B, klíšťová encefalitida) se doporučuje v odstupu minimálně čtyř týdnů, ideálně dvou měsíců, zhodnotit bezprostřední či dlouhodobou postvakcinační imunitu sérologickým vyšetřením.

Mezi nástroje, jak obecně zvýšit šanci na účinnou postvakcinační odpověď, patří vyšší dávka vakcíny, přídatná dávka (tzv. booster), použití adjuvantní vakcíny či intradermální podání. U pacientů po transplantaci ledviny se v případě očkování proti chřipce prokázaly jako účinné první dva uvedené způsoby, tj. vyšší dávka vakcíny nebo booster.¹¹ Vzhledem k nižší odpovědi na očkování u pacientů s CKD by měly být očkovány i osoby blízké, žijící ve společné domácnosti a ošetřující zdravotnický personál, u kterých se předpokládá dobrá odpověď na očkování a vytvoření pomyslného ochranného zámostku kolem nechráněných osob.

Ačkoliv se v minulosti objevily obavy ohledně zvýšené T lymfocytární reaktivity a novotvorby HLA protilátek po očkování, v současné době pro toto neexistují žádné relevantní klinické údaje a očkování není spojeno s rizikem odhojení transplantovaného orgánu. Naopak, vakcinace snižuje morbiditu a mortalitu v transplantované populaci.¹²

Doporučené a možné očkování u pacientů s chronickým onemocněním ledvin shrnuje **tabulka 1**. Mezi základní patří očkování proti pneumokokovým onemocněním, virové hepatitidě typu B (HBV), chřipce, varicele.

Pacienty po transplantaci ledviny podstupující imunosupresivní léčbu je možné očkovat pouze inaktivovanými, tj. neživými vakcínami dle doporučení pro obecnou populaci.¹³ Přehled inaktivovaných vakcín vhodných pro toto použití je uveden v **tabulce 2**. Při výběru očkovací látky je třeba postupovat individuálně, ideálně ve spolupráci s očkovacím a transplantacním centrem.

Po transplantaci jsou kontraindikovány živé oslabené vakcíny pro riziko replikace a diseminace onemocnění (**tab. 3**). U kandidátů transplantace se doporučuje očkovat před samotnou transplantací a dodržet minimálně dvoutýdenní odstup mezi aplikací živé vakcíny a samotnou transplantací, ideální doba je měsíc.¹⁴ Pokud by byla živá vakcína aplikována nedopatřením, doporučuje se podat specifickou antivirovou terapii (např. oseltamivir v případě očkování živou intranazální vakcínou proti chřipce) a následně očkovat neživou alternativou vakcíny.¹⁵

Chřipka

Onemocnění chřipkou zásadně zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů s CKD a po transplantaci a prostřednictvím přímých i nepřímých imunitních mechanismů zvyšuje riziko rejekce transplantovaného orgánu. U těchto pacientů se doporučuje každoroční očkování proti chřipce, ideálně před předpokládaným začátkem chřipkové sezony. Je možné očkovat už měsíc po transplantaci. Preferuje se intramuskulární podání standardní dávky tetravalentní inaktivované štěpené vakcíny (např. Vaxigrip Tetra®).

Pneumokok

Hlavními obávanými projevy infekce *Streptococcus pneumoniae* jsou tzv. invazivní pneumokoková onemocnění jako pneumonie, meningitida, sepse. Pneumokokové onemocnění často komplikuje chřipku, proto se u neočkovaných pacientů doporučuje při vakcinaci proti chřipce současně podání pneumokokové vakcíny jako prevence rozvoje superinfekce. K tomu slouží 13valentní konjugovaná vakcína (Prevenar 13®) a 23valentní polysacharidová vakcína (momentálně není v ČR dostupná).

Hepatitida B

Ideální doba pro podání vakcíny proti hepatitidě B je co nejdříve v průběhu chronického onemocnění ledvin z důvodu větší šance na efektivní postvakcinační imunitní odpověď. Doporučené schéma dávkování je 20 µg, tj. 1 ml nultý, první, šestý měsíc. Pacienti s pokročilou poruchou funkce ledvin mají sníženou imunitní odpověď na vakcínu proti hepatitidě B, proto se k zajištění dostatečné tvorby ochranných protilátek u pacientů v predialýze nebo léčených dialýzou doporučuje použití adjuvantní vakcíny, přidání jedné dávky ve druhém měsíci a navýšení dávky antigenu (tj. podání vakcíny Fendrix®, 40 µg, tj.

2 ml, schéma nultý, první, druhý, šestý měsíc). Po šesti až osmi týdnech dokončeného schématu očkování je potřeba provést sérologickou kontrolu anti-HBs protilátek. Minimální protektivní koncentrace je 10 mIU/ml. Pokud pacient po aplikaci základního schématu této koncentrace nedosáhne, je nutné celé očkovací schéma aplikovat znovu. V případě, že se koncentrace protilátek pohybuje mezi 10–100 mIU/ml, aplikuje se jedna booster dávka. Pokud pacient nevytvoří protilátky ani po druhém očkovacím schématu, je označen za non-respondéra a další očkování se již neprovádí.

U dialyzovaných pacientů se provádí pravidelná kontrola anti-HBs protilátek jednou za dva až tři měsíce. Při poklesu hodnoty protilátek pod 100 mIU/ml již nelze zaručit dlouhodobou ochranu, a proto je vhodné podat booster dávku a dále vyšetřovat anti-HBs protilátky jedenkrát ročně. Některá doporučení se v tomto liší a doporučují aplikaci booster dávky až při poklesu pod 10 mIU/ml.

Po transplantaci vykazují protektivní koncentrace anti-HBs protilátek rychlý pokles, doporučuje se proto provádět sérologickou kontrolu každých 6 až 12 měsíců. V případě nedostatečné ochranné koncentrace protilátek (< 10 mIU/ml) je potřebná revakcinace posilující dávkou a opětovná kontrola anti-HBs protilátek. Dle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je vhodné u pacientů po transplantaci ledviny zajistit přeočkování již při poklesu koncentrace anti-HBs pod 100 mIU/ml z důvodu výhledového rychlého poklesu ochranných protilátek.¹⁶

Meningokok

Očkování proti meningokokovi je doporučováno u pacientů s CKD a po transplantaci ledviny s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií), poruchou/deficitem komplementu a před zahájením léčby ekulizumabem. K očkování je nejběžněji používána konjugovaná tetravakcína (MCV4) proti čtyřem séro skupinám – A, C, W-135, Y (Nimenrix®, Menveo®). Konjugovaná tetravakcína je z dostupných vakcín pro zajištění co nejširší dostupné ochrany nejvhodnější. Další zaregistrovanou vakcínou je rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti séro skupině B, vakcína MenB (Bexsero®, Trumenba®), která pokryje 74 % všech meningokoků skupiny B v ČR. Doporučuje se kombinace obou vakcín v odstupu minimálně 14 dní, v případě potřeby lze vakcíny aplikovat současně, avšak do odlišných míst na těle. K udržení dlouhodobé imunity je doporučeno u obou vakcín přeočkování, u MCV4 v pětiletých intervalech, u MenB nebyl interval přeočkování dospělých pacientů zatím stanoven.

Tetanus

Imunizace proti tetanu by měla být aktualizována podle obecných doporučení pro dospělé populaci. Očkování inaktivovanou vakcínou proti tetanu na bázi toxoidu je dostatečně imunogenní a bezpečné i v transplantované populaci.

TAB. 1 Doporučené a možné očkování u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

	Doporučeno u CKD 3–5	Možné použít u CKD 3–5
HAV		Ano
HBV	Ano	
DTaP		Ano
HPV		Ano
Chřipka	Ano	
Varicela		Ano
Pásový opar		Ano
Pneumokok	Ano	
Meningokok		Ano
Poliomyelitida (IPV)		Ano
Poliomyelitida (OPV)		NE
HiB		Ano
Japonská encefalitida		Ano
Břišní tyfus		Ano
Vzteklina		Ano
MMR		Ano

DTaP – vakcína proti záškrtu, tetanu a pertusi s nižším obsahem antigenu; HPV – vakcína proti lidskému papilomaviru; IPV – inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě určená k injekční aplikaci; MMR – vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám; OPV – živá atenuovaná vakcína proti poliomyelitidě určená k perorální aplikaci.

Převzato z ³.

TAB. 2 Přehled inaktivovaných vakcín, které lze aplikovat pacientům po orgánových transplantacích včetně názvu aktuálně registrovaných a dostupných na českém trhu (k 1/2020)

Onemocnění	Příklady vakcín
Břišní tyfus	Typhim Vi®
Chřipka	Fluarix Tetra®, Vaxigrip Tetra®
Dětská obrna	Imovax Polio®
<i>Haemophilus influenzae</i> typu b	Hiberix®
Hepatitida typu A	Avaxim®, Havrix®, Vaqta®
Hepatitida typu B	Engerix-B®, Fendrix®
Japonská encefalitida	Ixiaro®
Klíšťová encefalitida	Encepur®, FSME-IMMUN®
Lidský papilomavirus (HPV)	Cervarix®, Gardasil 9®
Meningokoková infekce	Bexsero®, Trumenba® (proti meningokokům sk. B), Neisvac-C® (proti meningokokům sk. C), Nimenrix®, Menveo® (proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y)
Pneumokoková infekce	Prevenar 13®, Pneumovax 23®#
Tetanus	Tetavax®, Vacteta®
Varicella zoster virus – sekundární infekce (pásový opar)	Shingrix®#
Vzteklina	Verorab®
Záškrt, tetanus, dávivý kašel	Adacel®, Boostrix®, Infanrix®

Tabulka neobsahuje výčet všech dostupných kombinovaných vakcín.

Není v ČR momentálně dostupná.

TAB. 3 Přehled živých oslabených vakcín, které jsou kontraindikovány u pacientů po orgánových transplantacích

Onemocnění	Název vakcíny
Spalničky, příušnice, zarděnky	Priorix®, M-M-RVaxPro®
Varicella zoster virus Primární infekce (plané neštovice) Sekundární infekce (pásový opar)	Varilrix®, Zostavax®#
TBC	BCG vakcína
Chřipka	Fluenz Tetra® (intranazální živá vakcína)
Břišní tyfus	Vivotif®
Dětská obrna	Polio Sabin®*
Japonská encefalitida B	Živá vakcína není v ČR dostupná
Žlutá zimnice	Stamaril®

* Není v ČR registrována, # není v ČR dostupná.

Varicella zoster virus (VZV)

Pásový opar je častou komplikací po transplantaci ledviny. V průběhu sedmi let se pásový opar vyvine u 10 % pacientů, z toho 20 % z nich trpí postherpetickou neuralgií.¹⁷ Vakcína proti VZV je schopna podstatně snížit riziko těchto komplikací. Živá vakcína (Zostavax®), která byla po transplantaci kontraindikována, ale bylo možné ji aplikovat u kandidátů transplantace minimálně dva týdny před výkonem, není již v současné době na českém trhu dostupná. V budoucnu bychom mohli očekávat širší dostupnost již registrované neživé subjednotkové rekombinantní vakcíny proti VZV (Shingrix®) vhodné i pro pacienty podstupující imunosupresivní léčbu.

Shrnutí

Očkování představuje bezpečný a účinný způsob, jak u pacientů s onemocněním ledvin zásadně snížit riziko infekce a přidružených komplikací, dekompenzace základního onemocnění, ztráty transplantovaného orgánu a úmrtí. Vakcinační anamnéza, kontrola postvakcinační ochrany a vytvoření vakcinačního plánu by měly být součástí vyšetření před transplantací ledviny. Cesta ke zlepšení nízké proočkovanosti populace s CKD vede přes důslednou edukaci pacientů i zdravotníků a vyvracení mýtů. K zajištění efektivity je vhodné očkování plánovat na období před transplantací, ideálně do časného stadia chronického onemocnění ledvin, po transplantaci ledviny počkat na ustálení imunosupresivní léčby.

LITERATURA

1. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:199–204.
2. Cheikh Hassan HI, Tang M, Djurdjev O, et al. Infection in advanced chronic kidney disease leads to increased risk of cardiovascular events, end-stage kidney disease and mortality. *Kidney Int* 2016;90:897–904.
3. Chlábek R. Očkování hemodialyzovaných osob a pacientů s chronickým renálním selháváním. In: Chlábek R (Ed.). *Očkování dospělých*. Praha: Mladá fronta, 2018.
4. Bond TC, Patel PR, Krisher J, et al. Association of standing-order policies with vaccination rates in dialysis clinics: a US-based cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2009;54:86–94.
5. Lee DH, Boyle SM, Malat G, et al. Low rates of vaccination in listed kidney transplant candidates. *Transpl Infect Dis* 2016;18:155–159.
6. Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012;60:959–965.
7. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014;12:244.
8. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1184–1192.
9. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized Controlled Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Influenza Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100:662–669.
10. Scharpe J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:332–337.
11. Hirzel C, Kumar D. Influenza vaccine strategies for solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:309–315.
12. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transpl* 2018;37:844–852.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl. 3):S1–S155.
14. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation – what is necessary and what is safe? *Nat Rev Nephrol* 2014;10:555–562.
15. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl. 4):311–317.
16. Levitsky J, Doucette K, Practice ASTIDCo. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl. 4):147–168.
17. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl. 3):55–66; quiz 66.
18. web České vakcinologické společnosti ČLS JEP: www.vakcinace.eu

CLEXANE® CLEXANE® FORTE

PREVENCE A LÉČBA TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI TAKÉ:

- u pacientek ve druhém a třetím trimestru těhotenství*
- u pacientek v době kojení
- u pacientů s poruchou ledvin**
- s bezpečnostním zařízením, které chrání použitou jehlu^{1,2}
- může předepsat praktický lékař i specialista^{3***}



Zkrácený souhrn údajů o přípravcích

CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE FORTE 15 000 IU (150 mg)/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; CLEXANE

Složení: Clexane: enoxaparinum natrium 10 000 IU anti-Xa aktivity/1 ml (100 mg/ml) Clexane forte: enoxaparinum natrium 15 000 IU anti-Xa aktivity/1 ml (150 mg/ml). **Indikace, dávkování a způsob podání:** indikován u dospělých. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci v chirurgii** u pacientů se středním nebo vysokým rizikem, zejména v ortopedické nebo všeobecné chirurgii, včetně chirurgie nádorových onemocnění. **Střední riziko:** 2 000 IU (20 mg) 1× denně s.c., první dávka 2 hodiny před výkonem, pokračovat v léčbě minimálně 7–10 dní. **Vysoké riziko:** 4 000 IU (40 mg) 1× denně s.c. Po velké ortopedické operaci se doporučuje prodloužit tromboprofylaxi až na 5 týdnů, po břišní nebo pánevní operaci kvůli nádorovému onemocnění až na 4 týdny. **Profylaxe venózní tromboembolické nemoci u interních pacientů s akutním onemocněním** (jako je akutní srdeční nedostatečnost, respirační selhání, těžké infekce nebo revmatické onemocnění) a sníženou pohyblivostí a zvýšeným rizikem vzniku venózní tromboembolické příhody: 4 000 IU (40 mg) 1× denně s.c. nejméně 6–14 dní. **Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a pulmonální embolie (PE), mimo PE, která by mohla vyžadovat trombolytickou léčbu nebo operaci:** buď 1× denně 150 IU/kg (1,5 mg/kg) nebo 2× denně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. **Prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během dialýzy:** 100 IU/kg (1 mg/kg) do arteriální linky na začátku dialýzy. **Pacienti s vysokým rizikem krvácení:** 50 IU/kg (0,5 mg/kg) při dvojitěm nebo 75 IU/kg (0,75 mg/kg) při jednoduchém cévním přístupu. **Léčba nestabilní anginy pectoris a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI) v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou:** 100 IU /kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin, do klinické stabilizace, min. 2 dny, obvykle 2–8 dní. **Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI) včetně pacientů, u kterých se plánuje konzervativní (farmakologická) léčba nebo pacientů s následnou intervenční léčbou – perkutánní koronární intervencí (PCI):** bolus 3 000 IU (30 mg) i.v. + 100 IU (1 mg/kg) s.c., následně 100 IU/kg (1 mg/kg) s.c. každých 12 hodin [první dvě s.c. dávky maximálně 1 000 IU (100 mg)] po dobu 8 dní nebo do propuštění z nemocnice spolu s ASA 75–325 mg/den. **Při trombolýze:** první dávka 15 minut před a 30 minut po začátku fibrinolytické léčby. **Při PCI:** pokud je doba od podání enoxaparinu >8 hodin, přidat i. v. bolus 0,3 mg/kg. **Starší pacienti:** pro všechny indikace kromě STEMI není potřebná úprava dávky, s výjimkou případů s poruchou funkce ledvin. **Při STEMI u pac. ve věku ≥75 let se nepodává i. v. bolus a dávka je 75 IU/kg (0,75 mg/kg s.c.)** každých 12 hodin [první 2 dávky maximálně po 7 500 IU (75 mg)]. **Porucha funkce ledvin:** těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu [15–30] ml/min); nutná úprava dávkování; nedoporučuje se v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) pro nedostatek údajů v této populaci, kromě prevence tvorby trombů v mimotělním oběhu během hemodialýzy. **Porucha funkce jater:** postupovat s opatrností. **Nesmí se podávat intramuskulárně. Kontraindikace:** hypersenzitivita na sodnou sůl enoxaparinu nebo jeho deriváty včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH) nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza heparinem indukované trombocytopenie (HIT) zprostředkované imunitou za posledních 100 dní nebo s přítomností cirkulujících protilátek; aktivní klinicky signifikantní krvácení a stavy s vysokým rizikem krvácení, včetně nedávné cévní mozkové příhody s krvácením, se žaludečními vředy, s přítomností maligního novotvaru s vysokým rizikem krvácení, nedávnou operací mozku, páteře nebo očí, se známým výskytem varixů jícnu nebo podezřením na varxy jícnu, s arteriovenózními malformacemi, s vaskulárními aneurysmaty nebo s velkými intraspinálními a intracerebrálními vaskulárními abnormalitami; spinální nebo epidurální anestezie nebo lokální-regionální anestezie, pokud se sodná sůl enoxaparinu používá na léčbu v předcházejících 24 hodinách. **Zvláštní upozornění:** LMWH nelze volně zaměňovat jednotku za jednotku. U pacientů s anamnézou (>100 dní) HIT bez přítomnosti cirkulujících protilátek se má enoxaparin používat s mimořádnou opatrností. Doporučuje se změřit počet trombocytů na začátku léčby, potom měřit pravidelně v průběhu léčby. Při klinických příznacích připomínajících HIT je potřeba změřit počet trombocytů, při signifikantním poklesu počtu trombocytů (30 až 50 % z výchozí hodnoty) se léčba musí okamžitě ukončit. Používat s opatrností při stavech se zvýšeným potenciálem krvácení (porucha hemostázy, peptický vřed v anamnéze, nedávná prodělaná ischemická CMP, těžká arteriální hypertenze, nedávná diabetická retinopatie, neurologický nebo oftalmologický chirurgický výkon, souběžně podávané léky ovlivňující hemostázu). Spinální/epidurální anestezie: riziko neuroaxiálních hematomů. Pravidla a rizika viz SPC. Při LMWH byla hlášena nekroza kůže a kožní vaskulitida, v takových případech je třeba okamžitě léčbu ukončit. Perkutánní koronární revaskularizace: nutno dodržovat přesné doporučené intervaly dávkování. Postup odstranění sheatu viz SPC. Akutní infekční endokarditida: používání heparinu se obvykle nedoporučuje. Pokud se jeho použití považuje za absolutně nevyhnutelné, rozhodnutí je třeba udělat jen po pečlivém individuálním posouzení poměru přínosu a rizika. U pacientů s umělou mechanickou srdeční chlopní (včetně těhotných žen), kterým byl podáván enoxaparin za účelem tromboprofylaxe, se zaznamenaly ojedinělé případy trombózy umělé srdeční chlopně. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů s nízkou hmotností a obézních. Hepariny mohou potlačit sekreci aldosteronu v nadledvinách, což způsobuje hyperkalemii. LMWHs jsou biologická léčiva. Zdravotnickým pracovníkem se doporučuje zaznamenat obchodní název, číslo šarže podaného léku do zdravotního záznamu pacienta s cílem zlepšit sledovatelnost LMWH. **Těhotenství:** U lidí nejsou důkazy o průchodu enoxaparinu placentární bariérou v druhém a třetím trimestru těhotenství, je možné jej používat během těhotenství, jen pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost jejího použití. **Kojení:** CLEXANE se může používat během kojení. **Interakce:** Před začátkem terapie enoxaparinem se doporučuje přerušit léčbu některými léky ovlivňujícími hemostázu, pokud nejsou striktně indikované (systémové salicyláty, ASA a NSAID, jiná trombolytika a antikoagulační). S opatrností je možné souběžně podávat: inhibitory agregace trombocytů, dextran 40, systémové glukokortikoidy, léky zvyšující hladinu draslíku. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Sodná sůl enoxaparinu nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: zvýšení jaterních enzymů, časté: krvácení, hemoragická anémie, trombocytopenie, trombocytóza, alergická reakce, bolest hlavy, kopřivka, pruritus, erytém, hematoma v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, jiné reakce v místě vpichu injekce. **Uchovávání:** při teplotě do 25 °C, chránit před mrazem. **Dostupné velikosti balení:** Clexane: 10 a 50 stříkaček, Clexane Forte: 10 stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 8. 4. 2018, reg. č.: CLEXANE 2 000 IU (20 mg)/0,2 ml: 16/250/93-A/C, CLEXANE 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml: 16/250/93-B/C, CLEXANE 6 000 IU (60 mg)/0,6 ml: 16/250/93-C/C, CLEXANE 8 000 IU (80 mg)/0,8 ml: 16/250/93-D/C, CLEXANE 10 000 IU (100 mg)/1 ml injekční roztok 16/250/93-E/C, CLEXANE FORTE 12 000 IU (120 mg)/0,8 ml: 16/338/01-A/C, CLEXANE FORTE 15 000 IU (150 mg)/1 ml: 16/338/01-B/C. **Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

* Jen pokud lékař potvrdí jednoznačnou nezbytnost použití léčivého přípravku.^{1,2}

** Pacientům se středně závažnou (clearance kreatininu 30–50 ml/min) a mírnou (clearance kreatininu 50–80 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávky.

Pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15–30 ml/min) se doporučuje úprava terapeutických a profylaktických dávkovacích režimů. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu <15 ml/min) se podávání nedoporučuje.^{1,2}

*** Dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv bylo léčivým přípravkem CLEXANE®, CLEXANE FORTE® stanoveno indikační omezení. Pro léčivé přípravky CLEXANE a CLEXANE FORTE byly stanoveny podmínky a výše úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rozsahu uvedených indikací, jejich předepisování není omezeno na specializaci.³

Reference:

1. SPC Clexane, datum revize textu 8. 4. 2018

2. SPC Clexane FORTE, datum revize textu 8. 4. 2018

3. Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění [online] [cit. 12-02-2018]: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=dexane&data%5Bcode%5D=&data%5Bdate_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=&data%5Bbrado%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=brail-def&data%5Bwith_ad%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20

Určeno pro odbornou veřejnost.

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

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