

postgraduální nefrologie

číslo 3

nezávislý informační bulletin | ročník XVIII | říjen 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.
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
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** Transplantace ledviny od žijících dárců – jak doporučení KDIGO 2017 ovlivňují naši praxi?
Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

NÁZOR HOSTA

- 10** Difúzní alveolární hemoragie
MUDr. Martina Doubková, Ph.D.; Lenka Vitešnicková; MUDr. Jitka Hausnerová; MUDr. Svatopluk Richter; MUDr. Vladimír Herout, Ph.D.
- 14** Komplikace nádorové kalcinózy
MUDr. Tomáš Hanslík; MUDr. Alena Berková, Ph.D.; MUDr. Filip Sasínek; MUDr. Vladimír Červeňák, Ph.D.; MUDr. Michal Beneš, Ph.D.; MUDr. Zdeněk Chovanec, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 20** Selhání ledvin u myelomové ledviny: co určuje výslednou renální funkci?
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
- 24** Ravulizumab – slibný inhibitor složky C5 komplementu s prodlouženým účinkem pro léčbu pacientů s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem – klinická studie aHUS-311
Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.
- 27** Uromodulin ovlivňuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin mortalitu, kardiovaskulární morbiditu i riziko vývoje selhání ledvin
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 30** Mutace kladinu-2 způsobují hyperkalcemii s urolitiázou u myši i u lidí
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 32** Kdy zahájit náhradu funkce ledvin u akutního poškození ledvin – konec spekulací?
Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
- 34** Renální biopsie může být u systémového lupus erythematos (SLE) přínosná i u pacientů s malou proteinurií
MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 36** Průvodce nefrologa na cestě do (vybraných) zákoutí transplantologie
Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

KAZUISTIKY

- 40** Tromboembolické komplikace u primární membranózní nefropatie
MUDr. Michal Sýkora; MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

- 44** Chronická hyperkalemie – diagnóza a léčba
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, 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.

Transplantace ledviny od žijících dárců – jak doporučení KDIGO 2017 ovlivňují naši praxi?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Transplantace ledvin od žijících dárců představují metodu volby léčby nezvratného selhání ledvin. Zabezpečit pro dárce dlouhodobou bezpečnost darování ledviny je základní úkol nefrologů a chirurgů. Doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2017 navazují na předchozí platná doporučení a doplňují je. Nově zavedené kalkulátory dlouhodobého rizika pro dárce mohou pomoci transplantacím týmům rozhodnout v případech kumulace rizikových faktorů, bohužel ale nebyly validovány pro evropskou populaci. Doporučení definují normální renální funkci jako $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ověřenou ze dvou vyšetření, ideálně s využitím exogenního markeru. Nižší glomerulární filtrace (GFR) je akceptovatelná s přihlédnutím k věku a dalším rizikovým faktorům s tím, že absolutní hranice pro akceptaci darování ve starším věku je $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Hematurie je v principu akceptovatelná pouze v případě ověřené nemoci tenkých membrán. Zdali určité zpřísnění kritérií pro vyšetření dárce povede k dalšímu poklesu těchto transplantací, není jasné. Lepší informovanost pacientů, zapojení více transplantacích center, plné využití inkompatibilních transplantací, párových výměn a identifikace více potenciálních dárců v dotčených rodinách mohou nepříznivý trend poklesu těchto výkonů zastavit.

KLÍČOVÁ SLOVA: GFR – hematurie – kalkulátory – KDIGO – transplantace ledviny – žijící dárce

Úvod

Transplantace ledviny od žijících dárců představují metodu léčby nezvratného selhání ledvin, protože nabízejí příjemci největší šanci na nejdelší funkci transplantovaného orgánu. Rozvoj inkompatibilních transplantací a transplantací formou párové výměny a vytvoření mezinárodní spolupráce v této oblasti umožnily v poslední dekádě mnoha nemocným podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce včas, tedy preemptivně nebo po několika málo měsících dialyzační léčby. V České republice tyto transplantace recentně představují pouze 9,6 % ze všech transplantací ledvin. Z dat Koordinačního střediska transplantací (KST) plyne, že toto procento je v současnosti prakticky stejné jako v roce 2006 (8,3 %) (**obr. 1**). V roce 2013 tyto transplantace představovaly 18 % všech transplantací ledvin a také nominálně jich tehdy bylo v ČR provedeno nejvíce.

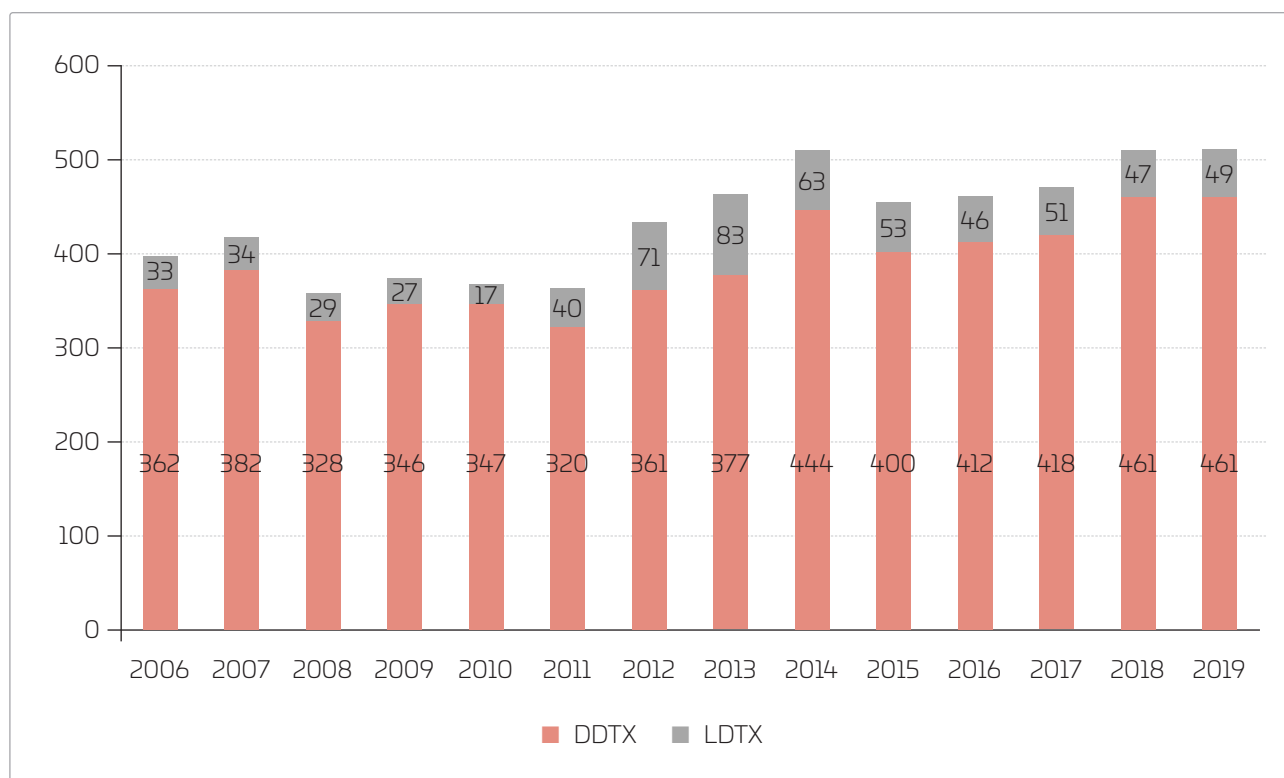
V některých zemích představují transplantace od žijících dárců 20–50 % programu transplantací ledvin. Jsou to země jako Spojené státy americké, Velká Británie, Nizo-

zemsko, kde existuje dlouhodobý problém s kadaverózním programem a dostupností transplantací ledvin od zemřelých dárců. Jak v USA, tak recentně v Německu je čekací doba na transplantaci ledviny od zemřelého dárce kolem deseti let, a proto se mnoho pacientů nikdy transplantace nedočká. Transplantace ledviny od žijících dárců tedy představuje pro některé nemocné logicky jedinou možnost, jak transplantaci podstoupit.

Důvody pro malé zastoupení programu transplantací ledvin od žijících dárců v ČR jsou různé. Především není tlak ze strany čekací listiny, protože se většina pacientů dočká transplantace od zemřelého dárce rychle, většinou do 2,5 roku po zahájení dialyzační léčby. Na druhou stranu v současnosti je více než 60 % všech realizovaných transplantací od dárců s rozšířenými kritérii, tedy starších 60 let nebo starších 50 let s hypertenzí, iktem nebo se sníženou renální funkcí. Výsledky těchto transplantací nejsou srovnatelné s těmi od žijících dárců, protože kvalita ledviny a již přítomné strukturální změny u starších dárců s přítomnými kardiiovaskulárními komplikacemi jsou

zásadní pro dlouhou funkci štěpu. Dalším důvodem, proč nejsou transplantace od žijících dárců v ČR zastoupeny

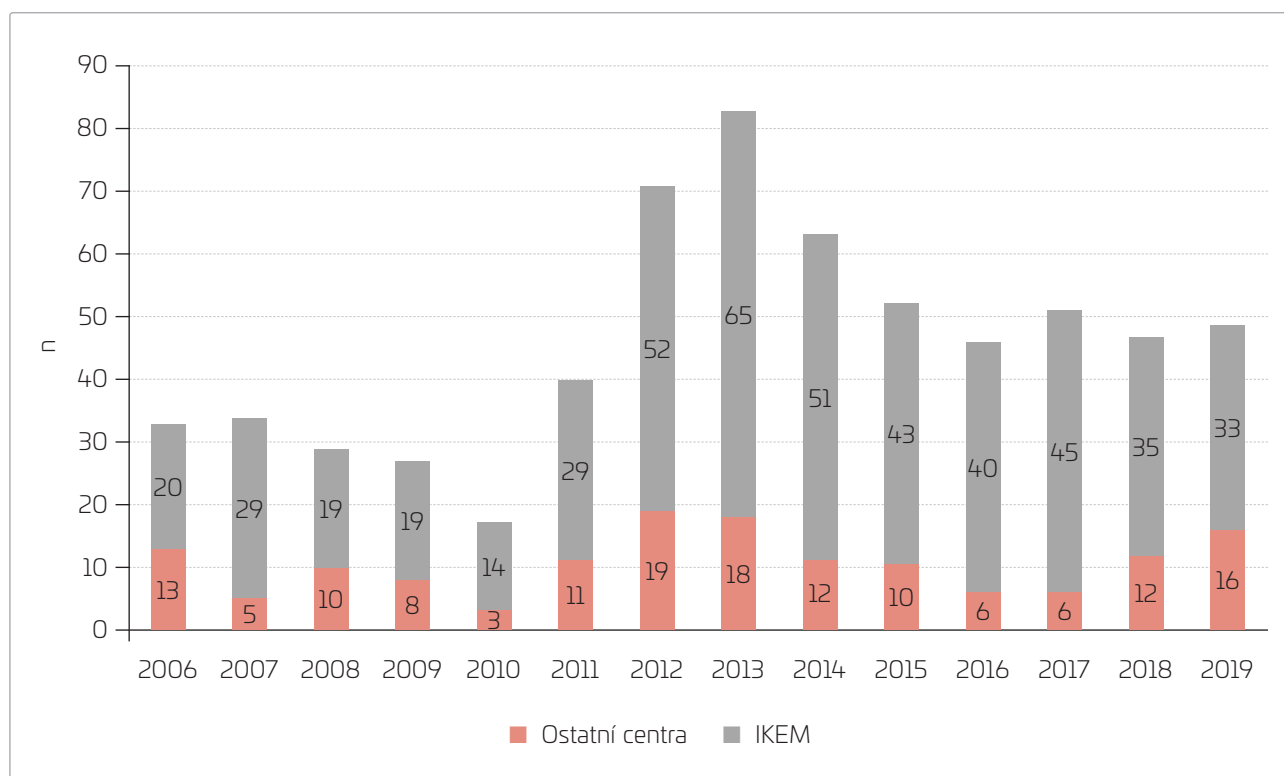
více, je nízká propagace tohoto programu ze strany nefrologů z řady dialyzačních pracovišť a také malá aktivita



OBR. 1 Transplantace ledviny v České republice.

DDTX – transplantace od kadaverózního dárce; LDTX – transplantace od žijícího dárce.

Zdroj dat: kst.cz



OBR. 2 Transplantace ledvin od žijících dárců v České republice.

Zdroj dat: IKEM, kst.cz

regionálních transplantacních center. V mnoha transplantacních centrech v ČR je tento program vysloveně virtuální, a to brání větší zkušenosti týmů a z toho vyplývá absence podpory programu mezi lékaři regionu (**obr. 2**). Proběhlá diskuse ohledně bezpečnosti darování ledviny pak propagaci těchto transplantací rovněž nepomohla.²

Proto je žádoucí připomenout vyšetření žijícího dárce ve světle nedávných doporučení.

Základní podmínkou transplantací ledvin od žijících dárců je především zajištění bezpečnosti pro dárce a vyloučení darování pod nátlakem. V posledních letech je pozornost věnována především objektivizaci míry rizika pro dárce, které v absolutních hodnotách zůstává nadále velmi malé. V roce 2017 byla publikována doporučení KDIGO pro vyšetření a péči o žijícího dárce (**tab. 1**).³ Tato doporučení navazují na předchozí známá a široce akceptovaná doporučení,⁴ v mnohém je doplňují a také zpřísňují, což vyvolalo diskusi.^{5,6} Níže jsou popsána a komentována některá z nedávných doporučení KDIGO pro vyšetření žijících dárců, která mají větší přesah i do netransplantační nefrologie.

Objektivizace rizika

- Informujte potenciálního dárce o jeho krátkodobém a dlouhodobém riziku.
- Rozhodnutí o akceptaci rizik by mělo vycházet z praxe a zkušeností transplantacního centra.

Minimalizace krátkodobých a dlouhodobých rizik po darování ledviny je základním přístupem při vyšetření dárce. Předchozí doporučení pro žijící dárce ledviny popisují riziko po darování ledviny ve vztahu k izolovaným klinickým a laboratorním charakteristikám před darováním. Současná doporučení by ale měla zvažovat kombinované účinky jednotlivých rizik a zahrnout i rizika samotného darování.

Komplikace po darování ledviny mohou být medicínské nebo psychologické a mohou nastat v perioperační době nebo mohou vzniknout později. Rizika mají být vysvětlena snadno srozumitelným jazykem s popisem absolutního rizika. Transplantační centrum pak může definovat svůj práh rizika, při kterém akceptuje darování ledviny. Například v jednom centru je možno definovat 5% celoživotní riziko selhání ledvin po darování jako práh akceptace darování, kdežto jiné centrum může mít svůj práh rizika nastavený jinak. Každopádně by dárce měl být o riziku informován včas a další vyšetření by měla být indikována až po souhlasu dárce.

Jakkoliv má potenciální dárce právo darovat, transplantacní tým má stejné právo darování odmítnout, pokud se domnívá, že je riziko darování vyšší než akceptovatelné. Někdy dochází k nedorozumění právě v této jednoduché oblasti, někteří dárce si totiž myslí, že neexistují překážky darování, pokud se dárce domnívá, že je zdravý.

Je samozřejmě mnohem jednodušší použít ke kvantifikaci rizika budoucího selhání ledvin již vytvořené kalkulátory, které jsou veřejně dostupné (www.transplantmodels.com). Kalkulátory vycházejí z řady demografických,

klinických a laboratorních parametrů. Tyto kalkulátory byly vytvořeny a validovány na velké severoamerické populaci a nebyly pochopitelně validovány v Evropě. Přesto mají i pro nás nevalidované kalkulátory rizika selhání ledvin velký význam a pomáhají transplantacnímu týmu vyjádřit riziko ve sporných případech. Součástí vyšetření dárce by proto měl být i doklad o kalkulaci rizika. V IKEM považujeme celoživotní 1% riziko selhání ledvin bez darování za hranici, kterou nepřekračujeme, a u dárce proto darování kontraindikujeme. Od roku 2017 existují rovněž kalkulátory rizika po darování a vycházejí z dat ze Spojených států, ovšem byly počítány na mnohem menší populaci dárců a s méně proměnnými. Například dárcyně žena, běloška, ve věku 65 let s BMI 30, která darovala ledvinu svému synovi, má absolutní riziko selhání ledvin 15,8/10 000 během deseti let a 85/10 000 během 20 let.

Vyšetření funkce ledvin

- Odhad glomerulární filtrace (eGFR) pomocí rovnice založené na kreatininu.
- Potvrzení glomerulární filtrace (GFR) jedním nebo více z následujících postupů podle dostupnosti: změřená GFR pomocí exogenního filtračního markeru, změřená clearance kreatininu, odhadovaná GFR z kombinace koncentrace kreatininu v séru a cystatinu C nebo opakující výpočet eGFR z hodnot koncentrace kreatininu v séru.

Doporučené metody pro hodnocení GFR jsou založeny na doporučení KDIGO 2012 definujících chronické onemocnění ledvin (CKD). GFR > 90 ml/min/1,73 m² lze považovat za přijatelnou úroveň funkce ledvin pro dárcovství, zatímco kandidáti dárcovství s GFR < 60 ml/min/1,73 m² by ledvinu neměli darovat. Rozhodnutí schválit kandidáty s GFR 60–89 ml/min/1,73 m² by mělo být individualizováno na základě demografického a zdravotního profilu ve vztahu k práhu akceptace rizika konkrétního transplantacního centra. Pokud je v GFR mezi ledvinami významná asymetrie nebo pokud jsou přítomny změny v parenchymu, cévní nebo urologické abnormality jinak nevylučující darování, použije se pro dárcovství závažněji postižená ledvina.

Nedávné guidelines KDIGO doporučují, aby počáteční screening byl prováděn odhadem GFR (eGFR) na základě koncentrace kreatininu v séru (Scr) a následným potvrzením buď pomocí změřeného GFR (mGFR), clearance kreatininu (CLcr), nebo eGFR. Druhý odhad eGFR může být odvozen od koncentrace Scr a cystatinu C nebo by mohl být opakovaným hodnocením eGFR pouze s použitím Scr. Toto doporučení je určitým odklonem od současné praxe a bylo již kritizováno.⁵ Není totiž jasné, zdali je vyšetření funkce ledvin pouze pomocí eGFR bezpečné pro dárcovskou nefrektomii, protože rovnice byly odhadnuty pro nemocné s poškozenou funkcí ledvin, a nikoliv pro zdravé jedince k definování normální funkce ledvin. Rovněž by neměl být potvrzující test pro vyhodnocení GFR stejný jako screeningový test. Potvrzujícím testem

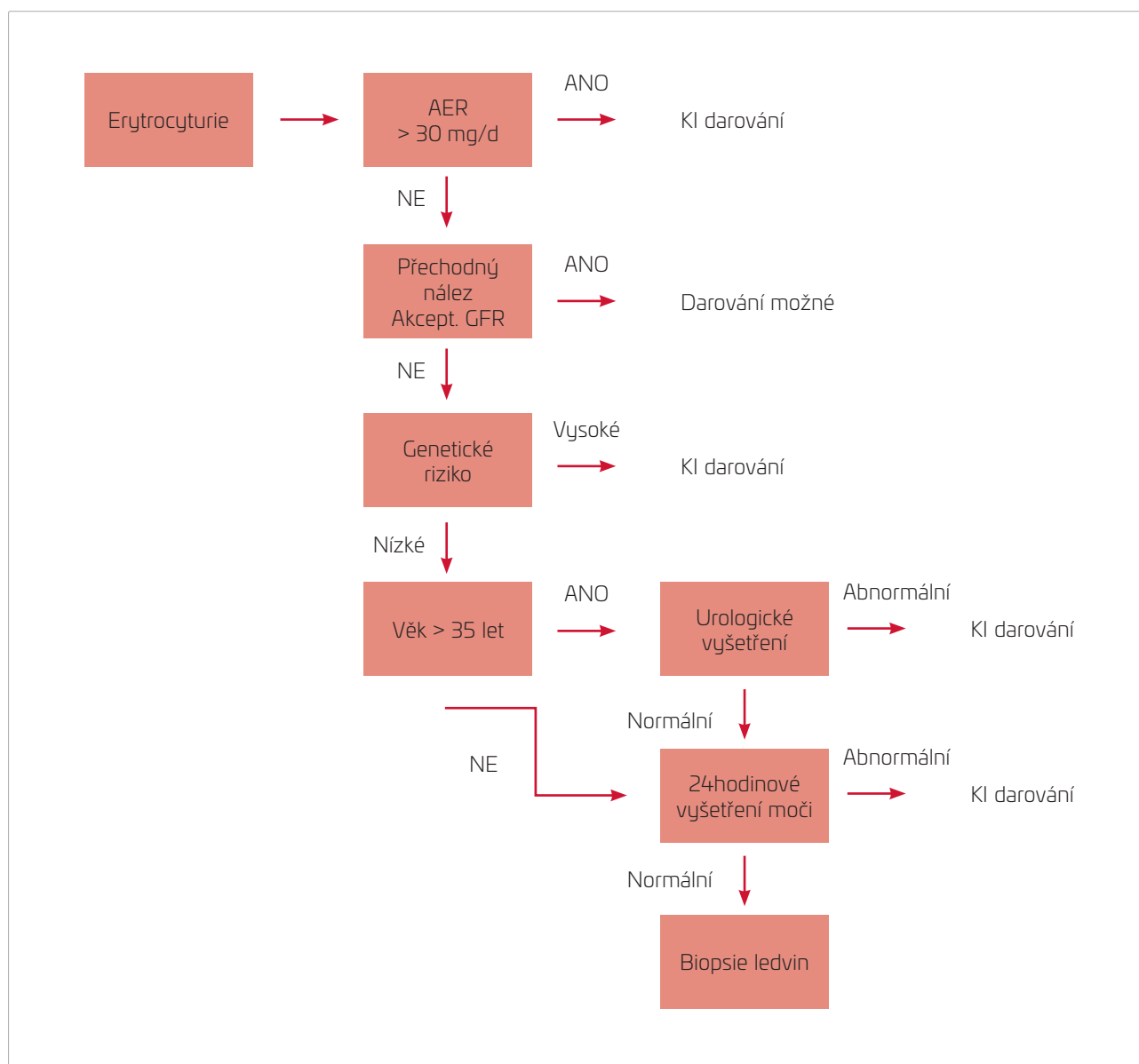
má být buď měřená glomerulární filtrace používající exogenní markery, nebo měřená clearance kreatininu z 24hodinového sběru moči i proto, že je doporučeno vyšetření proteinurie z 24hodinového sběru moči.

Nedávná doporučení KDIGO definují hranici renální funkce pro darování jako $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, což je více, než bylo doporučováno dříve ($GFR \geq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).² U kandidátů na dárce s GFR pod tímto prahem pracovní

TAB. 1 **Kontrolní seznam nutných vyšetření žijícího dárce ledviny podle KDIGO 2017**

1. Sdělte potenciálnímu dárci ledviny jeho individualizovaný odhad krátkodobého a dlouhodobého rizika v kontextu akceptace rizika transplantacním centrem.
2. Získejte souhlas potenciálního dárce s vyšetřováním před darováním.
3. Získejte souhlas potenciálního dárce s darováním.
4. Vyšetřete kompatibilitu v krevní skupině a HLA. Informujte inkompatibilní dárce o možnostech párové výměny a ABO inkompatibilní transplantace.
5. Proved'te předoperační vyšetření podle místní praxe.
6. Odhadněte GFR pomocí vzorců založených na kreatininu a potvrďte jedním nebo několika dalšími testy podle dostupnosti: měřená GFR pomocí exogenního markeru, měřená clearance kreatininu, eGFR s využitím cystatinu a kreatininu, eGFR pomocí kreatininu.
7. Vyšetřete albuminurii pomocí poměru alb/krea ve vzorku moči a potvrďte albuminurii (AER) ze sběru moči nebo opakováním vyšetření alb/krea ve vzorku moči, pokud nelze realizovat sběr moči.
8. Identifikujte příčinu non-reverzibilní mikroskopické hematurie.
9. Ověřte anamnézu a zobrazovací metody pro nefrolitiázu.
10. Ověřte anamnézu dny.
11. Vyšetřete hodnotu krevního tlaku alespoň dvakrát.
12. Ověřte metabolické rizikové faktory a rizikové faktory životního stylu pomocí:
 - BMI,
 - anamnézy diabetu, gestačního diabetu, rodinné anamnézy diabetu,
 - hodnoty glykemie nalačno anebo glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}),
 - vyšetření lipidového profilu po lačnění včetně celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu a triglyceridů,
 - ověření současného a minulého užívání tabákových produktů.
13. Proved'te před darováním screening těchto infekcí:
 - HIV,
 - HBV,
 - HCV,
 - CMV,
 - EBV,
 - *Treponema pallidum* (syfilis),
 - infekce močového traktu,
 - další potenciál infekce podle geografické lokality a případné expozice.
14. Proved'te screening tumorů podle místních doporučení.
15. Ověřte rodinnou anamnézu onemocnění ledvin.
16. U mladších vylučte těhotenství pomocí negativního β -hCG testu bezprostředně před nefrektomií.
17. Proved'te psychosociální vyšetření s jedním nebo s více klinickými profesionály majícími zkušenosti s vyšetřováním dárců.
18. Zvolte optimální chirurgický postup, operaci provede zkušený profesionál.
19. Respektujte nezávislost dárce během všech fází vyšetřování.
20. Provádějte roční vyšetření po darování ledviny:
 - krevní tlak,
 - BMI,
 - eGFR pomocí kreatininu,
 - albuminurie.
 - Ověřte a podporujte zdravý životní styl včetně cvičení, diety a abstinence od kouření.
 - Ověřte a podporujte psychosociální zdraví a pocit dobré pohody.

AER – míra vylučování albuminu; BMI – index tělesné hmotnosti; CMV – cytomegalovirus; EBV – virus Epstein-Barrův; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; HIV – virus lidské imunodeficiency; HLA – lidské leukocytární antigeny.



OBR. 3 Algoritmus vyšetření hematurie u potenciálního dárce (upraveno dle ⁶).

AER – míra vylučování albuminu; GFR – glomerulární filtrace; KI – kontraindikace.

skupina KDIGO doporučuje posouzení dárce na základě jejich demografického a klinického profilu vycházejícího z předpokládaného rizika celoživotního výskytu selhání ledvin. Kandidáti s GFR < 60 ml/min/1,73 m² by měli být z darování vyloučeni. Určitý problém nastává u dárce s GFR 60–89 ml/min/1,73 m², především proto, že velmi záleží na použité metodice vyšetření GFR. Clearance kreatininu obvykle nadhodnocuje GFR, zatímco eGFR obvykle podhodnocuje GFR. Při posuzování renální funkce u dárce je nutné přihlédnout k věku, jakkoliv vzorce pro odhad GFR věk zohledňují. Například GFR 85 ml/min/1,73 m² může být považována za vynikající funkci ledvin pro 65letého dárce, ale je neobvykle nízká pro 25letého dárce. GFR před darováním je zásadním parametrem pro odhad rizika budoucího CKD a selhání ledvin, proto se zdá být nejlepší praxí verifikace výsledku pomocí přímo měřené GFR (inulin, izotopy).

Albuminurie

- Posouzení albuminurie pomocí poměru albumin-kreatinin ve vzorku moči.
- Potvrzení albuminurie pomocí míry vylučování albuminu (AER) ve sběru moči za časové údobí nebo opakováním poměru albumin-kreatinin ve vzorku moči.

Doporučené metody pro hodnocení albuminurie jsou opět založeny na doporučeních KDIGO 2012. Močový poměr AER < 30 mg/d by měl být považován za přijatelný pro dárce. Kandidáti dárce ledvin s AER > 100 mg/d by neměli darovat. Rozhodnutí o akceptaci dárce s AER 30–100 mg/den by mělo být posuzováno individuálně na základě demografického a zdravotního profilu a hranice akceptace rizika centrem.

Hematurie

- I Potenciální dárce by měli být vyšetřeni na mikrohematurii.
- I Potenciální dárce s perzistující mikroskopickou hematurií by měli k odhalení příčiny podstoupit vyšetření, mezi něž patří analýza moči a kultivace moči k posouzení infekce, cystoskopie a zobrazovací metody k vyloučení malignit, provedení sběru moči za 24 hodin k posouzení nefrolitiázy a/nebo mikrolitiázy, biopsie ledvin k posouzení glomerulární choroby (např. tenkých membrán, IgA nefropatie, Alportova syndromu).

Obecná definice perzistentní mikroskopické hematurie je > 2–5 erytrocytů na pole močového sedimentu při dvou až třech samostatných vyšetřeních, bez vztahu ke cvičení, traumatu, sexuální aktivitě nebo menstruaci. Pozitivní vyšetření testacím proužkem samo o sobě nedefinuje mikrohematurii a hodnocení by mělo být založeno pouze na nálezech z mikroskopického vyšetření sedimentu.

Přítomnost hematurie není normální a musí být vždy u potenciálního dárce vyšetřena. Vyšetření má ozřejmit, zdali je hematurie jenom přechodná, nebo ji lze odstranit (např. při infekci močových cest nebo nefrolitiáze), zda jde o maligní onemocnění ohrožující zdraví dárce i příjemce, nebo jde o glomerulární onemocnění, které může být spojeno se zvýšeným celoživotním rizikem selhání ledvin. Mezi vhodná vyšetření patří kultivace moči pro posouzení infekce, cystoskopie a zobrazovací metody ke screeningu malignity močových cest, 24hodinový panel vyšetření litiázy a/nebo biopsie ledvin za účelem vyloučení glomerulární choroby. Reverzibilní hematurie není kontraindikací dárce ledviny. Kandidáti s IgA nefropatií by ledvinu neměli darovat. Zjednodušené schéma vyšetření dárce je uvedeno výše (**obr. 3**), samozřejmě každý nález je nutné individuálně posoudit a definovat rizika pro dárce.

Nefrolitiáza

- I U potenciálních dárce má být ověřena a přezkoumána anamnéza týkající se předchozí litiázy.
- I Vyšetření zobrazovacími metodami provedená za účelem ověření anatomie před dárce nefrektomií mají být rovněž zaměřena na přítomnost asymptomatických ledvinových kamenů.
- I Vyvolávající příčina litiázy má být pečlivě vyšetřena.

Přestože potenciální dárce patří mezi nejzdravější jedince v běžné populaci, rutinní výsledky výpočetní tomografie (CT) při vyšetření těchto kandidátů dárce ledviny odhalí v 5–10 % výskyt asymptomatických kalcifikací, pravděpodobně ledvinové kameny. U obecné populace s nefrolitiá-

zou existuje významné riziko růstu kamenů nebo tvorby nových kamenů a pacienti s ledvinovými kameny mohou mít zvýšené riziko vzniku CKD a budoucího selhání ledvin. Po darování ledviny tak může mít i asymptomatická nefrolitiáza vážné následky. Je pravda, že opakující se výskyt litiázy u dárce je extrémně nízký. Doporučení podrobně neuvádí vylučovací kritéria, jakými jsou mnohočetné nebo opakující se ledvinové kameny, velké kameny nebo přítomnost nefrokalcinózy. U dárce se solitární litiázou by mělo být upřednostňováno dárce ledviny s kamenem, aby se minimalizovalo budoucí teoretické riziko.

Hypertenze

- I Krevní tlak by měl být měřen alespoň dvakrát před darováním personálem vyškoleným v metodě přesného měření za použití kalibrovaného přístroje.
- I Pokud je přítomnost hypertenze u potenciálního dárce obtížně ověřitelná (např. krevní tlak je prehypertenzní nebo variabilní), je nutné ověřit hodnotu krevního tlaku pomocí 24hodinového měření (ABPM) nebo opakovaného standardizovaného vyšetření.

Hypertenze je rizikovým faktorem pro onemocnění ledvin a kardiovaskulární onemocnění. Pokud je přítomnost nebo nepřítomnost hypertenze u kandidáta na dárce nejasná na základě historie a klinických měření, měl by být krevní tlak dále vyhodnocen pomocí ambulantního sledování krevního tlaku nebo opakováním standardizovaných měření krevního tlaku. Pro darování mohou být akceptováni kandidáti na dárce s hypertenzí < 140/90 mm Hg kontrolovanou pomocí jednoho nebo dvou antihypertenziv a kteří nemají projevy orgánové dysfunkce. Rozhodnutí o akceptaci dárce u osob s hypertenzí by mělo být činěno na základě komplexního vyšetření.

Kandidáti dárce ledviny by měli být poučeni o zásadách životního stylu, včetně zdravé výživy, přerušení kuřáckého návyku, dosažení vhodné tělesné hmotnosti a pravidelného cvičení.

Tato opatření by měla být dárce realizována ještě před darováním a udržována po celý život. Potenciální dárce mají být informováni o tom, že krevní tlak se může zvyšovat se stárnutím a že darování může urychlit zvýšení krevního tlaku a potřebu antihypertenzní léčby.

Zdali určité zpřísnění kritérií pro vyšetření dárce povede k dalšímu poklesu počtu těchto transplantací, není jasné. Lepší informovanost pacientů, zapojení více transplantacních center, plné využití inkompatibilních transplantací, párových výměn a identifikace více potenciálních dárce v dotčených rodinách mohou nepříznivý trend poklesu počtu těchto výkonů zastavit.

LITERATURA

1. Viklicky O, Krivanec S, Vavrinova H, et al. Crossing borders to facilitate live donor kidney transplantation: the Czech-Austrian kidney

paired donation program – a retrospective study. *Transpl Int* 2020 Jun 3. doi: 10.1111/tri.13668.

2. Maggiore U, Budde K, Heemann U, et al.; ERA-EDTA DESCARTES working group. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:216–223.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and follow-up care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(Suppl 8S):S1–S109.
4. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 2):iii–ii71.
5. Mandelbrot DA, Reese PP, Garg N, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Am J Kidney Dis* 2020;75:299–316.
6. Garg AX, Levey AS, Kasiske BL, et al.; KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors Work Group and Evidence Review Team. Application of the 2017 KDIGO Guideline for the Evaluation and Care of Living Kidney Donors to Clinical Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:896–905.

Difuzní alveolární hemoragie

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.¹; Lenka Vitešnicková¹; MUDr. Jitka Hausnerová²; MUDr. Svatopluk Richter³; MUDr. Vladimír Herout, Ph.D.¹

¹ Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

³ Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno

SOUHRN

Difuzní alveolární hemoragie je klinický syndrom charakterizovaný difuzním únikem krve z plicní mikrocirkulace do alveolárních prostorů a způsobený poškozením kapilár, arteriol a venul. Typická klinická triáda zahrnuje vykašlávání krve, difuzní opacity mléčného skla zjištěné při vyšetření zobrazovacími metodami a anémii, eventuálně hypoxemii. Diferenciální diagnostika je široká a základem pro diagnostiku je bronchoalveolární laváž. Autoři sdělení prezentují svoje zkušenosti, včetně rentgenové dokumentace.

KLÍČOVÁ SLOVA: bronchoalveolární laváž – difuzní alveolární hemoragie – hemoptýza – opacity mléčného skla

Úvod

Alveolární hemoragie (AH) je vzácný a život ohrožující klinický stav charakterizovaný únikem krve z plicní mikrocirkulace do alveolárních prostorů a způsobený difuzním poškozením kapilár, arteriol a venul.^{1,2} Mortalita za hospitalizace se pohybuje v rozmezí 20–100 %.^{3,4} Nejedná se o jedno onemocnění, ale o klinický syndrom, který má celou řadu příčin (imunitní a neimunitní povahy). AH postihuje obvykle difuzně obě plice, tzv. difuzní alveolární hemoragie (DAH). Základem pro diagnostiku je provedení bronchoalveolární laváže (BAL). AH musí být odlišena od lokalizovaných krvácení, jejichž zdrojem je bronchiální cirkulace (patologická vaskularizace při cévní anomálii, bronchiektazie, infekce, tumor). AH je lokalizována distálně v alveolárních prostorech, a proto se na rozdíl od bronchiálního krvácení nemusí projevit hemoptýzou.^{5–7}

Etiologie a příznaky difuzní alveolární hemoragie

Alveolární hemoragie může mít celou řadu příčin imunitních a neimunitních, viz **tabulku 1**. Nejčastější neimunitní příčinou je srdeční onemocnění (mitrální stenóza a selhání levé komory), infekce, abúzus drog, poruchy srážlivosti. Histopatologicky je DAH projevem plicní kapilaritidy, blandní plicní hemoragie nebo difuzního alveolárního poškození. Plicní kapilaritida je charakterizována infiltrací alveolárních sept (plicní intersticiu) neutrofilními granulocyty, které jsou zdrojem kyslíkových

radikálů a cytoplazmatických enzymů vedoucích k poškození alveolárních kapilár, alveolárních kapilárních membrán a alveolárních stěn. Toto poškození vede k úniku erytrocytů z kapilár do intersticia a alveolárních prostor. Plicní kapilaritida je zodpovědná za DAH u vaskulitid, systémových onemocnění pojiva, antifosfolipidového syndromu, polékových postižení. Blandní plicní hemoragie je charakterizována hemoragií do alveolárních prostor bez kapilaritidy (tzn. bez zánětu, nekrózy v alveolech). Můžeme ji pozorovat rovněž u systémových onemocnění pojiva, plicní venookluzivní nemoci, idiopatické plicní hemosiderózy, mitrální stenózy, polékových postižení a při abúzu drog. Bradna a spol. studovali soubor 32 nemocných s DAH, u 18 z nich se jednalo o vaskulitidy, další diagnózy zahrnovaly systémová onemocnění pojiva, rapidně progredující glomerulonefritidy. U třetiny pacientů byla epizoda DAH prvním projevem systémového onemocnění.⁸

Základní klinickou triádou je: hemoptýza (vykašlávání krve z dolních dýchacích cest), difuzní alveolární opacity zjištěné pomocí zobrazovacích metod (zadopřední snímek hrudníku, výpočetní tomografie hrudníku) a anémie. Definice hemoptýzy a obecná doporučení pro diagnostiku a léčbu (klidový režim, poloha v polosedě, led na hrudník, hemostyptika, vazokonstrikční léky) lze nalézt na stránkách učebnic pneumologie.⁹ Ne vždy platí, že musejí být vyjádřeny všechny tři příznaky současně. Onemocnění se může projevit rychle progredující hypoxemií s nutností ventilační podpory. Trvání příznaků může být

TAB. 1 Imunitní a neimunitní příčiny difuzní alveolární hemoragie

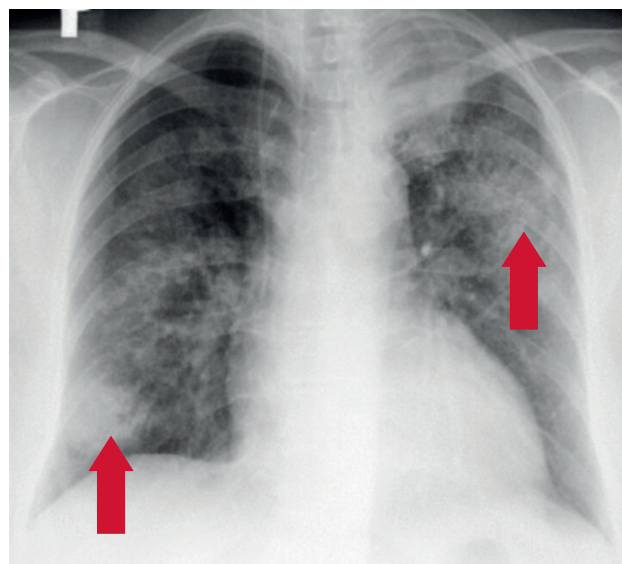
Klinická jednotka	Typy onemocnění
Systémové vaskulitidy	Granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, Henochova–Schönleinova purpura a další
Systémová onemocnění pojiva	Systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida a jiné
Jiné imunitní příčiny	Anti-GBM onemocnění (pulmonální syndrom), hemolyticko-uremický syndrom, pauciimunní glomerulonefritidy, imunokomplexové glomerulonefritidy
Infekce	SARS, chřipka, leptospiróza
Léky	Propylthiouracil, antikoagulancia a jiné
Toxiny	Kokain, izokyanáty
Nádory	Plicní nádory a metastázy (metastázy angiosarkomu, choriokarcinomu a jiné)
Poruchy koagulace	Trombocytopenie, antifosfolipidový syndrom, diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Plicní vaskulární onemocnění	Tromboembolická plicní nemoc, plicní venookluzivní onemocnění, plicní kapilární hemangiomatóza
Transplantace	Akutní rejekce štěpu, transplantace kostní dřeně
Srdeční onemocnění	Mitrální stenóza, levostranné srdeční selhávání
Jiné příčiny	Lymfangioleiomyomatóza, sarkoidóza, akutní respirační distress syndrom, idiopatická plicní hemosideróza

akutní, subakutní a chronické. Hemoptýza se vyskytuje ve 40–80 % případů.¹ Dušnost může být přítomna a je způsobena anémií a ventilačně-perfuzním nepoměrem. Bolesti na hrudníku nejsou časté. Systémové projevy (teploty, bolesti kloubů, bolesti svalů, kožní projevy a jiné) lze pozorovat u vaskulitid, systémových onemocnění pojiva.

Stanovení diagnózy

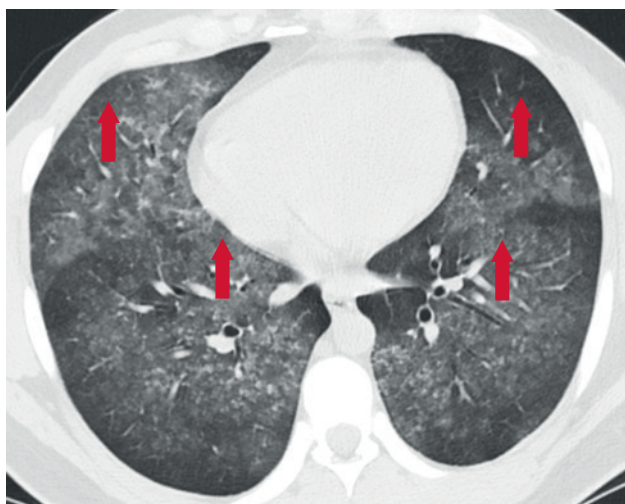
Základem pro diagnostiku je anamnéza a klinické vyšetření. Je nutné pátrat po expozici drogám, farmakologické anamnéze. Klinickým vyšetřením vyhledávat systémové projevy (nespecifické systémové příznaky, jako je únava, svalová a kloubní bolest; příznaky pro vaskulitidy nebo systémová onemocnění pojiva – kožní, otolaryngologická, oční, muskuloskeletální, neurologická, nefrologická a jiné). Poslechový náález může být bez patologie nebo jsou přítomny chrůpky až krepitace v inspiriu. Z laboratorních vyšetření se zaměřujeme na krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, koagulační faktory, parametry zánětu, renální funkce včetně sběru moči na odpady bílkovin, erytrocyturii, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), imunologická vyšetření. K základu patří kvantitativní stanovení imunoglobulinů, složky komplementu C3 a C4, cirkulující imunokomplexy, stanovení základních parametrů buněčné imunity, autoprotilátky (antinukleární protilátky [antinuclear antibodies, ANA], protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu [extractable nuclear antigens, ENA], protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů [antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA], protilátky proti bazální membráně glomerulů [anti-glomerular basement membrane antibodies, anti-GBM], protilátky proti dvojvláknové DNA [double-stranded DNA antibodies, anti-ds-DNA], antifosfolipidové protilátky).

Rentgenový snímek plic obvykle ukáže oboustranné snížení transparence s opacitami mléčného skla (**obr. 1**). Při vyšetření hrudníku výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT) vidíme opacity mléčného skla („ground-glass



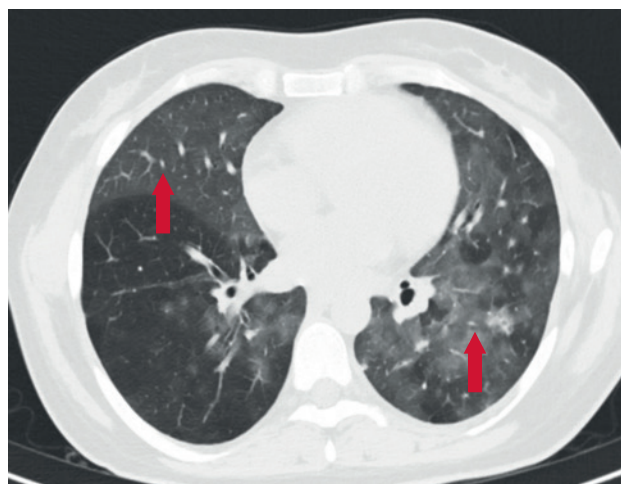
OBŘ. 1 Rentgenový snímek hrudníku pacientky s DAH při systémové vaskulitidě typu c-ANCA-PR3. Difuzně oboustranně přítomné snížení transparence typu opacit mléčného skla, vpravo v dolním plicním poli se plicní zastínění sumuje s měkkotkáňovým infiltrátem v prsu histologicky verifikovaným jako granulomatóza s polyangiitidou. Pacientka byla léčena pulsy kortikosteroidů + cyklofosfamidem s plazmaferézami. Z archivu autorů.

DAH – difuzní alveolární hemoragie.



OBR. 2 Pacient narozený v roce 1969, muž, silný kuřák s anti-GBM onemocněním (dříve Goodpastureův syndrom) s DAH bez renálního postižení. HRCT hrudníku prokazuje oboustranně difúzně opacity mléčného skla (označeny šipkou) s maximem postižení peribronchiálních oblastí, a naopak s šetřením subpleurálních lokalit. Pacient léčen monoterapií kortikosteroidy se zákazem kouření. Dlouhodobě stabilní, bez návratu nemoci. Z archivu autorů.

DAH – difúzní alveolární hemoragie; HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography).



OBR. 3 HRCT hrudníku u pacientky, nekuřáčky, s antifosfolipidovým syndromem a vzácnou komplikací DAH. Difúzní okrsky mléčného skla s převahou vlevo (označeny šipkou). Pacientka byla léčena plazmaferézami, imunosupresí (kortikosteroidy, cyklofosfamid, rituximab a v současnosti dostává kombinovanou léčbu kortikosteroidy + mykofenolát mofetil) a antikoagulační terapií nízkomolekulárními hepariny. Z archivu autorů.

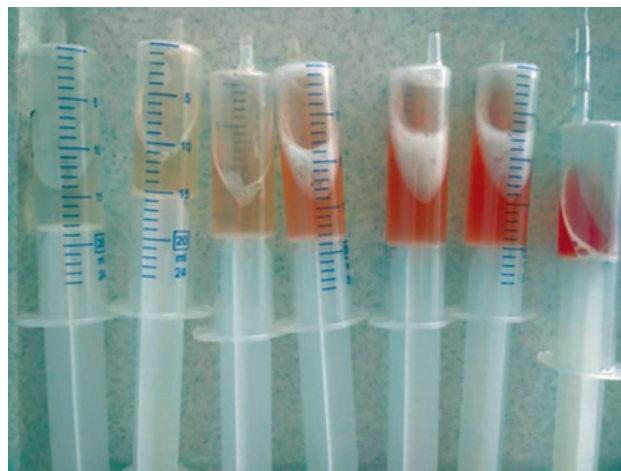
DAH – difúzní alveolární hemoragie; HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography).

opacit“ (částečná výplň alveolů) nebo konsolidace (zcela vyplněné alveolární prostory) s predominancí centrálně a šetřící periferie plic.¹ V pozdějších stadiích pozorujeme i kombinace ground-glass opacit spolu s retikulacemi a mikronoduly¹ (**obr. 2, 3**).

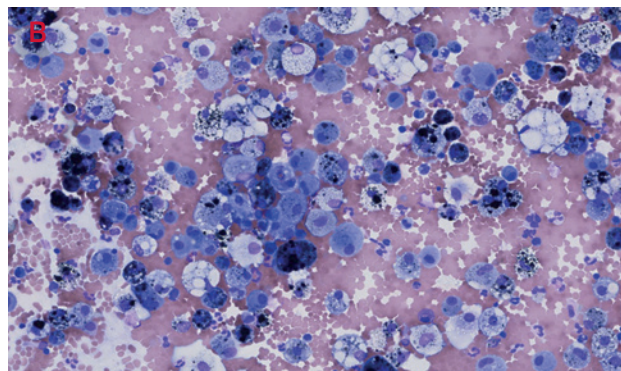
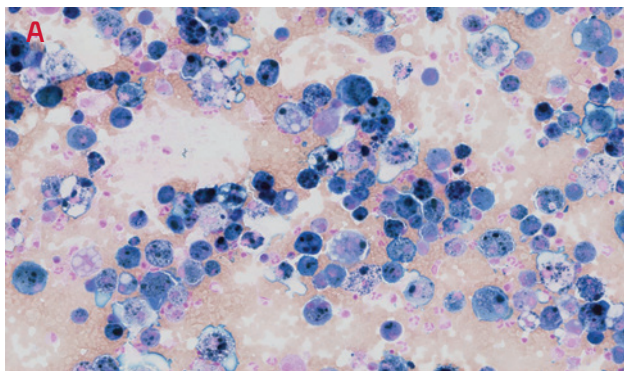
Vyšetření plicních funkcí často prokazuje restriktivní ventilační poruchy s hypoxemií a zvýšenou hodnotu difúzní kapacity plic způsobenou zvýšeným objemem kapilární krve, přítomností extravaskulární krve v plicích, zvýšenou afinitou oxidu uhelnatého (CO) pro hemoglobin.¹ Restrikce je přítomna zejména u opakujících se DAH a chronických DAH, kde opakované krvácení vede k plicní fibróze.

Při bronchoskopii můžeme vidět makroskopicky fragilní sliznici s drobným difúzním slizničním krvácením. Bronchoalveolární laváž (výplach, BAL) obvykle provádíme z té části bronchiálního stromu, která ventiluje nejvíce postiženou část plic. Videobronchoskop se zavádí do segmentálního či subsegmentálního bronchu tak, aby byl vzduchotěsně zaklíněn a aby bylo optikou videobronchoskopu patrné další bronchiální větvení. Posléze provádíme aplikaci fyziologického roztoku (FR) opakovaně ve frakcích (20–50 ml, celkově 100–150 ml) a následně zpětně odsáváme. Množství aplikovaného FR se řídí především návratností tekutiny, která by neměla poklesnout pod 50 % (<http://www.pneumologie.cz/>, doporučení pro provádění BAL).¹⁰ Pro akutní DAH je charakteristické progresivní hemoragické zabarvení po sobě jdoucích porcích bronchoalveolární tekutiny (BAT) (**obr. 4**). Odezni-li akutní

epizoda DAH, může tento nálezní chybět. V diferenciálním rozpočtu buněk z BAT získané z BAL převládají erytrocyty a siderofágy (makrofágy obsahující hemosiderin, který vzniká rozkladem hemoglobinu). Siderofágy nemusejí být přítomny, pokud AH trvá méně než tři dny.¹ Hemoglobin je konvertován na hemosiderin alveolárními makrofágy za 36–72 hodin a siderofágy zůstávají v plicích i několik



OBR. 4 Bronchoalveolární tekutina získaná bronchoalveolární laváží u difúzní alveolární hemoragie. Progresivně hemoragická tekutina získaná aspirací po instilaci jednotlivých porcí lavážní tekutiny. Z archivu autorů.



OBR. 5 (A) Bronchoalveolární tekutina – hojně siderofágy zabarvené modře, barvení na železo dle Perlse, zvětšeno 100krát. (B) Bronchoalveolární tekutina – hojně siderofágy a erytrocyty, barvení May-Grünwald-Giemsa, zvětšeno 100krát. Z archivu autorů.

týdnů po atace krvácení. Subakutní nebo chronická okultní AH je definována přítomností siderofágů převyšující 20–30 % z celkového množství makrofágů a erytrocyty mohou a nemusí být přítomny (obr. 5).^{1,6,11,12}

Plicní biopsie je prováděna výjimečně. V histopatologickém obraze DAH převažují erytrocyty spolu s dalšími změnami v závislosti na trvání DAH a její příčině (imunitní etiologie).

Léčba difúzní alveolární hemoragie

Terapie závisí na příčině DAH. V případě respiračního selhání je indikována mechanická ventilace. U AH neimunitní povahy léčíme srdeční selhání, infekční příčinu, odstraníme abúzus drog. U AH imunitní povahy terapie sestává z podávání systémových kortikosteroidů a dalších imunopresiv (cyklofosfamid, rituximab). Cyklofosfamid a rituximab se dávají v souladu s doporučeními pro terapii vaskulitid nebo systémových onemocnění pojiva. Plazmaferéza je indikována v případech rychle progresujícího renálního selhání k rychlé eliminaci cirkulujících autoprotílátek. Plazmaferéza by mohla být přínosná

i u DAH, pokud selhává léčba glukokortikoidy (GK) a cyklofosfamidem (CF) nebo GK a rituximabem (chimerická monoklonální protilátka proti molekule CD20); důkazy z randomizovaných studií ale chybějí.¹³

Závěry pro praxi

- Difúzní alveolární hemoragie nepředstavuje jedno onemocnění, ale vzácný klinický syndrom, na nějž je nutné myslet při diferenciální diagnostice intersticiálního plicního postižení.
- DAH je difúzní, nikoliv lokalizované poškození plicní mikrocirkulace.
- Typická klinická triáda zahrnuje: 1) vykašlávání krve, 2) difúzní alveolární opacity dokumentované zobrazovacími metodami, 3) anémii. Nemusejí být vyjádřeny všechny tři příznaky, stačí alespoň dva.
- Příčiny DAH mohou být různorodé, imunitní či neimunitní povahy.
- Průběh může být akutní, subakutní a chronický.
- Terapie DAH závisí na etiologii a často vyžaduje promptní rozhodnutí, protože jde o život ohrožující stav.

LITERATURA

1. Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Cordier JF. Orphan lung diseases. Eur Respir Mon 2011;54:15–31.
2. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Difúzní alveolární hemoragie. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R. (editors). Intersticiální plicní procesy. Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. Praha: Maxdorf, 2011: 285–312.
3. Jobin P, Faraz S, Jiyoung W, et al. Recurrent alveolar hemorrhage: how do you treat that which you cannot see? Respir Med Case Rep 2018;25:201–203.
4. Hassan TM, Hassan AS, Igoe A, et al. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis. BMC Immunology 2014;15:20.
5. Zamora MR, Warner ML, Tudor R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltim.) 1997;76:192–202.
6. Jin SM, Yim JJ, Yoo CHG, et al. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. Respirology 2009;14:290–294.
7. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. Chest 2000;118:1083–1090.
8. Bradna P, Maňák J, Soukup T, et al. Difúzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii. Vnitř Lék 2018;64:169–172.
9. Herout V. Hemoptýza – doporučený postup. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno 22. 6. 2020.
10. Skříčková J, Kolaříková R. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno 22. 6. 2020.
11. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:157–163.
12. Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. J Crit Care 2010;25:230–235.
13. Geetha D, Qiuyu J, Scott J, et al. Comparison of guidelines and recommendations on managing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Int Rep 2018;3:1039–1049.

Komplikace nádorové kalcinózy

MUDr. Tomáš Hanslík¹; MUDr. Alena Berková, Ph.D.¹; MUDr. Filip Sasínek¹; MUDr. Vladimír Červeňák, Ph.D.²; MUDr. Michal Beneš, Ph.D.¹; MUDr. Zdeněk Chovanec, Ph.D.¹

¹ I. chirurgická klinika, LF MU v Brně a FN u sv. Anny

² Klinika zobrazovacích metod, LF MU v Brně a FN u sv. Anny

SOUHRN

Tumorózní kalcinóza patří mezi neobvyklé, ale závažné komplikace hemodialyzační terapie. U pacientů s renálním selháním dochází ke vzniku hyperkalcemie, hyperfosfatemie a terciární hyperparatyreózy, které mají za následek vysrážení vápenatých solí se vznikem extraskeletálních kalcifikací. Chronický zánět tkáně a aktivace makrofágů v extraskeletálních kalcifikacích způsobují devitalizaci tkáně. Na vzniku ulcerace má podíl i kalcifylaxe, při které dochází k ukládání vápenatých solí ve stěnách arteriol, což vede ke vzniku ischemie a nekrózy. Teoretické informace týkající se této vzácné komplikace hemodialyzační terapie jsou v příspěvku doplněny o přehlednou kazuistiku pacientky s rozsáhlou ulcerací bérce v terénu nádorové kalcinózy.

KLÍČOVÁ SLOVA: bérce ulcerace - diabetes mellitus - hyperfosfatemie - hyperkalcemie - hyperparatyreóza - renální selhání - tumorózní kalcinóza

Úvod

Tumorózní kalcinóza je vzácnou komplikací terminálního selhání ledvin. Periartikulárně uložené kalcifikované hmoty byly poprvé popsány Duretem v roce 1899. Teutschländer zavedl termín progresivní lipokalcinogranulomatóza v roce 1935 a v roce 1943 Alberto navrhl současný termín nádorová kalcinóza.¹ Důležité je ale odlišit kalcinózu od kalcifylaxe, což je vzácné onemocnění s velmi rychlou progresí. Tumorózní kalcinóza postihuje hlavně dialyzované pacienty přibližně 30 měsíců po zahájení dialýzy. Incidence tohoto onemocnění se zvyšuje s délkou trvání dialýzy.

Etiopatogeneze

I když přesná patogeneze nádorové kalcinózy zůstává nejasná, dochází ve všech případech k ukládání nerozpustných sloučenin vápníku a fosforu v měkkých tkáních a v kůži. Chronický zánět a následná aktivace makrofágů způsobují devitalizaci tkáně. Vzniká nekróza a ulcerace kůže. Další komplikací nádorové kalcinózy je kalcifylaxe, při níž dochází k ukládání vápenatých solí ve stěnách arteriol, což také vede ke vzniku ischemie a nekrózy. Ischemické komplikace a ulcerace kůže v rámci nádorové kalcinózy se vyskytují u 1–4 % dialyzovaných pacientů.²

Klasifikace

Existují tři formy nádorové kalcinózy:

Primární normofosfatemická tumorózní kalcinóza. U tohoto typu jsou hodnoty kalcia a fosfátu v séru v mezích normy. Onemocnění se vyskytuje u pacientů ve druhé dekádě života a téměř polovina z nich žije v tropických nebo subtropických oblastech. Výskyt kalcifikací není multilokulární.

Primární hyperfosfatemická tumorózní kalcinóza. I zde jsou typické normální hodnoty kalcia, ale je přítomna hyperfosfatemie. Vyskytuje se u jedinců v první a druhé dekádě života. Největší výskyt tohoto typu je v literatuře udáván na africkém kontinentu a má genetickou etiologii.

Sekundární hyperfosfatemická tumorózní kalcinóza. Nejčastěji se vyskytuje v souvislosti s chronickým selháním ledvin. I zde jsou typické normální hodnoty kalcia a je přítomna hyperfosfatemie.

Jiné členění rozlišuje tumorózní kalcinózu na **sporadickou** (nefamiliární, idiopatická), **familiární** (hyperfosfatemická a normofosfatemická varianta) a **sekundární** (primární nebo sekundární hyperparatyreóza, sarkoidóza, systémová sklerodermie, destrukce kosti metastázou či infekcí).

Kalcinóza idiopatická je popisována v literatuře jen jako jednotlivé případy. Patří sem calcinosis cutis circumscrip-

TAB. 1 **Klinické, radiologické a laboratorní známky tumorózní kalcinózy (upraveno dle ³⁾)**

Klinické známky
Progrese často v první a druhé dekádě života nebo 25–30 měsíců po zahájení dialýzy Snížená pohyblivost kloubů v důsledku periartikulárního uložení tumoru
Nebolestivá léze, pokud nedochází k útlaku lokálního nervu
V pozdní fázi vznik ulcerací, ze kterých se uvolňují křídově bílé hmoty Komplikace – sekundární infekce
Radiologické známky
Rtg: amorfni až laločnatá („cloud like“) kalcifikace v měkkých tkáních vyskytující se v místech uložení burz a postihující extenzorové plochy
CT: laločnaté léze smíšeně cystického charakteru, typicky obsahují vrstvení tekutiny a kalcifikací, v mnoha případech komunikující s burzou
MR – T1 vážené zobrazení: nehomogenní hyposignální až asignální léze – T2 vážené zobrazení: a) difúzní hyposignální struktura nebo b) nodulární struktura s hypersignálními tekutinovými okrsky a okrsky s výpadky signálu
Laboratorní známky
Hyperfosfatemie, méně často normofosfatemie
Normokalcemie
■ Normální či zvýšené hodnoty 1,25-dihydroxycholecalciferolu v séru
■ Normální či zvýšené hodnoty parathormonu
■ Negativní výsledky detekce antinukleárních, anti-Smith, anti-centromerových a anti-SCL-70 protilátek
Anti-SCL-70 protilátky – autoprotilátky namířené proti jednomu z extrahovatelných nukleárních antigenů; CT – výpočetní tomografie; MR – magnetická rezonance; rtg – rentgen.

ta, calcinosis cutis universalis, nádorová kalcinóza a posttransplantační kalcinóza kůže.³

Klinické příznaky

Nádorová kalcinóza se projevuje sníženou pohyblivostí a bolestivostí kloubů. Mezi nejčastější lokalizace výskytu tumorózní kalcinózy patří měkké tkáně na horní končetině, převážně v oblasti ramene a lokte. Na dolních končetinách postihuje především oblast kyčelního kloubu. V literatuře jsou uvedeny i jednotlivé případy postižení páteře, temporomandibulárního kloubu, metakarpů a metatarzů a popliteální oblasti.^{4,5}

V případě progrese může následná komprese sousedních struktur kalcinózou vyvolat neurovaskulární příznaky. Růst lézí tumorózní kalcinózy je většinou pomalý, progreduje v průběhu několika let. Než dojde ke vzniku nekrózy, jsou ložiska ukryta pod kůží a mohou být komplikována sekundární infekcí. V případě rozvoje kalcifylaxe

je prognóza špatná. Úmrtnost je, dle literatury, odhadována na 50–60 % v uremické fázi, která je komplikována sekundární infekcí a sepsí.¹

Diagnostika

Diagnostika tumorózní kalcinózy je založena hlavně na laboratorních a zobrazovacích metodách. Na klasickém rentgenovém (rtg) snímku lze vidět typický vzhled tumoriformních lézí, které mají amorfni a až multilokulární tvar. Vyskytují se v periartikulární oblasti.

Výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR) mohou prokázat rozsah tkáňové kalcifikace a vztah k okolním tkáním a orgánům. Infiltrace do kostí není pro tumorózní kalcinózu typická.³ Chybí eroze nebo kostní destrukce skeletu tumorózní tkání.

V rámci diagnostiky je u tumorózní kalcinózy nutno vyšetřit hodnoty vápníku a fosforu, provést testy renálních funkcí, stanovení hodnoty parathormonu a 1,25-dihydroxyvitaminu D v séru. Stručný přehled klinických, radiologických a laboratorních známek tumorózní kalcinózy uvádí **tabulka 1**.

Jako doplňková metoda je využívána kinetická scintigrafie s radioaktivně značenými fosfátovými sloučeninami (technecium-99m methylen difosfonát). Využívá se při hodnocení neviskózní kalcifikace měkkých tkání, při detekci mnohočetných lézí, nově se formujících lézí a při sledování účinků terapie.³

V některých případech je nutné ke stanovení konečné diagnózy provedení biopsie a histologická verifikace. Tumorózní kalcinóza vykazuje jisté morfologické znaky, které ji odlišují od ostatních kalcifikačních procesů. Přesto není biopsie dle některých autorů doporučována pro zvýšené riziko vniknutí infekce.⁶ Správná diagnóza je ovšem důležitá pro stanovení terapeutického postupu. Stručný přehled diferenciální diagnostiky tumorózní kalcinózy uvádí **tabulka 2**.

Terapie

Léčba se odvíjí od typu léze, její velikosti a vztahu k okolním strukturám. Přitom nelze opomenout ani negativní symptomy pacienta.

V první řadě je terapie zaměřena na rizikové faktory. Doporučuje se dieta s nízkým obsahem fosforu (do 1 000 mg/den), vápníku a vitaminu D. Další součástí léčby je dle České nefrologické společnosti užívání látek, jako jsou nekalciové vazače fosfátů, např. sevelamer hydrochlorid (HCl), lanthanum karbonát. Ty se podávají u dialyzovaných pacientů s opakovaně zvýšeným kalciofosfátovým součinem > 4,44 mmol²/l² při recidivujících intermitentních hyperkalcemiích (Ca > 2,38 mmol/l) a u pacientů s hyperfosfatemii (P > 1,78 mmol/l) nereagujících adekvátně na léčbu kalciovými vazači.⁷ Kalcimimetika jako např. cinakalcet HCl se využívají při prokázané sekundární hyperparatyreóze u pacientů se selháním ledvin, kteří jsou adekvátně dialyzováni, s adekvátní kontrolou fosfatemie. Kalcimimetika se podávají i v rámci terapie kalcifylaxe.

TAB. 2 **Diferenciální diagnostika tumorózní kalcinózy (upraveno dle ³⁾)**

Příčiny dystrofické kalcifikace

Systémová onemocnění pojiva

- Progresivní systémová skleróza
- Smíšené onemocnění pojiva
- Dermatomyositida, polymyositida
- Systémový lupus erythematoses

Neoplazie

- Synoviální sarkom
- Osteosarkom
- Chondrosarkom

Metaplazie

- Synoviální osteochondromatóza

Degenerativní onemocnění

- Kalcifikující burzitida
- Kalcifikující tendinitida
- Nemoc z ukládání krystalů kalcium-pyrophosfát dihydrátu

Příčiny metabolické kalcifikace

Hyperfosfatemie

- Chronické selhání ledvin

Hyperkalcemie

- Primární hyperparatyreóza
- Milk alkali syndrom
- Hypervitaminóza D
- Sarkoidóza
- Nemoc z ukládání hydroxyapatitu

Hyperurikemie

- Chronická dnava artritida

Analoga aktivního vitamínu D jsou součástí terapie renální osteopatie u pacientů s prokázanou sekundární hyperparatyreózou při renálním selhání, kteří jsou adekvátně dialyzováni, s adekvátní kontrolou fosfatemie, bez přítomnosti kalcifylaxe.^{7,8} Acetazolamid indukuje fosfaturii a má pozitivní účinek při snižování hyperfosfatemie.

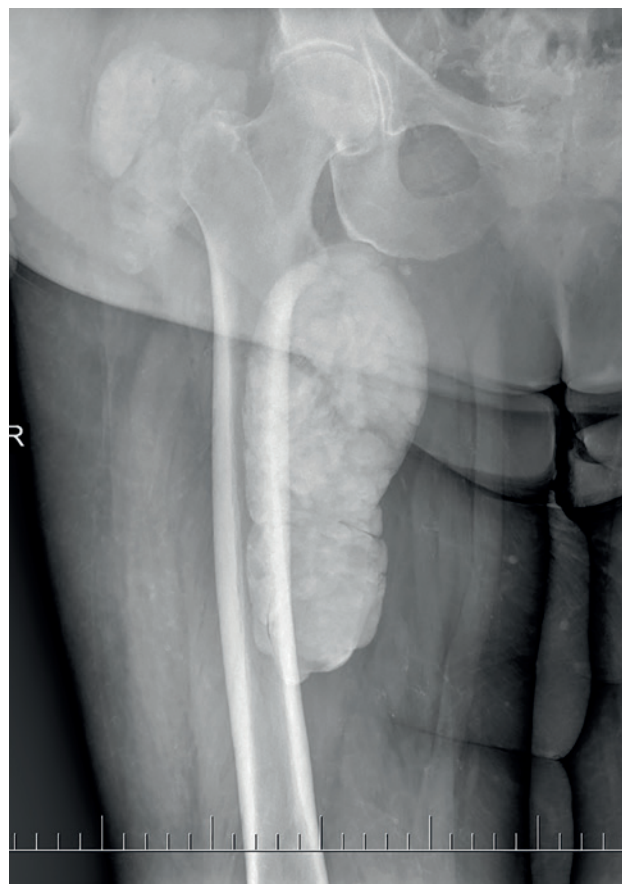
Často je nutná i úprava analgetické terapie a není výjimkou použití opioidů. Korekce anémie a optimalizace dialyzačních parametrů umožňují lepší oxygenaci tkáně, což je nezbytné pro dobré hojení případných lézí.^{1,9}

Invazivní léčbou u primární kalcinózy je chirurgická excize, která je u velkých lézí mnohdy doplněna rekonstrukčními výkony. Indikací k chirurgickému řešení jsou i symptomy spojené s kalcinózou – bolest, opakující se infekce, ulcerace a funkční poškození okolních struktur. Vysoká míra recidivy však vyžaduje často i opakované excize.⁶ Proto je chirurgická terapie považována pouze za paliativní.¹ Stejně tak u sekundární tumorózní kalcinózy představuje chirurgické řešení krajní možnost. Chirurgické výkony u dialyzovaných pacientů v terénu tumorózní kalcinózy jsou spojeny s vysokým výskytem komplikací.

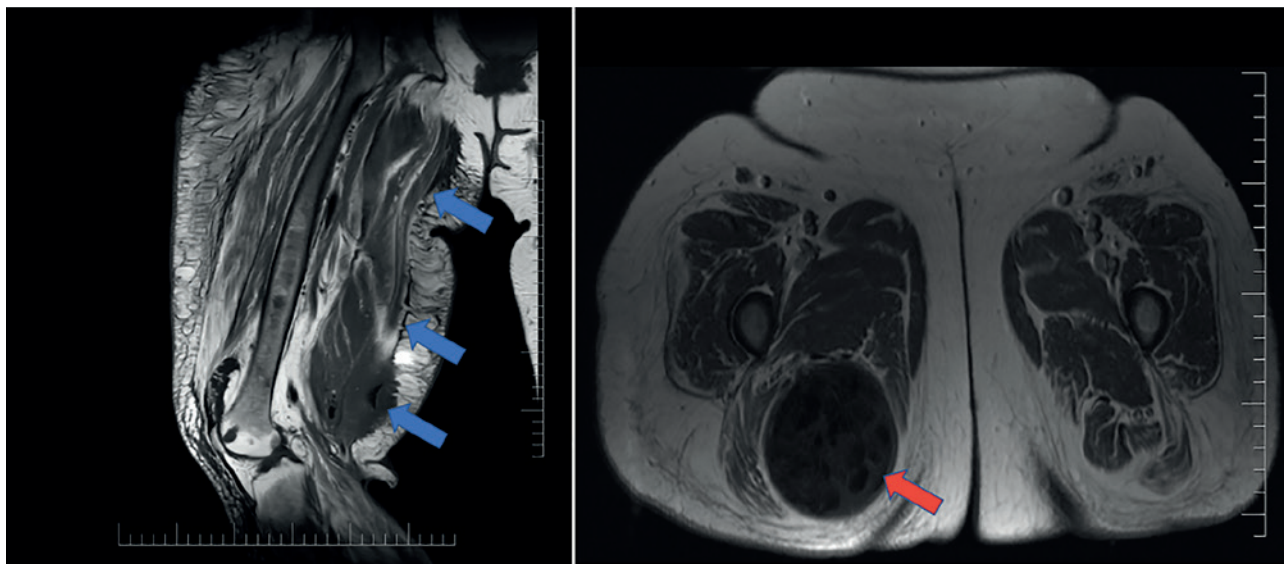
Mezi časté komplikace patří infekce operační rány a tvorba fistulací. Následkem těchto komplikací dochází často ke zhoršení základního onemocnění.⁶ V případě sekundární nebo terciární hyperparatyreózy je u většiny těchto pacientů subtotální nebo totální parathyreoidektomie další možností terapie. Lze také zvážit transplantaci ledvin.¹

Kazuistika

Pacientka, ročník 1959, dlouholetá diabetička, která se s diabetem léčí přibližně od roku 1998, nyní užívá perorální antidiabetika. Je sledována pro dyslipidemii, hyperurikemii, hypertenzi, revmatoidní artritidu a sekundární normocytární anémii. Po prodělané hluboké žilní trombóze pravé dolní končetiny byla roce 2008 přechodně warfarinizována a stav se komplikoval posttrombotickým syndromem. Pacientka je dispenzarizována v obezitologické ambulanci pro obezitu III. stupně (aktuální BMI 56,8). Vzhledem k morbidní obezitě byla u pacientky indikována bariatrická operace, kterou odmítla. Od roku 2008 je došetřována pro renální insuficienci a proteinurii v rámci diabetické nefropatie. Pro progresi nefropatie je od roku 2009 zařazena do pravidelného dialyzačního programu. Během deseti let dochází u pacientky k elevaci hodnot parathormonu, ke kolísání kalcemie, fosfatemie, nejspíše



OBR. 1 **Rentgenový snímek pravého femuru: v měkkých tkáních objemný sytý kalcifikovaný útvar o velikosti 20 cm × 10 cm (archiv autorů).**



OBR. 2 Magnetická rezonance měkkých tkání stehna: stehno difuzně zvětšené, masivní prosak měkkých tkání, kolekce tekutiny v suprapatelárním recesu v rozsahu prakticky celého stehna (modré šipky). V dorzální části stehna je dobře ohraničený tumor o velikosti 17 cm × 8 cm (červená šipka) (archiv autorů).

z důvodu sekundární hyperparatyreózy. Kalciofosfátový součin dosahoval hodnoty až 6,77. Pro hyperfosfatemii byla postupně zavedena maximální možná farmakoterapie. Přesto se na rtg snímku objevují mimokloubní kalcifikace v oblasti femuru, viz **obrázek 1**. Od prosince 2018 pacientka udává rezistenci na pravém stehně dorzálně, postupně se zvětšující pocit tlaku. Bylo doplněno MR vyšetření pravého stehna, kde je v dorzální části stehna patrný dobře ohraničený tumorózní útvar o velikosti 17 cm × 8 cm. Po aplikaci kontrastní látky se nepatrně barví a jsou viditelná vícečetná drobná septa. Charakter tumoru není lipomatózní ani cystický, viz **obrázek 2**. K dalšímu došetření byla provedena scintigrafie příštítných tělísek s nálezem hyperfunkčních příštítných tělísek a atypicky lehce vyšší aktivity v zachyceném skeletu. Pro terciární hyperparatyreózu s mnohočetnými mimokloubními kalcifikacemi byla v červenci 2019 indikována exstirpace příštítných tělísek. Operace byla zrušena pro pneumonii a následně také pro nutnost chirurgického řešení komplikací arteriovenózního shuntu na levé horní končetině. Rezistence na pravém stehně dále progredovala a pro otoky dolních končetin bylo doplněno angiologické vyšetření s nálezem lymfedému bérců a cystické rezistence v oblasti pravého lýtky v terénu kalcifylaxe. Stav byl komplikován erysipelem, který nereagoval na adekvátní antibiotickou terapii. Následně došlo ke vzniku septického stavu a rozsáhlé ulcerace o velikosti 15 cm × 9 cm v oblasti bérce, viz **obrázek 3**. I přesto, že z terapie byla odňata hyperkalcemizující medikace a pacientka užívala přípravek Mimpára, vazače fosfátů Fosrenol a Renvela, 25% natriumthiosulfát, objevily se subfebrilie až febrilie, elevace hodnot C-reaktivního proteinu na 320 mg/l, v krevním obraze byla zjištěna leukocytóza $16 \times 10^9/l$, hodnota hemoglobinu 80 g/l a hodnota prokalcitoninu 4,85 ng/ml.

Akutní končetinová ischemie byla vyloučena, ale dále došlo ke vzniku rozsáhlého abscesu pravého bérce a stehna. Pacientka byla indikována k operační revizi abscesové kolekce, k nekrektomii a evakuaci objemného cca 1,5litrového abscesu. Po nezbytné přípravě byl proveden operační výkon v celkové anestezii, drenáž a laváž objemné abscesové kavity. Ze spodiny defektu byla odebrána biopsie. Histologické vyšetření potvrdilo tumoriformní kalcinózu. V rámci další terapie byly denně prováděny nekrektomie a převazy na operačním sále v celkové anestezii. Po sanaci defektu byla následně zavedena terapie řízeným podtlakovým systémem (negative pressure wound therapy, NPWT), díky němuž došlo ke granulaci defektů a k výraznému zmenšení jejich velikosti a snížení bakteriální kolonizace, viz **obrázek 4**. Defekty byly připravovány k rekonstrukčnímu výkonu. U pacientky bohužel došlo k postupné progresi celkového stavu a základního onemocnění a pacientka umírá.

Diskuse

Tumorózní kalcinóza a kalcifylaxe se vyskytují hlavně v konečném stadiu onemocnění ledvin. Kalcinóza se v kůži klinicky jeví jako pevné, asymptomatické, bílé, nažloutlé nebo masově zbarvené papuly, plaky nebo uzly. Ty u naší pacientky nebyly patrné, protože kalcinóza se u ní vyskytovala v měkkých tkáních v oblasti kyčle a stehenní kosti. Naopak u ní postupně progredovaly známky kalcifylaxe. Ta může být obvykle diagnostikována již při klinickém vyšetření. Projevuje se jako bolestivé nehojící se nekrotické kožní ulcerace na trupu, končetinách nebo v genitální oblasti.¹¹ Konečná definitivní diagnóza byla u naší pacientky stanovena z biopsie ložisek při chirurgickém ošetření rozsáhlého abscesu. I když při provedených vyšetřeních – rtg a MR – se tumorózní kalcifikace jevila jako velmi pravdě-



OBR. 3 Ulcerace pravého bérce a absces pravého stehna v terénu kalcifylaxe (archiv autorů).



OBR. 4 Stav po incizi a drenáži abscesu a po NPWT terapii defektů (archiv autorů).

NPWT – terapie řízeným podtlakovým systémem (negative pressure wound therapy).

podobná. Zpočátku může být nález tumorózní kalcinózy suspektní z malignity ve smyslu sarkomu. V léčbě kalcinózy zatím nejsou stanoveny žádné terapeutické algoritmy, protože doporučení jsou založena na jednotlivých případech a kazuistikách.¹² Farmakoterapie se využívá při kalcinóze a kalcifylaxi v monoterapii nebo v kombinaci. Thiosulfát sodný může být první volbou ve farmakoterapii kalcifylaxe, fosfátová pojiva, bisfosfonáty a cinakalcet mohou být také prospěšné.^{13,14}

U naší dialyzované pacientky se selháním ledvin při diabetické nefropatii byla tumorózní kalcinóza komplikována sepsí, rozvojem abscesové formace v nekrotické tkáni a vytvořením rozsáhlé bérce ulcerace. U renálně selhávajících pacientů dochází ke vzniku hyperkalcemie, hyperfosfatemie a terciární hyperparatyreózy, které mají za následek vysrážení vápenatých solí se vznikem extraskeletálních kalcifikací.¹⁻³ Zvýšená koncentrace fosforečnanu vápenatého při zvýšené hodnotě pH a vyšší koncentraci magnezia spolu s lokálním poškozením tkáně vede k tvorbě kalcifikací ve tkáních, cévách, orgánech a kůži. Vznikají tumorózní podkožní depozita (tumoriformní kalcinóza) a kalcifylaxe (uremická arteriolopatie). Mikrovaskulární kalcifikace vedou k ischemii a nekróze tkáně, která při infekci může být příčinou sepse.¹⁵ Obecně je tedy vznik spojen s přítomností vysoké koncentrace vápníku a fosfátu v séru nebo s pokročilým sekundárním hyperparatyroidismem u dlouhodobě dialyzovaných, a může tak být těžkou komplikací hemodialyzační léčby.¹ Ektomie

příšttných tělísek je předmětem kontroverzních diskusí a ve většině případů bez efektu, u některých pacientů došlo k remisi, ale v několika případech došlo dokonce k progresi stavu. U pacientů s renálním selháním se doporučuje subtotální paratyreoidektomie po úvodní konzervativní terapii. Exstirpace příšttných tělísek byla indikována i u naší pacientky, výkon však nebyl proveden pro vzniklé komplikace. U dialyzovaných pacientů je léčba založena na hodnocení koncentrací vápníku, fosforu a parathormonu v séru. Nejlepší přežití pacientů bylo pozorováno při koncentraci fosfátu v séru 1,42 mmol/l.¹⁶ Prognóza tohoto onemocnění je špatná, rovněž v naší kazuistice pacientka vzhledem k celkovému stavu a komorbiditám zemřela.

Závěr

Tumorózní kalcinóza je vzácnou komplikací terminálního selhání ledvin. Při ukládání vápenatých solí ve stěnách arteriol vzniká nekróza a gangréna měkkých tkání na podkladě tzv. kalcifylaxe. Tento stav většinou velmi rychle progreduje. Úmrtnost je vysoká a špatná prognóza je dána především vznikem septického stavu.

V naší kazuistice jsme prezentovali obézní pacientku dlouhodobě se léčící pro diabetes mellitus, který vyústil v progredující renální selhání se všemi důsledky metabolismu vápníku a fosfátu. To vedlo ke vzniku objemné tumorózní kalcinózy pravé dolní končetiny, která se sekundárně infikovala a dala vzniknout objemnému abscesu s následným rozsáhlým defektem bérce.

LITERATURA

1. Ibrahim Montasser D, Issouani J, Hassani M, Kabbaj D. Tumoral calcinosis: Diffuse multifocal form in hemodialysis patients. Two case reports. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103:815–820.
2. Musso CG, Enz P, Vidal F, et al. Use of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:1065–1068.
3. Olsen KM, Chew FS. Tumoral calcinosis: pearls, polemics, and alternative possibilities. *Radiographics* 2006;26:871–885.
4. Durant DM, Riley LH, Burger PC, et al. Tumoral calcinosis of the spine: a study of 21 cases. *Spine* 2001;26:1673–1679.
5. Giardina F, Sudanese A, Bertoni F, et al. Tumoral calcinosis of the popliteal space. *Orthopedics* 2004;27:1104–1107.
6. Farzan M, Farhoud AR. Tumoral calcinosis: what is the treatment? Report of two cases of different types and review of the literature. *Am J Orthop* 2011;40:170–176.
7. Česká nefrologická společnost. Léčba renální osteopatie. [online]. [cit. 2020-7-20]. Dostupné z: <https://www.nefrol.cz/odbornici/odborna-stanoviska-cns/lecba-renalni-osteopatie>
8. Haider I, Siddugi M, Naji W, et al. Calciphylaxis leading to penile necrosis. *J Pak Med Assoc* 2014;64:711–713.
9. Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. Calciphylaxis in dialysis patients: To recognize and treat it as soon as possible. *Nephrol Ther* 2010;6:499–504.
10. Sulková DS. Renální osteopatie a možnosti léčby. *Remedia* 2009;19:183–189.
11. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629–634.
12. Róbert L, Kiss N, Medvecz M, et al. Epidemiology and Treatment of Calcinosis Cutis: 13 Years of Experience. *Indian J Dermatol* 2020;65:105–111.
13. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1162–1170.
14. Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e253–e260.
15. Westermann L, Isbell LK, Breitenfeldt MK, et al. Recuperation of severe tumoral calcinosis in a dialysis patient: A case report. *World J Clin Cases* 2019;7:4004–4010.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.

Selhání ledvin u myelomové ledviny: co určuje výslednou renální funkci?

Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathological predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study.

Blood 2020;135:1833–1846.

Akutní poškození ledvin (AKI) je běžnou komplikací u symptomatického mnohočetného myelomu (MM)^{1,2} a nefropatie z válců tvořených lehkými řetězci (LCCN, myelomová ledvina) je jeho nejčastější příčinou.^{3,4} Ke vzniku LCCN dochází u pacientů s MM, u kterých vede precipitace monoklonálních lehkých řetězců (LC) spolu s Tammovým–Horsfallovým proteinem (THP; jinak také uromodulinem) v distálních tubulech k tubulární obstrukci, intersticiálnímu zánětu a v další fázi případně k vývoji ireverzibilní intersticiální fibrózy/tubulární atrofie (IFTA).⁵ Pro histologický obraz LCCN je charakteristická přítomnost válců bílkovinné povahy v intratubulární oblasti při vyšetření světelnou mikroskopií (SM) a průkaz LC při imunofluorescenčním (IF) vyšetření.

Názory na přínos renální biopsie (RB) u pacientů s renálním postižením v rámci MM nejsou jednotné. Mezinárodní myelomová pracovní skupina (International Myeloma Working Group, IMWG) ve svém stanovisku nepovažuje RB za nezbytnou, pokud je diagnóza LCCN pravděpodobná, tj. u pacientů s vysokými koncentracemi volných LC (FLC) v séru a převažující proteinurii z LC.⁶ Histologické ověření diagnózy však může být přínosné u pacientů, kde nelze vyloučit koincidenci s jiným onemocněním (např. diabetes mellitus), či např. u pacientů s významnou albuminurií. Dále je známo, že u pacientů s podezřením na LCCN může být spektrum renálního postižení pestřejší a může zahrnovat takové nozologické jednotky, jako je LCDD (light chain deposition disease, nemoc z ukládání lehkých řetězců) či AL amyloidóza.⁴ Konečně některá pozorování naznačují, že počet válců a závažnost tubulární atrofie mohou být v určité vazbě na vývoj renálního postižení a jeho reverzibilitu.

Zavedení nových léčiv zvýšilo přežívání pacientů s MM, a to i v případech přítomnosti závažného renálního poškození. Snížená glomerulární filtrace (GF) může ovlivnit toleranci léků a omezit volbu léčebných taktik, zvláště taktiku podání vysokodávkovaného melfalanu s následnou autologní transplantací kmenových buněk, považovanou za standardní léčbu u mladších pacientů.^{7,8} Renální odpo-

věď je závislá na dosažení rychlé a hluboké hematologické odpovědi, a pokud k ní dojde, je spojena se zlepšením celkového přežívání.⁹ Jen malá část studií zabývajících se LCCN měla k dispozici patologické nálezy, nelze tudíž jednoznačně posoudit, zda renální histologické nálezy mohou posloužit k predikci renálního vývoje.

Cílem komentované multicentrické retrospektivní studie zahrnující 178 pacientů s MM a biopsicky prokázanou LCCN bylo ověřit reprodukovatelnost histologických nálezů a stanovit jejich korelaci s klinickým průběhem a vývojem renálního postižení. Do souboru byli zařazeni pacienti z deseti databází RB, u kterých byla v období od února 2000 do ledna 2018 stanovena histologická diagnóza LCCN na podkladě následujících kritérií: 1) přítomnost MM dle kritérií IMWG z roku 2014;¹⁰ 2) přítomnost nejméně jednoho válce s typickým vzhledem při vyšetření SM; 3) přítomnost nejméně jednoho válce s typickou anti- κ či anti- λ reaktivitou při IF či imunohistochemickém vyšetření; 4) dostatečná doba sledování k posouzení hematologické odpovědi.

Mezi sledované klinické parametry byly zařazeny demografické charakteristiky, vstupní klinické a biologické údaje, údaje o léčbě MM, užití plazmaferézy či dialýzy používající kapiláru s velkými póry (high cut-off, HCO) – HCO-HD, hematologická odpověď (včetně redukce hodnot FLC po prvním cyklu) a nejlepší odpověď FLC, nejlepší hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a údaje o přežívání pacientů. Dále byly zaznamenány údaje o precipitujících faktorech AKI, včetně infekce, užití nefrotoxických léků či kontrastní látky a hyperkalcemie.

Histologické zpracování vzorků RB na vyšetření SM a IF (včetně systematického použití anti- κ či anti- λ protilátek) bylo provedeno standardním způsobem a kromě běžného popisu renálních nálezů byl vyhodnocen průměrný a nejvyšší počet válců vztažený na povrch (mm²) kůry a dřene ledvin. Reprodukovatelnost histologických nálezů byla ověřena nezávislým posouzením nejméně dvěma patology. Hematologická a renální odpověď byly definovány na podkladě kritérií IMWG a stadia AKI byla hodnocena na podkladě preexistujících koncentrací kreatininu v séru.

Průměrný věk pacientů byl 66 ± 11 let; medián koncentrace FLC v séru byl 5010 (2780 – 10540) mg/l; medián infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami byl 50 % (27–75 %); koncentrace β_2 -mikroglobulinu v krvi 13 (7–22) mg/l a iniciační hodnota eGFR byla 13 ± 11 ml/min/1,73 m². U 82 % pacientů bylo přítomno AKI stadia 3 a 83 pacientů bylo nutno v úvodní fázi dialyzovat. U čtyř z celkem 178 pacientů se vyvinuly komplikace při RB: u čtyř pacientů vývoj retroperitoneálního hematomu a u jednoho vznik arteriovenózní fistule.

Medián počtu glomerulů v RB byl 11 (8–20). Medián globální a segmentální sklerózy byl přítomen u 9 %, resp. 14 % glomerulů. Ve dřeni byly patrné četné změny: akutní tubulární poškození (94 %), tubulitida (82 %), velkobuněčná reakce v okolí válců (60 %) a ruptura tubulů (62 %). IFTA různého stupně byla přítomna v 56 % případů, obdobně vysoký výskyt byl také u aterosklerózy. Průměrné a nejvyšší počty válců byly v kůře – 3,2 (1,4–6,4), resp. 7,8 (3,9–12,6) – a ve dřeni – 2,2 (0,8–4,5), resp. 4,1 (2–7,8). U 11 pacientů (6,2 %) byla kromě LCCN prokázána rovněž LCDD a u čtyř pacientů (4,2 %) AL amyloidóza. Vzácněji byly prokázány další patologické změny: fokální intersticiální infiltrace neoplazmatickými buňkami (n = 3); kryoglobulinemická glomerulonefritida (n = 1); fibrilární glomerulonefritida (n = 1) a krystalická LC proximální tubulopatie (n = 2).

S nižší hodnotou eGFR v době diagnózy LCCN korelovaly následující faktory: vyšší věk, vyšší koncentrace β_2 -mikroglobulinu a laktátdehydrogenázy v krvi a infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami. Z patologických nálezů pak především zánětlivé změny v dřevěné oblasti, velkobuněčná reakce v okolí válců a množství válců v kůře a dřeni ledvin.

U většiny (82 %) pacientů byly v první linii léčby použity bortezomib či imunomodulační látky, plazmaferézy či

HCO-HD byly použity v 36 % případů a vysokodávkovaný melfalan s následnou transplantací kostní dřeně v 39 % případů. Příznivé hematologické odpovědi bylo dosaženo u 69 % pacientů; u 73 % pacientů došlo po prvním cyklu léčby k více než 60% poklesu koncentrace FLC. V průběhu sledování (medián = 22 měsíců) došlo k průměrnému vzestupu eGFR na 43 ± 30 ml/min/1,73 m². Věk, hodnota β_2 -mikroglobulinu, nejlepší hematologická odpověď, počet válců v kortikální oblasti vztažený na mm² a stupeň IFTA byly nezávisle asociovány s vyšší hodnotou eGFR během celé periody sledování. Tato hodnota eGFR korelovala s celkovým přežíváním, nezávisle na hematologické odpovědi.

Léčebné režimy na bázi bortezomibu vedly v porovnání s ostatními léčebnými postupy k příznivější renální odpovědi ať již při porovnání eGFR, či z hlediska dosažení nezávislosti na dialyzační léčbě. Příznivější renální odpověď byla dokumentována i u pacientů léčených plazmaferézou či HCO-HD ve srovnání s pacienty, u kterých nedošlo k extrakorporálnímu odstranění FLC.

Počet válců v době diagnózy koreloval se stupněm infiltrace kostní dřeně, s koncentrací FLC a proteinurií. U pacientů s průměrným počtem válců v korové oblasti ≤ 2 , 2–5 a > 5 na mm² byly iniciační hodnoty FLC 3 910 (1 605–7 970), 4 920 (2 875–8 495), resp. 6 460 (4 120–15 650) mg/l. Nebyla prokázána závislost mezi stupněm tubulointersticiálních změn a dalšími faktory v době diagnózy.

V diskusi autoři zdůrazňují, že výsledky studie potvrdily význam a přínos znalosti patologických změn (především stanovení počtu válců a posouzení závažnosti tubulointersticiálního postižení) u pacientů s AKI na podkladě LCCN jak pro upřesnění a verifikaci diagnózy a závažnosti renálního postižení, tak pro predikci renální odpovědi na léčbu MM. Pokud není jasná kontraindikace, měli bychom tedy provedení RB vždy zvažovat.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce představuje v současnosti nejrozsáhlejší studii zaměřenou na posouzení významu a přínosu renální biopsie jak pro diagnózu a léčbu LCCN, tak pro posouzení závažnosti renálního postižení a predikci renální odpovědi. Již v předchozích studiích byly prokázány dva hlavní faktory ovlivňující příznivý vývoj renálních funkcí po stanovení diagnózy LCCN a zahájení léčby: závažnost renálního poškození a dosažení rychlé a dlouhodobé hematologické odpovědi.^{4,11} Výsledky této studie potvrdily, že faktory ovlivňující renální odpověď jsou především: věk < 65 let, iniciační hodnota eGFR, hodnota FLC a β_2 -mikroglobulinu v séru. Příznivá hematologická odpověď ve většině studií koreluje s příznivým vývojem renálních funkcí po léčbě. Stále kontroverzní data máme o významu extrakorporálních metod očisty krve (plazmaferézy, ale zejména HCO-HD) na urychlení obnovy

renální funkce (studie MYRE, EuLITE). Zkušenosti z našeho pracoviště ukazují, že určitá část nemocných má z terapie HCO-HD užitek.

Do současnosti se pouze omezený počet prací zabýval významem patologických změn (zjištěných při RB) pro posouzení závažnosti renálního postižení v době diagnózy LCCN a pro predikci dalšího vývoje renálních funkcí. Tyto studie zdůrazňovaly význam IFTA a nověji také význam rozsahu tvorby válců pro posouzení závažnosti renálního postižení a predikci dalšího vývoje renálních funkcí.^{12–14} V komentované práci byla metodika popisu patologických změn v tubulointersticiu rozpracována do větších detailů a použita u dostatečně reprezentativního souboru pacientů. Podařilo se prokázat, že počet válců dobře odráží závažnost renálního postižení a představuje poměrně spolehlivý podklad pro predikci dalšího vývoje

renálních funkcí po zahájení léčby MM. V této souvislosti je nutné si uvědomit, že mezi produkcí a koncentrací FLC, infiltrací kostní dřeviny a rozsahem tvorby válců je sice určitá korelace, avšak odhadovat automaticky rozsah tvorby válců na podkladě FLC nelze, jelikož rozsah tvorby válců odráží nejen množství LC, které se dostanou do lumen distálního tubulu, ale také specifickou afinitu LC pro THP. Z hlediska možného využití výsledků studie pro klinickou praxi je jistě podnětný návrh autorů studie použít zjednodušenou metodu kvantifikace válců, tj. vyhodnotit pouze nejvyšší počet válců v korové oblasti a referovat jejich hodnoty v intervalech < 5, 5–10, > 10 válců na mm². Dalším důležitým přínosem práce byl průkaz přítomnosti různých forem patologických změn asociovaných s LCCN. Některé z nich, např. AL amyloidóza, významně ovlivňují prognózu renálního postižení, mohou vést k extrarenálním projevům a vyžadují specifický přístup. Časné rozpoznání těchto asociovaných patologických změn může být

proto velmi důležité z hlediska celkové prognózy takto postižených pacientů.

Důležitým aspektem práce je bezpečnost použité techniky – RB. Referovaný výskyt komplikací ve studii byl nízký, srovnatelný s jinými pracemi zabývajícími se RB a uvedené komplikace patřily k méně závažným. Riziko možných komplikací u pacientů s podezřením na LCCN se jeví obdobně vysoké jako u pacientů s indikací k RB s podezřením na renální onemocnění jiného původu než LCCN. Otázkou ovšem zůstává, zda u rizikovějších nemocí s MM a AKI byla RB vůbec indikována, např. pro přítomnou trombocytopenii či koagulopatii. To ale s ohledem na retrospektivní charakter studie nelze zjistit. Bylo by jistě žádoucí ověřit získané poznatky a navrženou metodiku hodnocení rozsahu tubulárního postižení válců v rámci navazující prospektivní studie. Nepochybně ovšem je, že znalost patologického podkladu AKI u této skupiny nemocných může hrát klíčovou roli v odhadování jejich prognózy.

LITERATURA

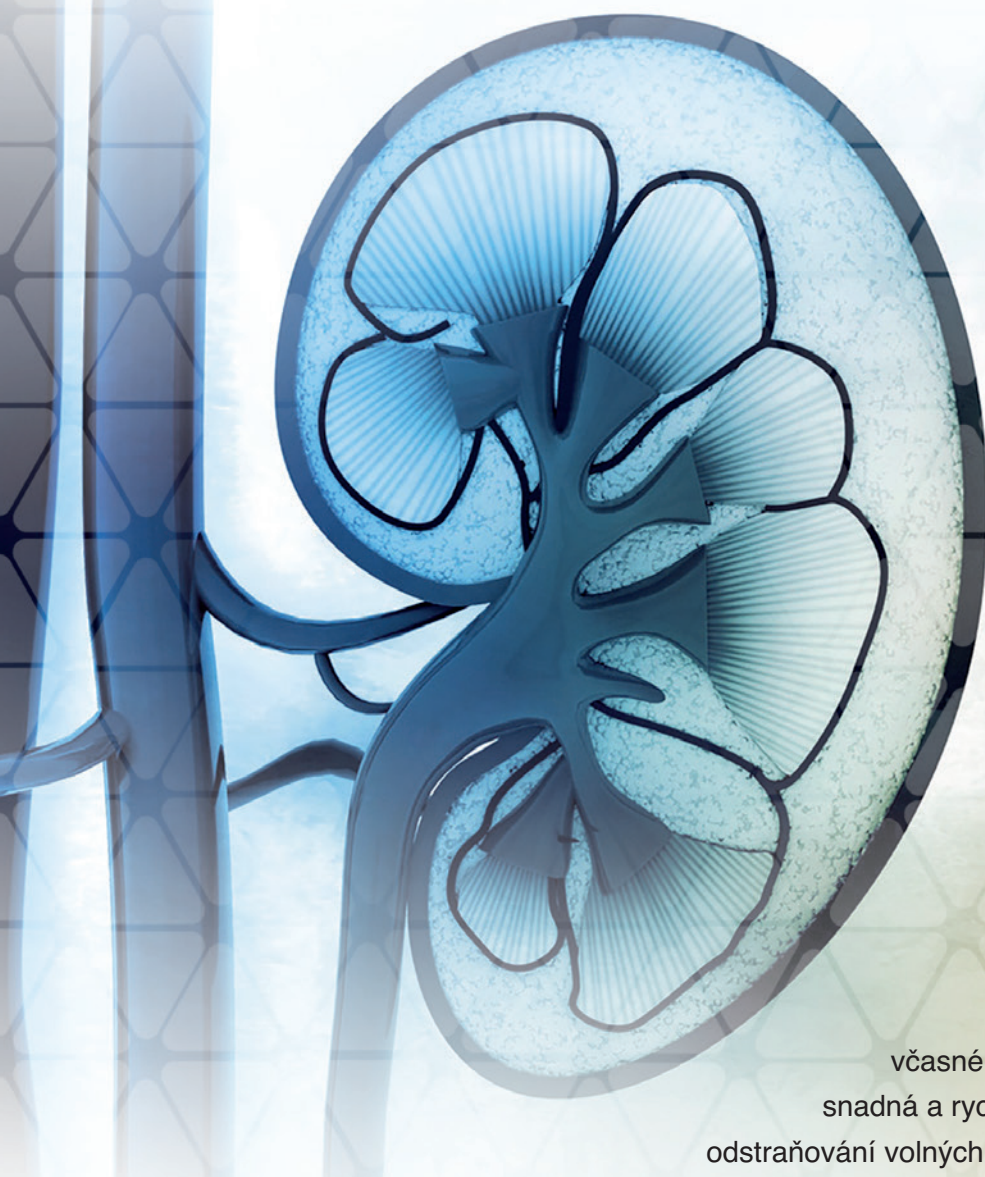
1. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
2. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al.; The Nordic Myeloma Study Group. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – a demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994;53:207–212.
3. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59:786–794.
4. Ecotière L, Thierry A, Debais-Delpech C, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:850.
5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43–51.
6. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34:1544–1557.
7. Antlanger M, Dust T, Reiter T, et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2018;18:1008.
8. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:95–99.
9. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129–1136.
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538–e548.
11. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E; Nordic Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000;65:175–181.
12. Rota S, Mougenot B, Baudouin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:126–137.
13. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al.; Renal Immunopathology Group. Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. *Clin Nephrol* 1987;27:222–228.
14. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863–869.



Freelite®

Pro stanovení volných lehkých řetězců

Včasné rozpoznání rizika myelomové ledviny



záchyt pacienta s myelomem
včasné rozpoznání rizika poškození ledvin
snadná a rychlá identifikace rizikových pacientů
odstraňování volných lehkých řetězců v přímém přenosu

The
Specialist
Protein Company

Ravulizumab – slibný inhibitor složky C5 komplementu s prodlouženým účinkem pro léčbu pacientů s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem – klinická studie aHUS-311

Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al.; 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment.

Kidney Int 2020;97:1287–1296.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je vzácné onemocnění, které se prezentuje jako trombotická mikroangiopatie a je způsobeno poruchou regulace komplementu. Prognóza pacientů se významně zlepšila uvedením ekulizumabu, inhibitoru složky C5 komplementu, na trh. Ekulizumab byl schválen pro léčbu pacientů s aHUS v roce 2011. Léčba ekulizumabem se ukázala jako efektivní a relativně bezpečná. Nicméně standardní dávkovací režim je založen na pravidelném intravenózním podávání každé dva týdny u všech pacientů s hmotností nad 10 kg. Ravulizumab je humanizovaná monoklonální protilátka blokující složku C5 komplementu. Byl vytvořen z ekulizumabu, protilátka cílí na stejný epitop. Substitucí několika aminokyselin je dosaženo vysoké afinity a silné vazby na složku C5 komplementu vedoucí k déletrvající terminální blokádě komplementu a více než čtyřnásobně delšímu eliminačnímu poločasu oproti ekulizumabu. Cílem komentované studie bylo analyzovat účinnost a bezpečnost ravulizumabu u dospělých pacientů s aHUS.

Jde o jednoramennou multicentrickou studii fáze III, kdy pacientům s aHUS dosud neléčeným inhibitorem komplementu byl podáván ravulizumab po dobu 26 týdnů. Ravulizumab byl podáván intravenózní infuzí v dávce závislé na tělesné hmotnosti. Po nasycovací dávce 2 400 mg, 2 700 mg a 3 000 mg pro pacienty o hmotnosti 40–59 kg, 60–99 kg a 100 kg a více první den následovaly udržovací dávky 3 000 mg, 3 300 mg a 3 600 mg 15. den a dále každých osm týdnů. Po vstupním analyzovaném období (26 týdnů) byli pacienti dále sledováni po dobu až 4,5 roku. Vstupními kritérii byla přítomnost aktivní trombotické mikroangiopatie (TMA) – trombocytopenie, hemolýza, renální dysfunkce. Vyloučení byli pacienti s idiopatickou

trombocytopenickou purpurou a STEC-HUS (hemolyticko-uremický syndrom vyvolaný kmeny *Escherichia coli* produkujícími shiga toxin), léčbou výměnami plazmy (PE) nebo infuzemi plazmy (PI) před screeningem po dobu delší než 28 dní. PE a PI byly povoleny až do podání první dávky ravulizumabu. Pacienti s poporodní TMA nebo TMA po transplantaci ledviny mohli být do studie zahrnuti při vývoji časné po porodu nebo transplantaci nebo při anamnéze aHUS. Podmínkou léčby byla vakcinace proti meningokokovi s profylaktickou antibiotickou terapií od první dávky po dobu dvou týdnů od vakcinace. Do studie bylo zahrnuto 58 pacientů, dva byli vyloučeni po první dávce ravulizumabu pro pozitivitu STEC-HUS, jeden z nich následně zemřel (trombóza arteria cerebri). Z 56 pacientů zahrnutých do analýzy jich studii ukončilo 49, sedm pacientů bylo ze sledování předčasně vyřazeno (jeden pacient na základě lékařského rozhodnutí, jeden se současnou léčbou výměnami plazmy, tři pacienti s nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou – autoimunitní hemolytická anémie, intrakraniální krvácení vedoucí ke smrti pacienta, imunitní trombocytopenická purpura, dva pacienti zemřeli v důsledku komorbidit). Medián věku pacientů byl 40 (20–77) let, 66 % souboru tvořily ženy, u 14 % z nich se vyvinul aHUS bezprostředně po porodu, 14 % pacientů bylo po předchozí transplantaci ledviny. U 39 pacientů byla provedena genetická analýza, která u 21 % prokázala rizikovou mutaci pro aHUS nebo přítomnost protilátek proti faktoru komplementu; 83 % pacientů bylo před zahájením léčby ravulizumabem léčeno výměnami nebo infuzemi plazmy; 48 % pacientů vyžadovalo před zařazením do studie intenzivní péči (průměrná délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče deset dní); 93 % pacientů mělo

současné extrarenální projevy aHUS. Co se týče renálních funkcí, medián koncentrace kreatininu v séru před podáním první dávky ravulizumabu byl 284 (51–1 027) $\mu\text{mol/l}$, medián odhadované glomerulární filtrace (eGFR) byl 0,17 (0,01–1,3) ml/s/1,73 m^2 . V kategorii eGFR G1–G2 bylo 5 % pacientů, v kategorii eGFR G3 5 % pacientů, eGFR G4 17 % a v kategorii eGFR G5 se nacházelo 71 % pacientů, eGFR nebyla známa u 2 % pacientů; 29 (52 %) pacientů bylo v období aplikace první dávky ravulizumabu dependentních na dialýze. Primárním cílovým ukazatelem bylo dosažení kompletní remise TMA definované normalizací hodnoty laktátdehydrogenázy (LDH), počtu trombocytů ($\geq 150 \times 10^9/\text{l}$) a $\geq 25\%$ poklesem koncentrace kreatininu v séru oproti vstupní hodnotě. Kompletní remise dosáhlo 54 % pacientů s mediánem léčby do dosažení kompletní remise 86 dní. K vzestupu počtu trombocytů do normálního rozmezí došlo u 84 % pacientů, normální hodnoty LDH bylo dosaženo u 77 % pacientů. U 71 % pacientů byl patrný vzestup hodnoty hemoglobinu minimálně o 20 g/l během sledovaného období. Nejdříve byl patrný vzestup počtu trombocytů (osmý den léčby), který byl následován vzestupem koncentrace hemoglobinu (15. den léčby). Pokles hodnoty LDH byl zřejmý již první týden po zahájení léčby ravulizumabem. Renální funkce se zlepšila za sledované období v trvání 26 týdnů o 0,5 (–0,2; 1,8) ml/s/1,73 m^2 . Dialýza mohla být ukončena u 17 z 29 pacientů (59 %), medián dialyzační léčby byl 30 dní. Z 27 pacientů, kteří při vstupu do studie nebyli dialyzováni, jich 6 (22 %) dospělo během sledování do selhání ledvin s nutností dialýzy. Zlepšení renální funkce se změnou kategorie eGFR bylo

patrné u 68 % pacientů. Ke klinicky významnému zlepšení stavu došlo u 84 % pacientů. Co se týče farmakokinetiky, koncentrace ravulizumabu byla stálá s dosažením bezprostřední inhibice terminálního komplexu komplementu definovaného jako koncentrace volné složky C5 nižší než 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Nebyla zaznamenána žádná rezistence k C5. U žádného z pacientů zařazených do studie nedošlo během celkové délky sledování 40 (0,5–81) měsíců k neočekávané nežádoucí reakci. Během studie se u všech pacientů vyvinula nejméně jedna nežádoucí reakce (AE). U 20 pacientů (35 %) souvisela s léčbou ravulizumabem, nejčastěji se jednalo o bolest hlavy, průjem, zvracení. K závažné nežádoucí reakci (SAE), nejčastěji hypertenzi, pneumonii, došlo u 30 (52 %) pacientů. U tří (5 %) pacientů musela být léčba ravulizumabem z důvodu SAE (autoimunitní hemolytická anémie, intrakraniální krvácení, imunitní trombocytopenická purpura) předčasně ukončena. Nebyly zaznamenány žádné meningokokové infekce. Čtyři pacienti během studie zemřeli (2× septický šok, 1× intrakraniální krvácení, 1× trombóza a. cerebri při STEC-HUS – tento pacient byl ze studie vyloučen). Dle autorů nebyla prokázána souvislost s léčbou ravulizumabem. Tři pacienti zemřeli během prvního měsíce léčby.

Autoři uzavírají, že tato prospektivní studie fáze III vyšetřující účinnost a bezpečnost léčby ravulizumabem u dospělých pacientů s aHUS ukázala rychlý efekt léčby na vymizení známek TMA při relativní bezpečnosti terapie. Polovina pacientů dosáhla kompletní hematologické odpovědi, u dvou třetin pacientů došlo ke zlepšení renální funkce o jednu kategorii.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Ravulizumab, humanizovaná monoklonální protilátka, představuje C5 inhibitor s dlouhodobým účinkem. Podobně jako C5 inhibitor první generace ekulizumab se ravulizumab specificky s velkou afinitou váže na protein C5 komplementu, čímž zablokuje tvorbu terminálního komplexu komplementu C5b-9 podílejícího se na buněčném poškození a rozpadu. V loňském roce byl schválen Evropskou unií pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), v letošním roce i pro léčbu aHUS. Komentovaná studie fáze III byla jednou z podpůrných studií pro schválení. Cílem komentované studie sponzorované výrobcem bylo zjistit účinnost léčby ravulizumabem u pacientů s akutní epizodou aHUS dosud neléčených inhibitorem komplementu. Ve studii je shrnuta analýza vstupních 26 týdnů léčby. Primárního cílového ukazatele, tj. kompletní remise TMA definované jako normalizace počtu trombocytů, hodnoty LDH a poklesu koncentrace kreatininu v séru o minimálně 25 % vstupní hodnoty, bylo dosaženo u více než poloviny pacientů léčených ravulizumabem. Během léčby se ve sledované skupině nevyskytla žádná meningokoková infekce. Přestože se nabízí úvaha, že úmrtí tří pacientů během studie (2× sepse,

1× intrakraniální krvácení) by mohly být v příčinné souvislosti s léčbou, dle dostupných informací tomu tak nebylo. Léčba ravulizumabem se zdá být bezpečná a účinná.

Dosud byl lékem volby u pacientů s aHUS ekulizumab, molekula podobné struktury, nicméně s dobou účinku kratší o čtvrtinu (aplikace nutná jednou za dva týdny). Ekulizumab patří mezi nejdražší léky na světě, náklady na léčbu ravulizumabem by měly být u pacientů léčených pro atypický hemolyticko-uremický syndrom přibližně o 20 % nižší. Ravulizumab se tak zdá být slibnou alternativou ekulizumabu. Vystává tedy otázka, zda je léčba oběma přípravky srovnatelná.

Data porovnávající účinnost ekulizumabu s ravulizumabem u aHUS zatím nejsou k dispozici. Ve studii PNH-302 byli pacienti s paroxysmální noční hemoglobinurií randomizováni v poměru 1 : 1 k 26týdenní intravenózní léčbě ekulizumabem či ravulizumabem v běžném dávkovacím režimu. Po 26 týdnech bylo u pacientů léčených ravulizumabem pokračováno v léčbě a pacienti léčení ekulizumabem byli převedeni na léčbu ravulizumabem do celkové doby sledování dva roky. U 191 pacientů s PNH byl prokázán srovnatelný efekt obou inhibitorů na he-

matologické parametry. U obou léků byla nejčastější nežádoucí reakcí bolest hlavy (27 % u ravulizumabu, 17 % u ekulizumabu). Nejblíže se uspořádání komentované studie podobají studie s ekulizumabem Co8-002 a C10-004. V obou studiích je hodnoceno 26týdenní období léčby. Remise TMA definované podobně jako v komentované studii dosáhlo 59 % pacientů se střední dobou dosažení remise 57 dní. Množství pacientů s dosaženou remisí je zde srovnatelné (53 %), nicméně medián doby k dosažení remise je při léčbě ravulizumabem delší (86 dní). Při léčbě ekulizumabem mohla být dialýza ukončena u 80 % pacientů, v této studii u 58 % pacientů, což je výrazně méně. Zlepšení renální funkce bylo v případech obou inhibitorů srovnatelné. Je otázkou, zda je rozdíl v počtu pacientů, u nichž se při léčbě C5 inhibitorů obnovila funkce s možností ukončení dialyzační léčby, dán odlišnostmi ve studované populaci. Pacientů se selháním ledvin závislých na dialýze bylo ve studii

s ravulizumabem více (52 % vs. 40 %). Mohlo jít o pacienty s těžším průběhem TMA. Podíl pacientů s genetickým vyšetřením a s prokázanou rizikovou mutací byl ve studii s ravulizumabem výrazně nízký (21 % vs. 57 %). Tak mohli být zařazeni i pacienti se sekundární TMA, kdy klinický průběh a odpověď na léčbu mohly být modifikovány základním onemocněním. Nedostatečnou odpověď na léčbu měli v komentované studii pacienti, u nichž byla léčba ravulizumabem zahájena čtyři týdny po manifestaci TMA. Je známo, že včasnost zahájení léčby ekulizumabem představuje významný prediktivní faktor odpovědi, zvláště co se týče obnovení renální funkce.

Z výše uvedeného lze shrnout, že ravulizumab se zdá být srovnatelnou alternativou k ekulizumabu při léčbě atypického hemolyticko-uremického syndromu. Zda je vhodný jako lék první linie, nebo jako udržovací léčba po zvládnutí akutní fáze aHUS ekulizumabem, nám však ukáže budoucnost.

LITERATURA

1. 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.
2. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:84–93.
3. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019;133:540–549.

Uromodulin ovlivňuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin mortalitu, kardiovaskulární morbiditu i riziko vývoje selhání ledvin

Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al. Association of serum uromodulin with death, cardiovascular events, and kidney failure in CKD.

Clin J Am Soc Nephrol 2020;15:616–624.

Sérové koncentrace uromodulinu byly měřeny metodou ELISA u 5 143 pacientů z kohorty German CKD, která prospektivně zahrnuje pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m² a pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² a poměrem protein/kreatinin v moči vyšším než 500 mg/g kreatininu.¹ Byl sledován vztah sérové koncentrace uromodulinu k celkové mortalitě, výskytu závažných kardiovaskulárních příhod (kombinace fatální kardiovaskulární příhody, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a nové manifestace ischemické choroby dolních končetin) a k novému výskytu selhání ledvin definovanému jako nutnost zahájení náhrady funkce ledvin dialýzou nebo transplantací.

Průměrný věk pacientů v kohortě byl 60 ± 12 let, 60 % pacientů byli muži, průměrná koncentrace uromodulinu byla 98 ± 60 ng/ml, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace 49 ± 18 ml/min/1,73 m² a 78 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci nižší než 60 ml/min/1,73 m². Pacienti s vyšší hodnotou uromodulinu byli častěji ženy, měli méně často diabetes a diabetickou nefropatii, hypertenzi a anamnézu ischemické choroby srdeční a cévní mozkové příhody.

Během čtyř let sledování 335 pacientů zemřelo, mortalita byla nejvyšší u pacientů v nejnižším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky (tedy o 60 ng/ml) byl spojen s poklesem celkové mortality o 39 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) byl stále vzestup koncentrace uromodu-

linu v séru o hodnotu standardní odchylky spojen s 20% poklesem celkové mortality.

U celkem 229 pacientů se vyvinulo během čtyřletého sledování selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin, riziko bylo nejnižší u pacientů nacházejících se v nejvyšším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky (tedy o 60 ng/ml) byl spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 70 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) byl stále vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky spojen s 39% poklesem rizika vývoje terminálního selhání ledvin.

U 417 pacientů se během sledování vyskytla některá ze závažných kardiovaskulárních příhod, riziko bylo opět nejnižší u pacientů nacházejících se v nejvyšším kvartilu sérových koncentrací uromodulinu. Každý vzestup koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky byl spojen se snížením rizika vývoje terminálního selhání ledvin o 32 %. V multivariační analýze (i po adjustaci na řadu dalších faktorů) nebylo ale již snížení rizika vývoje závažných kardiovaskulárních příhod při vzestupu koncentrace uromodulinu v séru o hodnotu standardní odchylky o 13 % statisticky významné.

Nebyla zjištěna významná interakce mezi sérovou koncentrací uromodulinu, odhadovanou glomerulární filtrací, poměrem albumin/kreatinin v moči a přítomností diabetu, která by ovlivnila vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a mortalitou, rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a terminálního selhání ledvin.

KOMENTÁŘ

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

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají vyšší mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a různě vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Hlavními prediktory mortality i kardiovaskulárního a renálního rizika jsou odhadovaná glomerulární filtrace a albuminurie. Tyto parametry jsou ale ovlivněny nutričním stavem, svalovou hmotou nebo jaterní funkcí a odrážejí jen velmi nepřesně stupeň tubulární atrofie a intersticiální fibrózy, které těsně korelují s rizikem progresu CKD.

Uromodulin (Tammův–Horsfallův protein) je produkován tubulárními buňkami ve vzestupné části Henleovy kličky a secernován do moči,² exkrece uromodulinu močí koreluje s počtem zachovaných nefronů,³ sérová koncentrace uromodulinu negativně koreluje s odhadovanou glomerulární filtrací.

Uromodulin moduluje aktivitu sodíko-draslíko-chloridového kotransportéru ve vzestupném raménku Henleovy kličky a sodíko-chloridového kotransportéru v distálním tubulu. Stimulace zpětné resorpce sodíku může mít za následek vzestup krevního tlaku a sníženou odpověď na furosemid. Polymery uromodulinu v moči váží prostřednictvím interakce mezi bakteriálními lektiny a manózovými zbytky v molekule uromodulinu močové patogeny a snižují riziko infekce močových cest.⁴

Malé množství uromodulinu je také secernováno tubulárními buňkami do krve, kde snižuje oxidační stres inhibicí kanálů TRPM2.⁴ Cirkulující uromodulin má tedy antioxidační účinky.⁵ Uromodulin pravděpodobně také ovlivňuje granulopoezu a nízká sérová koncentrace uromodulinu může být spojena s neutrofilii.⁶ Uromodulin v séru zřejmě může snižovat riziko arteriálních kalcifikací.⁷ Uromodulin v séru je také asociován s markery systémového zánětu, jako je C-reaktivní protein, fibrinogen nebo galektin-3.⁸

Existuje tedy několik možných mechanismů, které vysvětlují vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a celkovou mortalitou a kardiovaskulární morbiditou.

V komentované studii byla vysoká sérová koncentrace uromodulinu spojena s nižší celkovou mortalitou a rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a selhání ledvin nezávisle na odhadované glomerulární filtraci, poměru albumin/kreatininu v moči a tradičních kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorech.

Předchozí studie ukázaly vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a celkovou mortalitou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin a výskytem závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.^{8,9} V těchto studiích ale nebyla sledována albuminurie. Vztah mezi sérovou koncentrací uromodulinu a mortalitou nezávislý na odhadované glomerulární filtraci, poměru albumin/kreatininu, demografických a tradičních kardiovaskulárních faktorech byl také nedávno potvrzen v rozsáhlé komunitní kohortě (Cardiovascular Health Study).¹⁰

Hlavním přínosem komentované studie je průkaz vztahu mezi sérovou koncentrací uromodulinu a kardiovaskulárním a renálním rizikem v celém spektru sérových koncentrací uromodulinu a také průkaz, že tento vztah existuje i u pacientů s CKD 1–2.

Výše zmíněné faktory (mikrozánět, oxidační stres, vaskulární kalcifikace) ovlivňované cirkulujícím uromodulinem mohou také přispívat u pacientů s nízkou koncentrací uromodulinu v séru k riziku progresu CKD. Exkrece uromodulinu močí také koreluje (jak již bylo zmíněno) s tubulární masou.³ Nízké močové i sérové koncentrace uromodulinu tak mohou odrážet vyšší stupeň tubulární atrofie a s ní spojené intersticiální fibrózy. Uromodulin může mít přímo v ledvinách protizánětlivé účinky, zřejmě v závislosti na expresi TLR4, jehož aktivace stojí na začátku imunitní (a zánětlivé) odpovědi.¹¹

Komentovaná studie je první velkou studií sledující prognostický význam sérových koncentrací uromodulinu v homogenní populaci pacientů s CKD 1–2. Hlavní nevýhodou studie je, že sérová koncentrace uromodulinu byla měřena u všech pacientů jen jednou (na začátku sledování), nevíme tedy nic o dynamice uromodulinu, např. v souvislosti s progresí CKD. Ve studii nebyly sledovány ani žádné markery tubulárního poškození, jako je NGAL (lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů) nebo KIM-1 (molekula poškození ledvin 1).¹²

Měření sérových koncentrací uromodulinu by mohlo pomoci lépe odhadnout u pacientů s CKD reziduální masu nefronů a také identifikovat populaci s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem, která byla měla být intenzivněji sledována a léčena.

LITERATURA

1. Eckardt KU, Barthlein B, Baid-Agrawal S, et al. The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1454–1460.
2. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:525–544.
3. Pivin E, Ponte B, de Signeux S, et al. Uromodulin and nephron mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1556–1557.
4. Kipp A, Olinger E. What does uromodulin do? [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;CJN.06390420. doi:10.2215/CJN.06390420
5. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019;11:eaaw3639.
6. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall protein regulates granulopoiesis and systemic neutrophil homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2172–2182.
7. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ, et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with type 1 diabetes. The CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42:297–302.
8. Delgado GE, Kleber ME, Schragl H, et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2201–2210.
9. Leiberer A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 2017;231:6–12.

10. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of serum uromodulin with mortality and cardiovascular disease in the elderly – the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1399–1405.
11. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F534–F544.
12. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673.

Mutace kladinu-2 způsobují hyperkalciurii s urolitiázou u myší i u lidí

Curry JN, Saurette M, Askari M, et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease.

J Clin Invest 2020;130:1948–1960.

Urolitiáza je časté recidivující onemocnění s prevalencí okolo 10 % v Evropě, ve Spojených státech amerických je výskyt vyšší. Dvakrát častěji se vyskytuje u mužů. Řadí se mezi civilizační choroby.

V této studii byly testovány myši s delecí genu pro kladin-2. Následně byly testovány funkční polymorfismy v genu pro kladin-2 v populaci. Myši s vyřazeným genem pro kladin-2 (exprese kladinu-2 u nich chyběla, *Cldn2*^{-/-}) měly stejné profiltrované množství kalcia jako zdravé myši, výrazná hyperkalciurie byla způsobena poškozeným paracelulárním transportem kalcia v proximálním tubulu, v distálních částech tubulů následně nedošlo ke kompenzačnímu zvýšení exprese dalších transportérů kalcia (nezměněná exprese kladinu-14, kladinu-16, kladinu-19, Na-K-2Cl kotransportéru, TRPV5 a kalbindinu D28k). Koncentrace kalcia v séru nebyla změněna. Gen pro kladin-2 se nachází na chromozomu X, hyperkalciurie byla obdobná u mutovaných myší ženského i mužského pohlaví. U mutovaných myší nedošlo ke kompenzačnímu zvýšení hodnot parathormonu ani 1,25-dihydroxyvitaminu D₃. U mutovaných myší nebyla při mikro-CT vyšetření zjištěna snížená kostní denzita.

Kladin-2 je exprimován i v epiteliálních buňkách střev. U mutovaných myší byla zjištěna zvýšená absorpce kalcia ve střevě daná sníženým mukózoslizničním

pasivním transportem zpět do tlustého střeva. V nepřítomnosti kladinu-2 je redukována paracelulární permeabilita pro kalcium v tlustém střevě, a je tedy omezena pasivní sekrece kalcia zpět do střeva. Při omezení příjmu kalcia v dietě došlo i u mutovaných myší ke snížení absorpce kalcia ve střevě, ale hyperkalciurie v ledvinách zůstala nezměněna. Myši mutované pro kladin-2 vykazovaly po šesti měsících nadměrné ukládání kalciových depozit v parenchymu ledvin a významnou papilární nefrokalcinózu. Jednalo se především o depozita hydroxyapatitu.

V populační studii bylo sledováno 12 polymorfismů v genu pro kladin-2 (*CLDN2*). Bylo analyzováno celkem 11 130 pacientů s urolitiázou a 187 639 kontrol. Vzorky pocházely z biobanky v Japonsku. Devět polymorfismů bylo významně častějších u pacientů s nefrolitiázou. Polymorfismy byly sice přítomny v nekódujících oblastech kladinu-2, avšak výskyt rizikové alely byl spojen nejen s hyperkalciurií, ale i se sníženou expresí kladinu-2 v cílovém orgánu. Kausální mutace v kladinu-2 (missense mutace c.481 G>C) byla ve velké iránské rodině spojena s hyperkalciurií, s urolitiázou a současně s obstrukční azoospermií.

Kladin-2 představuje jeden z klíčových faktorů regulace exkrece kalcia a jeho terapeutické ovlivnění by mohlo vést v mnoha případech k prevenci nefrolitiázy.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

U nezanedbatelné části pacientů má urolitiáza dědičný původ. Urolitiáza se u těchto pacientů objevuje již v dětském věku, často bývá postiženo několik členů rodiny. V těchto případech je nezbytné provést kromě rozboru konkrémentu metabolické a endokrinologické vyšetření (především vyloučení primární hyperparatyreózy). Až 70 % konkrémentů ledvin obsahuje kalcium. Idiopatickou hyperkalciurii bez jasné metabolické odchylky lze zjistit až ve 40 % případů. Děti s primární hyperkalciurií

mají až ve třech čtvrtinách případů pozitivní rodinnou anamnézu. Nefrolitiáza je z genetického pohledu, ze studia rodin, dvojčet a celogenomového mapování, chorobou s polygenní dědičností. Bylo popsáno, že k chorobě přispívá jak zvýšená střevní resorpce kalcia (pravděpodobně způsobená hypersenzitivitou receptorů vitaminu D), tak i zvýšený počet receptorů vitaminu D v kostech vedoucí k větší kostní resorpci (často je současně přítomna nižší kostní denzita). Renální tubulární

defekt se zdál jako sekundární k udržení normokalcemie. Jak ale vyplývá z posledních studií s klaudinou, je primární defekt v renálních tubulech.

Při zjištění hyperkalciurie musíme vyloučit metabolické abnormality jako primární hyperparatyroidismus, malignity s produkcí peptidu podobného parathormonu (parathormon related peptide, PTHrP), renální tubulární acidózu, předávkování vitamínem D, imobilizaci, hypertyreoidismus a Pagetovu chorobu.

Jak bylo zjištěno ze studií s diuretiky, 60 % profiltrovaného kalcia je resorbováno v proximálním tubulu ledvin. Resorpce kalcia následuje transport natria a vody paracelulárně díky proteinové rodině klaudinů mezi epiteliálními buňkami proximálního tubulu a Henleovou kličkou. Klaudin-2 byl identifikován jako jeden z prvních klaudinů.¹ Transmembránový protein klaudin-2 je vysoce exprimován v proximálním tubulu a v sestupné tenké Henleově kličce, je propustný pro kationty natria a kalcia. Myši a lidský klaudin-2 mají 70% homologii. Klaudiny 10, 14, 16 a 19 jsou zodpovědné za resorpci kalcia ve vzestupné části Henleovy kličky. Mutace v genech kódujících klaudiny 14, 16 a 19 byly popsány u rodin s familiární hypomagnezemií spojenou s hyperkalciurií a nefrokalcinózou. Mutace v klaudinu-10 jsou také spojeny s nefrokalcinózou, ale rovněž s hypermagnezemií. Některé mutace v klaudinu-10 jsou spojeny i s ichtyózou, xerostomií, poruchou skloviny, zvýšenými

ztrátami iontů natria a chloridů a s následným sekundárním hyperaldosteronismem.²

U myši s vyřazeným genem pro klaudin-2 je primární hyperkalciurie způsobena poruchou resorpce v proximálním tubulu ledvin a sníženou sekrecí kalcia v tlustém střevě. Kostní denzita byla beze změny, hodnoty parathormonu a 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ se také nezměnily. Nepochybně je nutné zjistit tyto změny i u pacientů s mutacemi v genu pro klaudin-2. U velkého souboru pacientů s funkčními polymorfismy v genu pro klaudin-2 byla popsána pouze hyperkalciurie. Další prospektivní studie v evropské populaci jsou jistě nutné.

Z hlediska terapeutických opatření u renální hyperkalciurie je stále doporučována léčba thiazidy dle tolerance, hlavně stran krevního tlaku, dále jako u každé urolitiázy dostatečný příjem tekutin, omezení příjmu soli, eventuálně podávání solí citrátu. Co se týče popisovaného rizika osteopatie, podáváme vitamín D. Mutace v klaudinu-2 způsobují jak renální hyperkalciurii, tak snížené vylučování vápníku střevem. Nejedná se tedy o dvě různé příčiny hyperkalciurie (renální a střevní), jak bylo dříve popisováno. Na myších modelech v této studii nebyly kostní změny popsány, výrazné omezení příjmu vápníku bylo spojeno s jeho nižší resorpcí.

Je pravděpodobné, že bude možné polygenní renální hyperkalciurii časem rozdělit dle mutací různých zodpovědných genů a dle konkrétního defektu upravit i terapeutická opatření.

LITERATURA

1. Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, et al. Claudin-1 and 2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998;141:1539–1550.
2. Hadj-Rabia S, Brideau G, Al-Sarraj Y, et al. Multiplex epithelium dysfunction due to CLDN10 mutation: the HELIX syndrome. *Genet Med* 2018;20:190–201.

Kdy zahájit náhradu funkce ledvin u akutního poškození ledvin – konec spekulacím?

STARRT-AKI Investigators, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383:240–251.

Frekvence používání náhrady funkce ledvin u těžších forem jejich akutního poškození (AKI) je celosvětově stále na vzestupu. Kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT) jsou nejčastěji používanými technologiemi orgánové podpory u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP). Nefrologům ani intenzivistům nečiní problém rozhodnout o napojení pacienta na některou z forem náhrady funkce ledvin (RRT) v případě život ohrožujících komplikací AKI (jinak neřešitelné závažné hyperkalemie, plicní otok, projevy uremie či život ohrožující intoxikace dialyzovatelným jodem). Klinické dilema však nastává v případě těžších forem AKI bez přítomnosti uvedených absolutních indikací. Typickým příkladem je pacient v septickém šoku s multiorgánovou dysfunkcí, jejíž součástí je i závažné AKI. V těchto situacích je rozhodnutí o zahájení RRT obvykle velmi individuální, zohledňující poměr mezi přínosem a riziky a často také zvyklosti/filozofii pracoviště. Zastánci časného napojení na RRT argumentují teoretickým přínosem časné kontroly homeostázy (tekutinové, elektrolytové, acidobazické, eliminací toxických solutů, či dokonce mediátorů zánětlivé odpovědi) a tím zmírněním inflamatorního prostředí a rychlejším dosažením hemodynamické stability. Odpůrci příliš časných indikací, resp. obhájci zdrženlivější taktiky v indikaci k (C)RRT poukazují na rizika komplikací (cévní přístup, bioinkompatibilita membrán, důsledky antikoagulačních opatření, riziko hemodynamické nestability, často nečitelný zásah do farmakokinetiky léků, především antibiotik, nekontrolované ztráty stopových prvků, vitaminů, aminokyselin, opožděné zotavení funkce ledvin, napojení pacientů s perspektivou spontánního zotavení, nároky finanční a personální apod.). Hlavní příčinou sporů v otázce správného načasování RRT je značná heterogenita (ve smyslu studované populace a definice „časné“ a „oddálené“ indikace k RRT) dosud provedených klinických studií a z toho plynoucí ostrá protichůdnost jejich závěrů – studie ELAIN (JAMA, 2016), AKIKI (NEJM, 2016), IDEAL-ICU (NEJM, 2018). Velké očekávání tedy provázelo výsledky studie

STARRT-AKI (Standard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury trial).

Do studie STARRT-AKI (15 zemí, 168 JIP, 2015–2019) bylo zařazeno 3 019 kriticky nemocných pacientů s těžkou formou AKI. Ta byla definována splněním jedné ze tří podmínek: dvojnásobné zvýšení koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě, hodnota kreatininu v séru $> 354 \mu\text{mol/l}$, diuréza $< 6 \text{ ml/kg}$ za 12 hodin. Vyloučeni byli pacienti splňující v době randomizace absolutní indikace k RRT. Do studie nebyli rovněž zařazeni nemocní s pokročilým chronickým onemocněním ledvin či pacienti se specifickou příčinou AKI (rychle progredující glomerulonefritida [RPGN], trombocytopenická purpura [TTP], akutní intersticiální nefritida [AIN]). Pacienti byli randomizováni buď do skupiny „časného, resp. akcelerovaného“ napojení na RRT (zahájení co nejdříve, nejpozději do 12 hodin od naplnění kritérií těžkého AKI), nebo do skupiny „kontrolní, resp. odložené“ (zahájení RRT při perzistujícím AKI s nárůstem koncentrace kreatininu $> 50 \%$ nad hodnotu v době randomizace či při splnění některé z absolutních indikací). Průměrná hodnota kreatininu ve skupině „časné“ byla v době zahájení RRT $327 \mu\text{mol/l}$, ve skupině „odložené“ $433 \mu\text{mol/l}$. Forma RRT byla v gesci ošetřujícího lékaře (CRRT 68 % vs. 70 %; intermitentní hemodialýza [IHD] 27 % vs. 25 %; prodloužená hemodialýza s nízkou účinností [SLED] 5 % vs. 4 %). Regionální citrát byl nejčastější formou antikoagulace okruhu.

Náhrada funkce ledvin byla zahájena u 97 % pacientů ve skupině „časné“ strategie a jen u 62 % pacientů ve skupině „odložené“ strategie. Nebyly shledány žádné rozdíly v 90denní mortalitě (44 % v obou skupinách, primární cílový ukazatel studie, analýza podle původního léčebného záměru [intention to treat, ITT]). Pacienti randomizovaní do „časné“ skupiny měli větší pravděpodobnost, že zůstanou v 90 dnech závislí na náhradě funkce ledvin (10 % vs. 6 %) s častější potřebou rehospitalizace (21 % vs. 7 %). Nežádoucí příhody (zejména hypotenze, hypofosfatemie) byly rovněž častější v „časné“ skupině (23 % vs. 17 %). Bez rozdílu mezi skupinami byly mortalita na JIP, v nemocnici a všechny předdefinované podskupiny.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie STARRT-AKI poskytuje zatím nejrobustnější důkazy v otázce načasování RRT u kriticky nemocných pacientů se závažnou formou AKI. Výsledky jsou díky rozsáhlé multicentrické, globální povaze široce aplikovatelné (externí validita). Uspořádání a vlastní provedení studie nezavádějí legitimní důvody k hrubému zpochybnění výsledků. Jak tedy tato studie promluví do interpretace kontroverzních nedávných randomizovaných kontrolovaných studií (ELAIN, AKIKI, IDEAL-ICU), a především, jak ovlivní klinickou praxi? Stručné srovnání všech těchto studií poskytuje **tabulka 1**.

Všechny multicentrické studie shodně ukazují, že časné zahájení RRT (jakkoliv problematicky je otázka načasování definovatelná) nepřináší pacientům větší naděje na přežití, a shodně také dokládají, že časná intervence vede ke zbytečnému napojení nemalého počtu pacientů na mimotělní metodu. STARRT-AKI navíc vysílá silný signál, že časné a zřejmě i každé zbytečné napojení pacienta na RRT může negativně ovlivnit obnovení renálních funkcí. STARRT-AKI také podporuje závěry studie IDEAL-ICU, a sice to, že ani samotná populace pacientů s AKI v sepsi či septickém šoku nemá z časné indikace RRT žádný prospěch. Velmi důrazně tak zpochybňuje, resp. vyvrací stále živé teoretické naděje, že kromě klasických

účinků (kontrola volemie, acidobazické rovnováhy, elektrolytů, clearance uremických toxinů) může RRT příznivě ovlivnit osud pacientů svými „non-klasickými“ účinky (clearance toxických mediátorů – prozánětlivých cytokinů a alarminů [damage (danger)-associated molecular patterns, DAMPs]). Je potřeba konečně přijmout skutečnost, že stávající konvenční metody náhrady funkce ledvin nemají enigmatické pluripotentní účinky, tj. schopnost zasáhnout příznivě do složité patofyziologie kritických stavů.

Metody náhrady funkce ledvin mají v péči o kriticky nemocné zcela jistě své nezastupitelné místo. Díky klinickým studiím STARRT-AKI, AKIKI a IDEAL-ICU se nicméně pozvolna řadí po bok jiným intervencím z prostředí intenzivní péče, u kterých zdrženlivější konzervativní přístup (strategie „watchful waiting“, či dokonce „less is more“) vedl k lepším léčebným výsledkům, či přinejmenším k non-inferioritě. Ukazuje se také, že jsme si diskusí nad časným versus odloženým načasováním RRT zřejmě kladli špatnou otázku. Ptejme se nyní při úvahách o indikaci k napojení pacienta na některou z metod RRT otázkou „proč“, nikoliv „kdy“. RRT jsou a zřejmě na dlouho ještě zůstanou pouze částečnou náhradou funkce ledvin, bez jiných „enigmatických“ účinků.

TAB. 1 Srovnání klíčových studií k otázce načasování RRT u AKI

	ELAIN	AKIKI	IDEAL-ICU	STARRT-AKI
Uspořádání (všechny byly RCT)	Monocentrická Chirurgický typ JIP Německo N = 231	Multicentrická Francie N = 620	Multicentrická Francie N = 488	Multicentrická Mezinárodní N = 2 927
Závažnost AKI a kritéria „časné“ RRT	Stadium AKI 2 dle KDIGO + NGAL > 150 mg/ml	Stadium AKI 3 dle KDIGO Všichni UPV a/nebo vazopresory	RIFLE-F AKI Časný septický šok	Stadium AKI 2 nebo 3 dle KDIGO Kriticky nemocní
Časový rámec pro časné zahájení RRT	Do 8 hodin	Do 6 hodin	Do 12 hodin	Do 12 hodin
Počet léčených (%) RRT (časná vs. pozdní)	100 % vs. 91 %	98 % vs. 51 %	97 % vs. 62 %	97 % vs. 62 %
Mortalita (časná vs. pozdní)	90 dní 39 % vs. 54 %	60 dní 49 % vs. 50 %	90 dní 58 % vs. 54 %	90 dní 44 % vs. 44 %
Další významná zjištění	Délka potřeby RRT, zotavení funkce ledvin a doba UPV ve prospěch časného napojení	61 % přeživších v „odložené“ skupině si nevyžádalo RRT + méně katérových infekcí	Délka potřeby RRT, zotavení funkce ledvin a doba UPV ve prospěch „časné“ skupiny	Větší % nežádoucích účinků, závislosti na RRT, nutnost rehospitalizací u „časné“ skupiny
Limitace	Riziko zkreslení výsledků – mnoho pacientů s časným zahájením se mohlo zotavit i bez potřeby RRT Low fragility index 3	Nízká externí validita = 50 % léčených IHD 30 % s CRRT	Nekonzistence mezi kritérii KDIGO a RIFLE AKI	Různorodost času zahájení RRT v „odložené“ skupině
Reference	Zarbock a spol., JAMA 2016	Gaudry a spol., NEJM 2016	Barbar a spol., NEJM 2018	Bagshaw a spol., NEJM 2020

AKI – akutní poškození ledvin; CRRT – kontinuální RRT; IHD – intermitentní hemodialýza; JIP – jednotka intenzivní péče; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; N – počet pacientů; NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; RRT – náhrada funkce ledvin; UPV – umělá plicní ventilace.

Renální biopsie může být u systémového lupus erythematoses (SLE) přínosná i u pacientů s malou proteinurií

De Rosa M, Rocha AS, De Rosa G, et al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis.

Kidney Int Rep 2020;5:1066–1068.

Postižení ledvin je častým a závažným projevem systémového lupus erythematoses (SLE), jenž se vyskytuje asi u 50–70 % dospělých pacientů s tímto onemocněním. Biopsie ledvin je u SLE indikována pro potvrzení diagnózy lupusové nefritidy (LN) i volbu optimálního léčebného postupu u pacientů s proteinurií (se současnou hematurií nebo bez ní) a/nebo se zhoršenou renální funkcí. Proteinurie je u LN obecně považována za klíčový ukazatel a např. doporučení American College of Rheumatology (ACR)¹ navrhuje provádět renální biopsii u pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/den nebo s proteinurií vyšší než 0,5 g/den doprovázenou hematurií nebo přítomností buněčných válců. Již dříve však byly publikovány studie popisující významné nálezy v biopsiích pacientů se SLE a minimální proteinurií.^{2,3} Cílem komentované retrospektivní studie bylo u pacientů s LN zhodnotit proteinurii v době renální biopsie a posoudit, zda je současná, pro indikaci k biopsii doporučovaná hranice proteinurie > 0,5–1 g/den dostatečná.

Do studie bylo zařazeno 222 pacientů se SLE, kteří v univerzitní nemocnici v Buenos Aires podstoupili v letech 2008–2017 biopsii ledvin. Většina pacientů (79 %) měla proteinurii \geq 0,5 g/den, ale biopsii podstoupilo také 46 pacientů s proteinurií < 0,5 g/den, z nichž všichni měli

glomerulární hematurii a u pěti pacientů byla koncentrace kreatininu vyšší než 88 μ mol/l (1 mg/dl), 25 pacientů pak mělo proteinurii dokonce nižší než 0,25 g/den.

Okolo 85 % pacientů s proteinurií nižší než 0,5 g/den a 76 % s proteinurií nižší než 0,25 g/den mělo LN třídy III nebo IV (\pm V), žádný z těchto pacientů neměl LN třídy I a jen 11 pacientů, resp. 20 % mělo LN třídy II. Většina pacientů s malou proteinurií také měla v biopsii již známky chronického postižení ledvin, pouze osm pacientů (17 %) mělo index chronicity nulový. Index aktivity i chronicity v biopsiích byl ale u pacientů s proteinurií převyšující 0,5 g/den vyšší než u pacientů s proteinurií nižší.

Pacienti s proteinurií vyšší a nižší než 0,5 g/den se významně nelišili v základních klinických ukazatelích (věk, pohlaví, předchozí délka trvání SLE) ani laboratorních (pozitivita autoprotilátek, hodnoty komplementu), pouze renální funkce byla lepší u skupiny pacientů s nižší proteinurií.

Závěrem autoři shrnují, že pacienti se SLE a aktivním močovým sedimentem, ale s malou proteinurií (< 0,5 g/den) mohou mít v renální biopsii závažný nález, který vyžaduje agresivní léčbu, a provedení biopsie ledvin by proto mělo být zváženo i u těchto pacientů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní onemocnění charakterizované tvorbou autoprotilátek proti orgánově nespecifickým antigenům a postihující zejména ženy ve fertilním věku. Klinický i laboratorní obraz onemocnění je velmi heterogenní, s možným postižením mnoha orgánů, z nichž postižení ledvin patří k prognosticky nejzávažnějším.⁴ Biopsie ověřená lupusová nefritida (LN) je spolu s pozitivitou autoprotilátek podle kritérií SLICC (Systemic Lupus

International Collaborating Clinics) z roku 2012 dostatečná pro stanovení diagnózy SLE⁵ a i v klasifikačních kritériích EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) z roku 2019⁶ je váha LN (zejména třídy III a IV) ze všech kritérií nejvyšší.

Provedení renální biopsie je u pacientů se SLE obecně doporučováno pro definitivní potvrzení diagnózy LN, určení prognózy i optimalizaci volby terapeutického postupu; toto

schéma zatím nebylo nahrazeno žádným jiným (méně invazivním) postupem zahrnujícím jen laboratorní a/nebo klinické ukazatele.⁷ Je známo, že močový nález (proteinurie, někdy až nefrotická, a/nebo hematurie) i úroveň renální funkce nemusejí vždy korelovat se závažností biptického nálezu,⁴ jak bylo nakonec potvrzeno i v komentované studii. Současná doporučení ACR¹ indikují renální biopsii u pacientů se SLE a proteinurií převyšující hodnotu 0,5–1 g/den (nižší proteinurie platí, pokud je zároveň přítomna hematurie či buněčné válce) a/nebo při snížené renální funkci. Evropská doporučení EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) pak podobně doporučují renální biopsii u pacientů se známkami postižení ledvin, zejména u pacientů s perzistující proteinurií $\geq 0,5$ g/24 hodin (resp. s odpovídajícím poměrem protein/kreatinin ≥ 500 mg/g v ranní moči) a/nebo s poklesem renální funkce.⁷

Komentovaná práce, stejně jako některé předchozí,^{2,3} prokázala, že u části pacientů se SLE může být biopsie vhodná a přínosná i při nižší proteinurii. Přestože se prognóza pacientů s LN v posledních desetiletích nepochybně zlepšila, stále zůstává nezanedbatelná část pacientů s LN, kteří dospějí k renálnímu selhání s nutností náhrady funkce ledvin. Jedním ze známých, a přitom potenciálně ovlivnitelných nepříznivých prognostických faktorů je u LN i opožděná renální biopsie s vyšší mírou chronických (a tedy nevratných) změn v biopsii,⁸

kteří sice byly zčásti přítomny i u pacientů s malou proteinurií v komentované studii, jejich míra byla ale přece jen nižší než u pacientů s vyšší proteinurií. Přítomnost chronických změn i stejná předchozí délka trvání onemocnění (kolem 12 měsíců) u skupin pacientů s nízkou i vyšší proteinurií spíše svědčí proti možnému vysvětlení, že by malá proteinurie byla dána jen časnou (počínající) fází LN, i když to zcela vyloučit nelze.

Zásadní klinickou otázkou, na kterou uvedená retrospektivní studie nedokáže odpovědět, je, zda by pacienti s malou proteinurií a závažným biptickým nálezem LN III nebo IV mohli být léčeni jiným (méně agresivním) způsobem než pacienti s proteinurií vyšší. Celistvý pohled na léčbu LN⁷ dnes jako její cíl kromě dlouhodobého přežití pacientů, zachování renální funkce i prevence relapsů onemocnění zdůrazňuje i zamezení vzniku orgánového postižení a zlepšení kvality života pacientů, tedy faktorů, které jsou mnohdy limitovány právě nežádoucími účinky dlouhodobě podávané imunosupresivní terapie.

Obecně platná doporučení pro indikaci k renální biopsii u SLE nás nasměrují u většiny pacientů, ale stejně jako v mnoha jiných oblastech nefrologie i medicíny i zde platí, že je třeba uplatnit individuální přístup ke každému pacientovi s pečlivým zvážením možného přínosu i rizik zvoleného postupu i s přihlédnutím k přání pacienta. Je dobré myslet na to, že minimálně u části pacientů se SLE (a aktivním močovým sedimentem) může být nález v renální biopsii významný i v případě menší proteinurie.

LITERATURA

1. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797–808.
2. Mavragani CP, Fragoulis GE, Somarakis G, et al. Clinical and laboratory predictors of distinct histopathologic features of lupus nephritis. *Medicine* 2015;94:e829.
3. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:332–335.
4. Hrušková Z, Tesař V. Lupusová nefritida – novinky v léčbě. *Postgrad Med* 2015;17:478–482.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–2686.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–1159.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–723.
8. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci* 2013;346:319–323.

Průvodce nefrologa na cestě do (vybraných) zákoutí transplantologie

Voorra S, Adey DB. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: Core Curriculum 2019.

Am J Kidney Dis 2019;73:866–879.

Cílem rubriky Core Curriculum s články, které se pravidelně objevují na stránkách *American Journal of Kidney Disease* (AJKD; oficiální časopis National Kidney Foundation, NKF), je připravit odborný a přitom didakticky srozumitelný přehledový článek na vybrané nefrologické téma. Daný článek byl zvolen ze dvou důvodů: (i) rubrika Core Curriculum zaslouží pozornost; (ii) péče o pacienty po transplantaci ledviny se stává celonefrologickým tématem.

V úvodní části jsou až nebývale srozumitelně popsána jednotlivá imunosupresiva. Tato pasáž zde zahrnuta není, avšak rozhodně ji lze doporučit k přečtení ve volně dostupném full-textu (databáze PubMed). Z rozsáhlého článku jsou pro komentář vybrány jen čtyři okruhy (viz dále).

Non-imunosupresivní (non-imunologické) nežádoucí účinky imunosupresiv

(I) Kalcineurinové inhibitory (CNI)

Jsou paradoxně samy o sobě i nefrotoxicke. Nefrotoxicitu zvažujeme, pokud je porucha funkce štěpu spojena s vyšší koncentrací léku, ať již krátkodobě, či v delším časovém průběhu. Patofyziologickým podkladem je vazokonstrikce glomerulární vas afferens, při včasné úpravě léčby je ještě reverzibilní. Dlouhodobým důsledkem je nezvratná atrofie tubulů a intersticia (IF/TA).

Vzácně se při léčbě takrolimem manifestuje trombotická mikroangiopatie (TMA), a to nejen „renální“ (= ve štěpu), ale i systémová. Samotná TMA není pro toxicitu CNI specifická. Častěji je spojena s (humorální) rejekcí. Pozor – odlišení obou situací je zásadní.

Kalcineurinové inhibitory mohou vést k retenci sodíku a k hypertenzi. K patofyziologickým mechanismům patří aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), aktivace sympatiku a snížení endoteliální produkce oxidu dusnatého (NO).

Známým nežádoucím účinkem CNI je hyperkalemie, a to hlavně časně po transplantaci, kdy jsou dávky CNI vyšší. Jen zřídka, pokud vůbec, jsou hodnoty kalemie

kritické. Hyperkalemie asociovaná s CNI reaguje dobře na thiazidová diuretika.

K non-renálním nežádoucím účinkům spojeným s cyklosporinem A (CyA) patří hyperplazie gingiv a také zvýšená tvorba prolaktinu, která u mužů po transplantaci přispívá ke gynekomastii. Řešením obou situací je převedení na léčbu takrolimem, který tyto účinky nemá.

Kalcineurinové inhibitory jsou spojovány s rozvojem diabetes mellitus po transplantaci (new-onset diabetes after transplantation, NODAT). I když riziko je vyšší pro takrolimus než pro CyA, pacienty z léčby takrolimem na léčbu CyA nepřevádíme, neboť takrolimus je účinnější imunosupresivum než CyA.

S cyklosporinem je spojována také hyperurikemie a porucha metabolismu lipidů (nejvíce nepříznivý vliv na lipidový metabolismus mají však inhibitory mTOR [mammalian target of rapamycin]); léčebný postup je obvyklý.

Kalcineurinové inhibitory vykazují velmi mnoho lékových interakcí (viz dále).

(II) Kortikosteroidy

Jsou nezbytnou součástí imunosupresivních schémat časně po transplantaci, avšak současně jsou stále diskutovány tzv. steroid-free dlouhodobé transplantační režimy. Důvodem vysazení kortikosteroidů je snaha o minimalizaci jejich (známých) nežádoucích účinků, ovšem podmínkou je zachování bezpečné imunosupresivní aktivity léčebné kombinace.

Vynechání kortikosteroidů v imunosupresivní medikaci je výhradně v gesci transplantačního centra (TC). Zvažuje se pouze u pacientů s nízkým imunologickým rizikem, u prvních (nikoliv opakovaných) transplantací a při neimunologické příčině selhání ledvin.

Pro úplnost zopakujme, že k rizikům dlouhodobého užívání kortikosteroidů patří osteoporóza, osteonekróza, zhoršené hojení ran (pozor na kombinaci s inhibitory mTOR!), porucha glukózové tolerance, resp. „steroidní diabetes“, psychická alterace (může se vyskytnout již krátce po transplantaci) a dyslipidemie. Kortikosteroidy

mohou měnit i rozpočet bílých krvinek, který je u pacientů po transplantaci třeba sledovat v časové dynamice.

(III) Mykofenolát mofetil (MMF) a kyselina mykofenolová (MPA)

Jde o antiproliferativní látky inhibující syntézu purinů. Postupně nahradily (nikoliv vytěsnily) dříve užívaný azathioprin. Mykofenolát mofetil je prekursorem účinné látky („prodrug“). Vlastní účinnou látkou je kyselina mykofenolová.

Nežádoucím účinkem je zejména myelotoxicita, ale také dyspepsie, průjemy a jiné gastrointestinální (GI) komplikace. Méně často se může objevit reverzibilní hepatitida, cholestáza, pankreatitida. Text nepotvrzuje lepší GI toleranci MPA ve srovnání s MMF, ale navrhuje při GI intoleranci výměnu za azathioprin.

(IV) Inhibitory mTOR (sirolimus, takrolimus)

K významným nežádoucím účinkům léčby inhibitory mTOR patří špatné a protrahované hojení ran. Problém je tak závažný, že před plánovanými chirurgickými operacemi se inhibitor mTOR běžně přechodně nahrazuje jiným imunosupresivem.

Uvádí se, že inhibitory mTOR jsou spojeny s častějším vznikem lymfokély, opožděnou reparací tubulárních buněk po akutní tubulární nekróze, proteinurii (vzniklou *de novo* či akcentací proteinurie již přítomné), kožními ulceracemi i ulceracemi ústní dutiny, hyperlipidemií, trombocytopenií, průjmem, pneumonií/pneumopatií a také výraznou poruchou metabolismu lipidů. Pneumonitida může vzniknout kdykoliv v průběhu léčby; vymizí během dvou až tří týdnů po jejím přerušení. Pro některé z uvedených nežádoucích projevů a současně pro poněkud slabší imunosupresivní potenciál nejsou inhibitory mTOR v transplantační nefrologii používány časně po transplantaci.

Proteinurie je zřejmě podmíněna sníženou kapacitou tubulárních buněk vychytávat a degradovat proteiny v proximálním tubulu, ale také poškozením integrity podocytů. Pokud je proteinurie vyšší než 1 gram/den, podávání inhibitorů mTOR má být přerušeno.

Imunosupresivní léčba musí především ochránit štěp před rejekcí. Nežádoucí účinky se snažíme minimalizovat úpravou dávek podle hodnot, avšak zcela odstranit je nelze. Jejich aktivní znalost a včasné rozpoznání jsou velmi podstatnou součástí komplexní posttransplantační péče.

Lékové interakce imunosupresiv

Všechna imunosupresiva mají potenciál lékových interakcí. Z celé řady možností zde uvedeme jen vybrané. Z mechanismů, kterými k interakcím dochází, je důležitý vliv na cytochromový hepatální systém P450.

Již v úvodu zmíníme, že lékové interakce nehrozí (i) mezi MMF/MPA a CNI (takrolimus a CyA); (ii) mezi MMF/MPA a inhibitory mTOR (sirolimus a everolimus). Dále takrolimus i cyklosporin lze bez obav z interakce kombinovat s antimetabolity i s inhibitory mTOR.

(I) Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A je inhibitorem enterohepatální cirkulace MMF a tímto mechanismem snižuje jeho dostupnost. V praxi se lze setkat s vyšším dávkováním MMF při léčbě cyklosporinem než při léčbě takrolimem.

Diltiazem zvyšuje biologickou dostupnost takrolimu, neboť snižuje jeho degradaci cytochromovým systémem v játrech. Při souběžném podávání takrolimu a diltiazemu se koncentrace takrolimu zvýší o přibližně 40 %. Tato interakce se někdy využívá terapeuticky (navýšení koncentrace takrolimu bez dalšího zvyšování jeho dávky). Pozor, pro non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů tento efekt neplatí.

Ještě významnější je nárůst koncentrace takrolimu při souběžné léčbě azolovými antimykotiky. Pokud podáváme například diflukan souběžně s takrolimem, musíme dávku takrolimu snížit až o 80 % (např. z 5 mg jen na 1 mg), aby jeho koncentrace zůstala stejná (opačný postup, že redukuje dávku antimykotika, je samozřejmě nonsens).

Jiné léky mohou vlivem na cytochromový systém koncentraci takrolimu snižovat. Příkladem je rifampicin. Koncentraci CNI snižují (a tedy riziko rejekce zvyšují) i barbituráty, fenytoin, karbamazepin a další léky. K rejekci může dojít rychle, i během dvou týdnů.

Pro klinickou praxi je důležitá interakce CNI a makrolidových antibiotik. Makrolidy jsou inhibitory cytochromového jaterního systému, tj. koncentraci CNI zvyšují. Pokud chceme volit nejméně rizikový přípravek, upřednostníme azitromycin před klaritromycinem.

Interakce s CNI nemusí být jen léková. Pacientům po transplantaci vysloveně nedoporučujeme grapefruit v žádné podobě, neboť jeho užití koncentraci CNI zvyšuje. Pokud se pacient přicházející ke kontrole do transplantačního centra napil v posledních dnech džusu z grapefruitu, může být koncentrace takrolimu či cyklosporinu A zvýšená. Pokud na jejím podkladě dávku imunosupresiva snížíme, můžeme pro další období pacienta vystavit suboptimální imunosupresi s rizikem nezvratného rejekčního poškození štěpu.

(II) Antimetabolity – azathioprin, mykofenolát mofetil a kyselina mykofenolová

Zcela kontraindikována je kombinace azathioprin plus MMF/MPA pro riziko těžkého dřevného útlumu. Tato kombinace je však i terapeuticky nelogická a nejspíš k ní ani dojít nemůže. Ví se, že ze stejného důvodu nemá/nesmí být azathioprin podáván souběžně s alopurinolem. Toto varování platí i pro kombinaci azathioprin a febuxostat.

Gastrointestinální vstřebávání, a tedy i dostupnost MMF v organismu mohou snižovat inhibitory protonové pumpy (PPI), které jsou pacientům po transplantaci rutinně podávány. Pokud z nějakých důvodů zaměníme MMF za MPA, je vhodné vědět, že vliv PPI na vstřebání v GI traktu je pro MPA zanedbatelný. Pro úplnost, avšak bez konkrétních podrobností doplňujeme, že v tomto aspektu jsou zřejmě rozdíly i mezi jednotlivými PPI.

Pro plánování gravidity jsou MMF i MPA zcela kontraindikovány; lze je nahradit azathioprinem (viz dále).

Imunosupresiva a těhotenství po transplantaci ledviny

Úspěšná transplantace ledviny u žen ve věku, ve kterém mohou otěhotnět, umožňuje nejen otěhotnění, ale i těhotenství zakončené porodem zdravého dítěte. Tento scénář má však některé podmínky: (i) k otěhotnění má dojít až nejméně rok od transplantace, kdy je klinický stav dostatečně dlouho stabilizovaný; (ii) funkce štěpu má být co nejlepší a pochopitelně dlouhodobě stabilní, bez rejekčních epizod před otěhotněním; (iii) problémem může být (významná) proteinurie; (iv) doporučovanou podmínkou je i dobrá kompenzace krevního tlaku.

Pravděpodobně všechny ženy po transplantaci konzultují se svými lékaři svůj záměr otěhotnět. Tím jsou umožněny další nutné kroky – antihypertenzní léčba bez inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů angiotenzinových receptorů (ACEI/ARB) a změna imunosuprese. Ta spočívá v náhradě MMF/MPA azathioprinem (!), a to nejméně v tříměsíčním odstupu od početí. Literatura dokonce doporučuje stejnou změnu imunosuprese u mužů po transplantaci, kteří se svou (zdravou) partnerkou plánují těhotenství.

V průběhu těhotenství je nutná pečlivá a častá kontrola hodnot CNI, neboť metabolismus i distribuční objem CNI (takrolimu) se mění.

Těhotenství žen po transplantaci obvykle trvá po dobu 34–36 týdnů a narozené děti mají nižší porodní hmotnost než děti rozené ve 40. týdnu. Tyto skutečnosti však nijak nezpochybnují, že těhotenství bylo úspěšné a že novorozenec je zdravý. Vlastní porod může probíhat přirozenou cestou; indikace pro císařský řez jsou shodné s indikacemi u ostatních žen.

Žena po transplantaci může kojit. Dřívější názory o nevhodnosti užívání určitých léků v období kojení jsou dnes opuštěny. V současné době není překážkou pro kojení léčba kortikosteroidy, azathioprinem, cyklosporinem, dokonce ani takrolimem a sirolimem. Pro mykofenolát nejsou k dispozici data, resp. tento lék je považován za jasnou překážku pro kojení; tj. MMF či MPA navracíme do imunosupresivního schématu až později.

Podrobné informace o těhotenství u žen po transplantaci lze najít v dobrovolném nadnárodním registru (International Transplant Pregnancy Registry).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Vybrané okruhy reprezentují problematiku, se kterou se setká nefrolog i mimo práci v transplantačním centru. Nikdo nezpochybňuje, že transplantační léčbu poskytují, řídí a garantují transplantační centra. Nárůst počtu pacientů po transplantaci však vylučuje, aby každý pacient po transplantaci při každém zdravotním problému byl směřován přímo a pouze do transplantačního centra.

Nemoci glomerulů po transplantaci – rekurence a de novo glomerulonefritidy a glomerulopatie

Glomerulární onemocnění (GN) jako příčinu selhání funkce ledvin má přibližně jedna třetina až jedna polovina osob přicházejících k transplantaci ledviny. Bohužel po transplantaci může GN rekurovat. Dokonce se může objevit *de novo* GN u kohokoliv po transplantaci.

V prvním roce zjišťujeme nerejekční postižení glomerulů u pěti procent příjemců. V dalších letech tento počet narůstá a po deseti letech nacházíme GN až u více než 40 % osob po úspěšné transplantaci. Glomerulární poškození je příčinou selhání štěpu až v jedné pětině případů.

Různá GN rekurují různě často. Nejčtenější rekurující glomerulopatie po pěti letech byla membranózní nefropatie (MN) a IgA nefropatie (více než 50 % pacientů po pěti letech od transplantace, příčiny i klinický význam jsou intenzivně studovány); membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN) rekurovala po pěti letech přibližně u 40 % pacientů a idiopatické fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) u 35 % pacientů se selháním ledviny pro danou diagnózu (sekundární FSGS ani primární geneticky podmíněná FSGS nerekurují). Pokud k rekurenci idiopatické FSGS dojde v prvním roce po transplantaci, je pravděpodobnost rekurence u druhé transplantace vyšší než 80 %.

Zřejmě nejhorší „profil“ z hlediska rekurence má membranoproliferativní glomerulonefritida typu II (text udává rekurenci až 100 %), ztráta prvního štěpu je nižší, avšak časná ztráta štěpu při druhé transplantaci nastává prakticky až v 80–100 %.

ANCA-asociované glomerulonefritidy rekurují méně často, rekurence dobře léčebně odpovídají na cyklofosfamid. Glomerulonefritida při systémovém lupus erythematoses rekuruje velmi vzácně.

Nejčastější *de novo* GN ve štěpech je jednoznačně membranózní nefropatie (MN). Je však třeba ji odlišit od tzv. transplantační glomerulopatie, která je známkou rejekce. Pokud je primární MN jako příčina selhání ledvin anti-PLA₂R pozitivní, rekuruje po transplantaci až v 70 %. Na druhou stranu, pozitivita autoprotilátek proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (anti-PLA₂R) po úspěšné transplantaci často vymizí.

Všichni atestovaní nefrologové mají z transplantační nefrologie znalost ověřenou atestační zkouškou. Avšak čas plyne směrem od zkoušky, zatímco pacienti „plují“ směrem k nefrologům.

Klinický ani dialyzační nefrolog nemají a nemohou nahradit roli transplantačních center. Avšak pro ně i pro pacienty bude jen dobře, když si získané základní znalosti v čase osvěží a prohloubí.

Přesně v tomto duchu je cílen výběr článku i volba prezentovaných okruhů. Komentář se už zaměřil jen na doplňující poznámky.

Mezi důležité oblasti transplantační nefrologie patří pacientova medikace. Víme, že její nežádoucí účinky nejsou vzácné. Terapeutické okno imunosupresiv je úzké a výkyvy koncentrací nahoru i dolů jsou spojeny s konkrétními reálnými problémy, kdy se poměrně rychle stane, že na nápravu „je pozdě“. Navíc většina pacientů po transplantaci má dlouhodobě funkci štěpu ekvivalentní chronickému onemocnění ledvin (CKD) stadia 3a/b, a tito nemocní se tedy nacházejí na hranici situace, kdy zvažujeme v indikovaných případech úpravu dávkovacího schématu mnoha léků.

Změna imunosupresivní léčby je výhradně v gesci transplantačního centra, avšak klinický i dialyzační nefrolog mohou zkontrolovat ostatní medikaci a rozpoznat, zda se na klinických obtížích nemůže podílet jiný lék (viz problematiku lékových interakcí). Současně se nefrolog má ujistit o adherenci pacienta k léčbě a při problematickém zjištění vždy zajistit kontrolu v TC. I v terénu lze rozhodnout o osudu štěpu!

Štěp sám o sobě je velmi citlivý na výkyvy hydratace (velmi zjednodušeně lze napsat, že díky inervaci štěpu je vyražena renální autoregulace krevního průtoku). V praxi tedy musíme vědět, že i běžné průjmy jsou pro pacienty po transplantaci rizikem již klinicky významné dehydratace (která, pokud není rychle upravena, vede k akutní tubulární nekróze), a navíc, že i běžné průjmy u pacientů po transplantaci vůbec nemusí být běžné (nikoliv vzácná je cytomegalovirová kolitida).

Základní glomerulární onemocnění poměrně často rekuruje. Nejvíce závažnou informací však je až stoprocentní reku-

rence některých glomerulopatií při opakované transplantaci. Nepřímo z toho vyplývá, že snaha ochránit funkci prvního štěpu musí být víc než maximální. Je to další z mnoha důvodů, proč klinický i dialyzační nefrolog nemá automaticky problematiku transplantací vynechat ze svého profesního zájmového okruhu.

I když článek je skutečně aktuální, je v textu vícekrát uvedeno, že optimální či doporučené „řešení“ toho či onoho problému vlastně není známo. Dokonce se to týká léčby bakteriálních infekcí štěpu. Tím spíše je namístě se v každé nejistotě řídit v první řadě aktuální ochranou štěpu, a teprve následně řešit ostatní okruhy, a to až při jistotě, že štěp není poškozen (pacienta s každým poškozením štěpu odesíláme vždy do TC).

Mnohé okruhy, například těhotenství po transplantaci, jsou aktuální ještě před transplantací a kterýkoliv nefrolog by na ně měl znát správnou odpověď, neboť pacienti (pacientky) se ptají již před samotnou transplantací.

V závěru zmíníme další okruhy a zaměření tohoto velmi užitečného odborného článku – najdeme zde přehledně zpracovanou problematiku rejekcí, infekčních komplikací, nádorových onemocnění (incidence kožních tumorů je stokrát vyšší po transplantaci ve srovnání s běžnou populací), monitorování hodnot a monitorování funkce štěpu a také stručné charakteristiky non-renálních posttransplantačních komplikací (diabetes mellitus po transplantaci, hypertenze a kardiovaskulární systém, anémie a naopak polyglobulie, hyperparatyreóza, osteoporóza a další). Seznámení s full-textovou verzí článku lze skutečně doporučit všem nefrologům.

LITERATURA

1. Nankeville BJ, Alexander SI. Rejection of kidney allograft. N Engl J Med 2010;363:1451–1462.
2. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int 2017;92:461–469.
3. Fishman JA. Infection in organ transplantation. Am J Transplant 2017;17:856–879.
4. Midtvedt K, Bergan S, Reiserer V, et al. Exposure to mycophenolate and fatherhood. Transplantation 2017;101:e214–e217.

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

Tromboembolické komplikace u primární membranózní nefropatie

MUDr. Michal Sýkora; MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: membranózní nefropatie – tromboembolická nemoc

Úvod

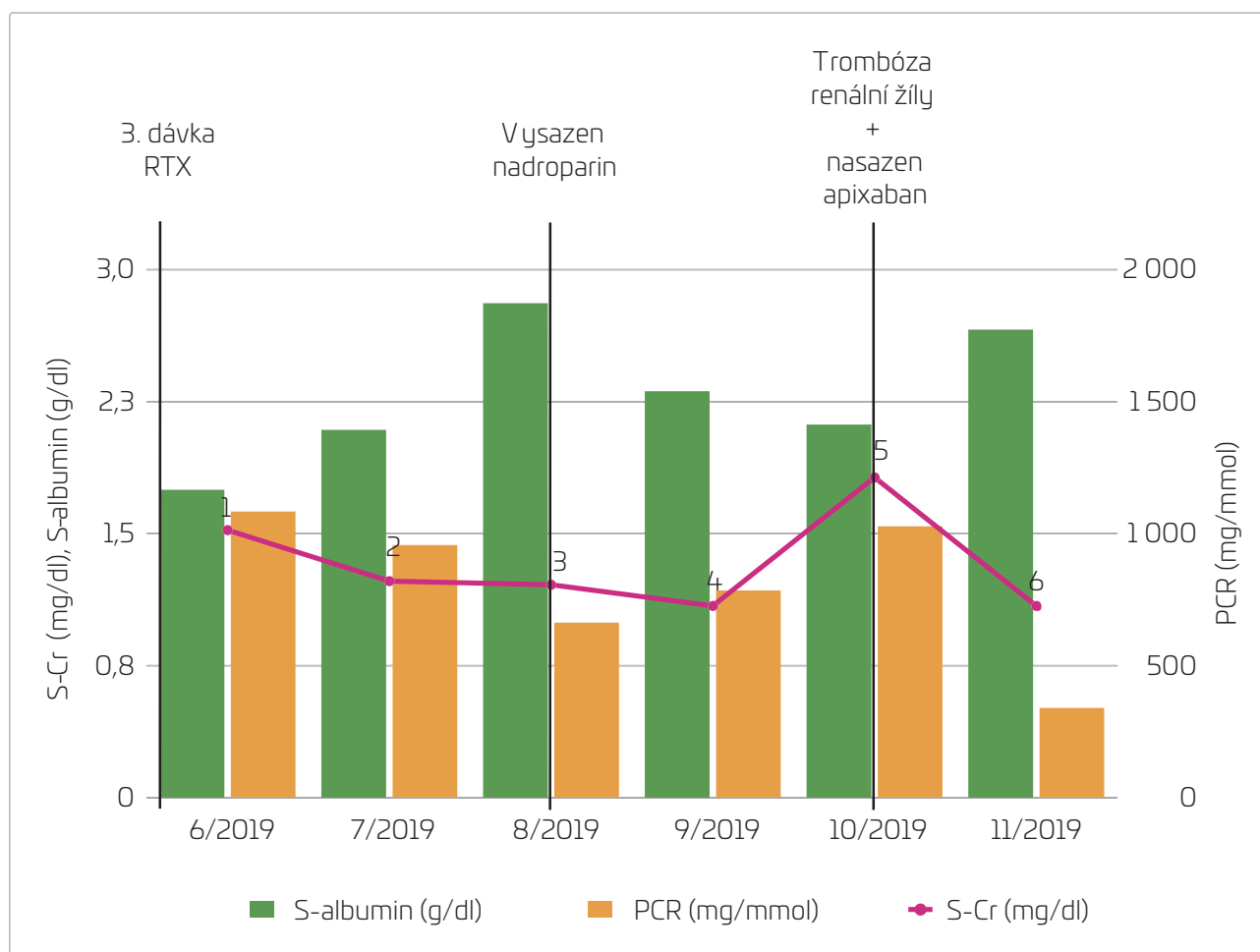
Primární membranózní nefropatie (MN) je jednou z nejčastějších příčin nefrotického syndromu u dospělých. Léčba MN je primárně zaměřena na prevenci rozvoje či zhoršení již přítomné renální dysfunkce, která progreduje v řádu několika let, zatímco ostatní komplikace se mohou objevit mnohem dříve. Jedná se zejména o trombotické komplikace (tromboembolická nemoc, TEN), jako jsou hluboká žilní trombóza, trombóza renální žíly a plicní embolie, jež jsou také asociovány s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Tyto komplikace s sebou také přinášejí signifikantně zvýšené riziko morbidita a mortality. V následující kazuistice popisujeme případ rozvoje komplikací u pacienta s diagnostikovanou a léčenou primární MN.

Kazuistika

Osmačtyřicetiletý pacient s anamnézou syndromu preexcitace na EKG, anamnesticky s paroxysmy supraventrikulární tachykardie, byl na konci listopadu 2018 vyšetřen pro rozvoj typických klinických a laboratorních známek nefrotického syndromu zjištěných praktickým lékařem. Anamnéza otoků dolních končetin v době prvního nefrologického vyšetření činila šest týdnů, jediným dalším symptomem byla mírná únava. Krevní tlak dosahoval 130/80 mm Hg, fyzikální nález byl vyjma otoků bez patologického nálezu. Kvantitativní proteinurie zjištěná praktickým lékařem byla přibližně 4,0 g/24 hodin. Sonograficky se obě ledviny nacházely při horní hranici normy, vaskularizace normální, indexy rezistence symetricky lehce zvýšené, přítomny diskrétní známky ascitu okolo sleziny. Laboratorně byl mineralogram vyjma lehké celkové hypokalcemie v normě, kreatinin 96 $\mu\text{mol/l}$ (normální referenční hodnota [N] 63–104 $\mu\text{mol/l}$), jaterní panel v normě, celkový cholesterol 11,8 mmol/l (N 2,9–5,0 mmol/l), hypoproteinemie – celková bílkovina 45,3 g/l (N 65,0–85,0 g/l), albumin 21 g/l (N 35,0–53,0 g/l),

známky periferní hypotyreózy s hodnotou tyreostimulačního hormonu (TSH) 24 mU/l (N 0,27–4,2 mU/l) a volný tyroxin (fT4) 10,42 pmol/l (N 12,00–22,00 pmol/l), snížená hodnota imunoglobulinu G (IgG) 5,3 g/l (N 7,00–16,00 g/l). Panel infekčních virových hepatitid byl negativní. Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem neprokázal patologickou odchylku, koagulační parametry byly v normě. Proteinurie činila 3,8 g/l, z čehož albuminurie 2,9 g/l, močový poměr protein/kreatinin (protein/creatinine ratio, PCR) dosahoval 1 018 mg/mmol, močový poměr albumin/kreatinin (albumine/creatinine ratio, ACR) 768 mg/mmol, v močovém sedimentu mírná erytrocyturie (33 erytrocytů/ μl). Imunologicky složka C3 komplementu při horní hranici normy, C4 v normě, protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) negativní, protilátky proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM) negativní, antinukleární protilátky (ANA) negativní, volné lehké řetězce v normálním poměru, protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (anti-PLA₂R) negativní. Provedený základní „onkoscreening“ – sonografie břicha, rentgen hrudníku a onkomarkery – neprokázaly podezření na neoplazii.

Na základě těchto nálezů byla indikována renální biopsie, v histologickém obraze zachyceno 15 glomerulů, z toho byl jeden zaniklý. Zachovalé glomeruly byly zvětšené, s akcentovanou mezangiální oblastí a otevřené kapilární kličky, bez nekróz a srpků, přítomna segmentální sklerotizace v několika glomerulech. Endokapilární buněčnost byla přiměřená. Intersticiem bylo s minimální fibrózou, prakticky bez zánětu. Imunohistochemicky byla doložena pozitivita anti-PLA₂R, která, jak uvedeno výše, byla sérologicky negativní. Stav byl diagnosticky uzavřen jako membranózní glomerulonefritida v. s. primární etiologie. Byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie podle Ponticelliho protokolu pulsy methylprednisolonu v celkové dávce 2 g, poté byl podáván prednison 40 mg denně



OBR. 1 Komentář: 6/2019 – hospitalizace pro anasarku, podán předčasně rituximab. 8/2019 – pro významné zlepšení hodnot PCR, S-albuminu i S-kreatininu vysazen nadroparin. 10/2019 podána 4. dávka rituximabu, bez reakce na léčbu, později v tomto měsíci manifestace trombózy renální žíly a následné nasazení antikoagulační terapie apixabanem. 11/2019 znatelný efekt terapie – pokles PCR, nárůst S-albuminu, pokles S-kreatininu. Upozorňujeme na nezvyklé jednotky použité pro potřeby přehlednosti grafu, odpovídající jednotlivé hodnoty kreatininu dle číslování: 1) 1,52 mg/dl = 135 μ mol/l, 2) 1,23 mg/dl = 109 μ mol/l, 3) 1,21 mg/dl = 107 μ mol/l, 4) 1,09 mg/dl = 97 μ mol/l, 5) 1,82 mg/dl = 161 μ mol/l, 6) 1,09 mg/dl = 97 μ mol/l.

PCR – poměr protein/kreatinin; RTX – rituximab; S-albumin – albumin v séru; S-Cr – kreatinin v séru.

a chlorambucil 8 mg denně (1. cyklus 14 dní, poté 14 dní pauza, poté další cyklus). Pacient byl s takto zavedenou terapií a standardní konzervativní terapií nefrotického syndromu včetně profylaktické antikoagulace nadroparinem 0,4 ml jednou denně propuštěn domů.

Při následující nefrologické kontrole desátý den prvního cyklu byla zjištěna progresie otoků až charakteru anasarky, proto byla indikována krátká rehospitalizace s cílem titrace diuretické terapie. Po 14 dnech byl zahájen druhý cyklus, opět bez kýženého efektu. Týden po ukončení druhého cyklu byl pacient opětovně rehospitalizován pro anasarku, zhoršení klinického stavu a laboratorní progresi renální dysfunkce s nutností substituce albuminu a humánních imunoglobulinů. Pro takto těžký nefrotický syndrom bylo rozhodnuto o ukončení dosavadní imunosupresivní terapie a byla zahájena terapie rituximabem, bylo podáno 2 × 1 000 mg rituximabu i.v. v odstupu 14 dní. Při této terapii byl pacientův stav

přechodně stabilizován, byl zaznamenán mírný pokles proteinurie.

V odstupu dalších dvou měsíců došlo k opětovnému vzestupu proteinurie, k poklesu koncentrace albuminu v séru a k progresi renální dysfunkce. Při diferenciální diagnostice tohoto stavu bylo vysloveno podezření na trombózu renální žíly, podezření však bylo CT angiografií (zobrazení cév pomocí výpočetní tomografie) břicha vyloučeno. Při tomto vyšetření byl náhodně zachycen infiltrát při bázi pravé plic, klinicky asymptomatický, stav byl zhodnocen jako pravostranná pneumonie, etiologické agens nebylo zachyceno. Za této hospitalizace byla přítomna nejnižší koncentrace albuminu v séru 13,4 g/l, hodnota PCR vystoupala na 2 713 mg/mmol, současně koncentrace kreatininu v séru dosáhla nejvyšší hodnoty 156 μ mol/l. Proto bylo rozhodnuto o podávání pulsů methylprednisolonu v režimu obden (celkem 1,5 g i.v.), poté bylo pokračováno perorální kortikoterapií.

Týden po propuštění byl pacient opětovně rehospitalizován pro progresi nefrotického syndromu (PCR 4 340 mg/mmol, celková bílkovina 26,4 g/l), bylo rozhodnuto o podání rituximabu v časnějším termínu, dále opakovaně substituovány humánní imunoglobuliny. Při dalších ambulantních kontrolách již byl efekt rituximabu znatelný (pokles PCR, obnovení renální funkce), kortikoterapie vysazena, bylo přerušeno i profylaktické podávání nadroparinu.

Za čtyři měsíce od hospitalizace byl u pacienta zaznamenán nárůst počtu CD19+ lymfocytů (z 0,0 % na 2,1 %), a proto byla podána další dávka rituximabu (počátek 10/2019 – viz **obr. 1**). V odstupu tří týdnů od této hospitalizace se pacient dostavil na centrální interní příjem naší nemocnice pro bolesti v pravém podžebří. Sonograficky byl zjištěn prosak pravé ledviny a okolních tkání, tekutina v peritoneální dutině. Laboratorně byla patrná elevace hodnot D-dimerů a leukocytóza. Byla doplněna

CT angiografie břicha s nálezem trombózy pravé renální žíly s propagací do dolní duté žíly, dále byla scintigraficky verifikována pravostranná plicní embolie, klinicky asymptomatická. V době této hospitalizace byla proteinurie opět vysoká a byla zjištěna významně zhoršená renální funkce, reakce na podaný rituximab byla velmi nízká. Byla zahájena antikoagulační terapie apixabanem v plné dávce, dále opětovně zahájena léčba prednisonem 20 mg s postupnou redukcí dávky a přerušením v průběhu šesti měsíců. Již za jeden měsíc došlo ke zlepšení renální funkce, albuminémie i proteinurie (viz **obr. 1**). V době přípravy této kazuistiky je pacientovi podávána trvalá antikoagulační terapie, proteinurie v dalším poklesu se nachází již mimo nefrotické pásmo, renální funkce při horní hranici normy, koncentrace albuminu v séru na dolní hranici normy, pacient je ve výborném klinickém stavu, od tromboembolické příhody byl rehospitalizován pouze k podávání udržovacích dávek rituximabu.

KOMENTÁŘ

Z kazuistiky je zřejmé, že primární MN je asociovaná s vyšším rizikem tromboembolických komplikací. Podle čínské studie byla incidence hluboké žilní trombózy u primární MN 36 %, trombóza renální žíly 33 %, plicní embolie 17 %.¹ Dále výskyt kardiovaskulárních komplikací je u pacientů s primární MN na začátku onemocnění srovnatelný s incidencí u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin.² Prediktory kardiovaskulárních příhod se zdají být přítomnost masivní proteinurie, nízká odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) a kouření cigaret.^{3–5} Snaha o snížení výskytu TEN by tedy měla být jedním z terapeutických cílů léčby primární MN.

Patogeneze trombofilních stavů u nefrotického syndromu je multifaktoriální. Na prvním místě lze jmenovat narušení rovnováhy mezi fibrinogenézou a fibrinolýzou. Ztrátami proteinů močí dochází ke snížení hodnoty antitrombinu, proteinu C a proteinu S.^{6,7} Riziko vzniku venózních tromboembolických komplikací je úměrné proteinurii a hypoalbuminemií. Riziko vzniku arteriálních trombóz je přisuzováno vyšší aktivaci a agregaci trombocytů.⁸ Mezi dalšími příčinami se uvádí hyperviskozita, intravaskulární dehydratace, hyperlipidemie, predispozice k trombogenezi (vrozené či získané) a terapie kortikoidy, která je u nefrotického syndromu častá.⁹ Podle dostupné literatury stoupá riziko venózních TEN s klesající albuminemií 2,13krát na každých 10 g/l albuminu v séru.¹⁰ Otázka profylaktické antitrombotické terapie není jednoznačně dořešena. U pacientů se závažnou hypoalbuminemií (< 25 g/l) je podle některých názorů přínosné podávání kyseliny acetylsalicylové, která snižuje výskyt arteriálních i venózních trombotických komplikací a zároveň je spojena s nízkým rizikem krvácení.¹¹ Profylakticky se plná antikoagulační terapie nedoporučuje zejména pro riziko krvácení.¹¹

Na naší klinice je zvykem pacientům s nefrotickým syndromem podávat profylaktickou dávku nízkomolekulárních heparinů (LMWH). U našeho pacienta byla tato terapie podávána po celou dobu až do výrazného zlepšení po třetí dávce rituxima-

bu, kdy byla léčba nadroparinem přerušena, albuminémie byla v této době představována hodnotou 28,1 g/l a PCR ve značném poklesu. Necelé dva měsíce po vysazení nadroparinu došlo ke klinické manifestaci trombózy pravé renální žíly akutně vzniklými bolestmi v pravém podžebří (viz **obr. 1**). Při dvou ambulantních kontrolách mezi těmito událostmi byl znatelný postupný nárůst proteinurie (viz **obr. 1**), avšak i vzestup počtu CD19+ buněk jako známka snižování účinnosti rituximabu. Je otázkou, zda se na progresi nefrotického syndromu podílel samotný snižující se efekt terapie, nebo již incipientní trombóza renální žíly. Renální funkce byla v době manifestace trombózy signifikantně zhoršena (viz **obr. 1**).

V literatuře se popisuje signifikantní proteinurie jako raritní komplikace akutní trombózy renální žíly u pacientů bez nefrotického syndromu.¹⁴ Suspekce na akutní trombózu renální žíly by se měla zvážit u pacientů s nefrotickým syndromem a s jedním či více z těchto příznaků: nově vzniklá bolest v boku či generalizovaná bolest břicha, výskyt makroskopické hematurie, rozvoj či zhoršení renální dysfunkce, jež nejsou vysvětlitelné jinak. U chronické trombózy nemusejí být klinické příznaky vůbec vyjádřeny. V případě nefrotického syndromu a chronické trombózy renální žíly se popisuje možná progresse proteinurie a renální dysfunkce, toto však nebylo nikdy jasně dokumentováno, v jednom případě bylo toto vyloučeno bilaterální ureterální katetrizací, kdy mezi postiženou a nepostiženou stranou nebyl zaznamenán rozdíl v proteinurii a clearance kreatininu.¹² Rutinní screening trombózy renální žíly není dle literatury doporučován, protože dopplerovská ultrasonografie nemá dostatečnou specifitu a senzitivitu a ostatní metody zatěžují pacienta radiačním zářením a aplikací kontrastních látek či invazivním výkonem.¹³ V našem případě došlo po zahájení antikoagulační terapie během jednoho měsíce ke znatelnému poklesu proteinurie, renální funkce se obnovila téměř ad integrum. Další významný vzestup proteinurie již nenastal, při

posledních ambulantních kontrolách naopak dochází k dalšímu výraznému poklesu.

Závěrem můžeme konstatovat, že cílem této kazuistiky bylo názorně prezentovat komplikovaný případ pacienta s pri-

mární membranózní nefropatií, složitost terapie této choroby a konečně i nutnost zvažovat možný vliv tromboembolických komplikací na samotný průběh choroby a její reakci na terapii.

LITERATURA

1. Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome – a prospective study. *Thromb Res* 2012;130:501–505.
2. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016;89:1111–1118.
3. Mahmoodi BK, Ten KM, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224–230.
4. Roy C, Deschaintre Y, Sabbagh R, et al. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2017;2:988–994.
5. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A cohort study of incidences and risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Chin Med Sci J* 2018;33:91–99.
6. Thomson C, Forbes CD, Prentice CR, Kennedy AC. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome. *Q J Med* 1974;43:399–407.
7. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984;144:1802–1803.
8. Eneman B, Levchenko E, van den Heuvel B, et al. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1267–1279.
9. Fahl IH, McClelland P, Hay CR, Bell GM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J* 1994;70:905–909.
10. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43–51.
11. Zou H, Li Y, Xu G. Management of anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol* 2019;20:442.
12. Kauffmann RH, de Graeff J, de la Rivière GB, van Es LA. Unilateral renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. Report of a case with protein selectivity and antithrombin III clearance studies. *Am J Med* 1976;60:1048–1054.
13. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287–296.
14. Liach F, Papper S, Masry SG. The clinical spectrum of renal venous thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980;69:819–827.

Chronická hyperkalemie – diagnóza a léčba

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

KLÍČOVÁ SLOVA: cyklosilikát sodno-zirkoničitý – hyperkalemie – patiomer – polystyrensulfonyl

Úvod

Iontové poruchy obecně patří k obtížným medicínským tématům. Setkávají se s nimi všichni od praktických lékařů až po pracovníky vysoce specializovaných jednotek intenzivní péče. Na rozdíl od například poruch metabolismu glukózy nemají ionty „svůj“ obor. To vede někdy k tomu, že dlouhodobé obtížně řešitelné stavy, často i evidentně iatrogenní, končí přeposíláním pacientů od jednoho specialisty ke druhému, aniž byla stanovena příčina a naplánován kompletní vyšetřovací a léčebný postup. Nefrologie je obvykle na této cestě obligatorní zastávkou.

Poruchy koncentrace draslíku zvyšují morbiditu, mortalitu a náklady na zdravotní péči.^{1,2} Jako nejpriznivější se ukazují hodnoty kalemie 4–4,5 mmol/l,³ změny směrem dolů i nahoru prognózu zhoršují, a křivka má tak tvar J. Nepanuje však úplná shoda v tom, zda kalemie je kauzálním faktorem, nebo markerem.⁴

Chronické hyperkalemii je v poslední době věnována velká pozornost v souvislosti s vývojem nových léků, které absorbují draslík ve střevě a snižují obsah kalia v organismu. V poslední době se proto objevilo několik dobrých přehledových článků,^{5,6} které se tématu věnují podrobně. Přesto není k dispozici ani jednotná definice chronické

hyperkalemie a není shoda ani na klasifikaci (tab. 1). V doporučeních Evropské kardiologické společnosti⁷ nalezneme definici, že chronická nebo rekurentní hyperkalemie je hyperkalemie opakovaně naměřená po dobu jednoho roku. Správně léčený a spolupracující pacient by ovšem neměl tuto definici už z principu splňovat, protože by mělo dojít k (vy)řešení podstatně dříve.

V následujícím textu se z nedostatku místa budu zabývat jenom pacienty nedialyzovanými. Necitované informace vycházejí z výše zmíněných přehledových článků.

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Podle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁶ je vhodné stanovovat koncentraci kalia v plazmě nebo v séru laboratorně. V séru mohou být hodnoty poněkud vyšší (o 0,1–0,7 mmol/l). Přístroje analyzující plnou krev u lůžka se všeobecně nedoporučují pro nedostatečnou přesnost. Podle nedávno publikované studie koncentrace kalia spíše podhodnocují,⁸ ale systematicky. Mohou tedy vyhovovat pro sledování změn u konkrétního pacienta, zejména u akutních stavů.

Diferenciální diagnóza musí vždy vzít v úvahu možnost pseudohyperkalemie. Její příčinou je nejčastěji nedodr-

TAB. 1 Rozdělení hyperkalemie podle European Society of Cardiology a KDIGO

European Society of Cardiology ⁷		KDIGO ⁶	
		Změny na EKG	
		+	–
	Těžká > 6 mmol/l	≥ 6,5	Těžká
Hyperkalemie > 5 mmol/l	Střední 5,5–6 mmol/l	6,0–6,4	Střední
	Lehká > 5–< 5,5 mmol/l	5,0*–5,9	Lehká

* 5,0 nebo horní hranice normálního rozmezí. KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

TAB. 2 Diferenciální diagnóza chronické hyperkalemie (nezahrnuje léky)

1. Zvýšený příjem draslíku
<ul style="list-style-type: none"> Suplementy draslíku Náhražky soli (místo sodíku draslík) Koncentrované ovocné šťávy, doplňky stravy, sušené ovoce
2. Snížená exkrece
<ul style="list-style-type: none"> Snížená glomerulární filtrace (renální selhání) Tubulární poruchy Hypoaldosteronismus
3. Přesun z intracelulární tekutiny
<ul style="list-style-type: none"> Metabolická acidóza Nedostatek inzulínu Rozpad buněk – rhabdomyolýza, hemolýza, syndrom rozpadu nádoru, resorpce hematomů Periodická hyperkalemická paralýza

žení času preanalytické fáze, který by neměl přesáhnout 30 minut. Krev by neměla být odebírána z dlouho zatažené končetiny (více než jednu minutu) a nesmí být hemolytická. Rozpad krevních elementů, zejména blastů u leukemií nebo trombocytů u trombocytemií, může také způsobit hyperkalemii „*in vitro*“, ale obvykle to není diagnostický problém.

Diferenciální diagnóza skutečné hyperkalemie je osvětlena v **tabulce 2**. V praxi se nejčastěji setkáme s hyperkalemií vyvolanou léky nebo u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a renální insuficiencí, ať již jsou dialyzováni, nebo ne. Častější je hyperkalemie u diabetiků. Zvýšený příjem hraje roli prakticky pouze v kombinaci s nějakým dalším mechanismem, za normálních okolností jsou ledviny schopny vyloučit mnohonásobně více draslíku, než je příjem v běžné stravě.

Často jsou příčinou hyperkalemie léky, které jsou vyčleněny do **tabulky 3**, sestavené podle konsenzu KDIGO.⁶ Mechanismy uvedené v podobné tabulce u kardiologických doporučení jsou v mnohém zavádějící. Většinou jsou však pacienti léčení podobnou medikací normokalemičtí. Pozornost je ovšem třeba věnovat každé změně, ať už je to vysazení některého z dosavadních léků, nebo přidání nového, interkurentní onemocnění či změna diety.

Léčba

Pro léčbu chronické hyperkalemie neexistuje mnoho doporučení založených na důkazech. Jestliže se dá prokázat nějaká léčitelná příčina, pak je její řešení samozřejmě na prvním místě. Jinak se obvykle doporučují následující opatření:

- 1. Omezení příjmu draslíku v dietě.** U akutní hyperkalemie je nezbytně nutné. Chronicky se toto omezení obtížně dodržuje, protože to obvykle znamená snížit množství čerstvého ovoce a zeleniny, což je v rozporu

s doporučeními zdravé výživy i s preferencemi většiny pacientů. Rostlinná strava navíc přispívá k alkalizaci vnitřního prostředí a riziko hyperkalemie tím snižuje. Významným zdrojem draslíku jsou i maso a masné výrobky, zejména ošetřené různými aditivy a konzervanty. Na rozdíl od soli není obsah draslíku na obalech uváděn a může se významně lišit od tabulkových hodnot.

V reálném světě toto opatření naráží i na další překážky. Zjištění přesného množství draslíku v dietě je obtížné, a příjem je navíc intraindividuálně variabilní. Analýza jídelníčku poskytuje jen hrubý odhad. Měření odpadů kaliumu do moči je zatíženo velkou chybou. Kromě toho většina studií prokázala příznivé účinky zvýšeného množství draslíku v dietě na morbiditu a mortalitu, a to i u pacientů s CKD. Seznam studií je uveden v dokumentu KDIGO.⁶

- 2. Korekce acidózy.** Acidóza zvyšuje přesun draslíku z buněk do extracelulární tekutiny. Nedostatek bikarbonátu kromě toho snižuje dostupnost kaliových kanálů v distálním tubulu a tím snižuje vylučování kaliumu. Korekce acidózy často výrazně zlepšuje kalemii. Vyšší dávky bikarbonátu však mohou být při perorálním příjmu na obtíž zejména u pacientů, kteří již užívají větší množství léků. Při podávání tekutin parenterálně se někdy hledí pouze na obsah draslíku a nezvažují se další účinky. Bylo popsáno vyšší riziko vzniku hyperka-

TAB. 3 Léky způsobující hyperkalemii (podle ⁶)

1. Porucha aldosteronové regulace
<ul style="list-style-type: none"> Snížená produkce reninu Betablokátory, nesteroidní antirevmatika Zhoršení regulace renin/aldosteron Aliskiren, inhibitory ACE, sartany Snížená syntéza aldosteronu Heparin, ketokonazol Blokáda MR Spironolakton, eplerenon
2. Snížení reabsorpce sodíku v distálním tubulu
<ul style="list-style-type: none"> Blokáda ENaC Amilorid, trimetoprim, pentamidin, lithium Aktivace NCC Kalcineurinové inhibitory
3. Translokace z buněk
<ul style="list-style-type: none"> Změny transportérů α-agonisté, betablokátory, digoxin, sukcinylocholin, isofluran, minoxidil, somatostatin Tah rozpouštědla při osmotických změnách Mannitol
4. Exogenní přísun draslíku
<ul style="list-style-type: none"> Vysoký obsah draslíku Intravenózní penicilin

ACE – angiotenzin konvertující enzym; ENaC – epiteliální sodíkový kanál; MR – mineralokortikoidní receptory; NCC – sodíko-chloridový kotransportér.

lemie po podání fyziologického roztoku než po aplikaci Plasmalyte (který obsahuje kalium), pravděpodobně z důvodu acidifikace vnitřního prostředí fyziologickým roztokem.

3. **Úprava medikace zvyšující kalemii.** Sem patří především kalium šetrící diuretika, suplementy draslíku a inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Zde se otevírá i určitý prostor pro prevenci vzniku hyperkalemie. Někdy mají pacienti nastavenou substituci draslíku např. po průjemovém onemocnění s minerálovým rozvratem. Po zvládnutí akutního stavu je však třeba podávání kalia včas ukončit.

Jak u inhibitorů RAAS, tak u antagonistů aldosteronu je prokázán velmi příznivý vliv na morbiditu a mortalitu, zejména u pacientů se srdečním selháním, CKD a diabetem. Obavy z hyperkalemie vedou často k tomu, že pacienti dostávají buď příliš nízkou dávku, nebo vůbec tyto léky nemají, čímž jsou ochuzeni o jejich příznivé účinky. Zejména u lehčí asymptomatické hyperkalemie je vhodnější přidat některý z postupů zvyšujících vylučování kalia. Podrobnější postupy uvádějí v článku Rosano a spol.⁷

4. **Zvýšení vylučování draslíku.** První a relativně nejsnazší možností je zvýšit vylučování ledvinami. Zvýšení průtoku distálním nefronem je zásadní a pacienti s hojnou diurézou obvykle hyperkalemií netrpí. Tohoto cíle by se dalo dosáhnout i prostým vyšším příjmem tekutin. Pro pacienty se srdečním selháním a většinu pacientů s CKD je to však neschůdné. Pokud jde o použití diuretik, při glomerulární filtraci převyšující 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s) by se primárně měla v chronických indikacích používat thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika. Často podávaný furosemid má účinek trvající zhruba šest hodin. I když se podá ve dvou denních dávkách, nepokryje celý 24hodinový interval. Na noc se z pochopitelných důvodů u ambulantních pacientů podávat nemá. Proto je vhodný u akutních stavů nebo tam, kde je nutné rychle snížit nebezpečné hodnoty. Naproti tomu aktivní metabolity spironolaktonu mají dlouhý poločas a jejich účinek přetrvává déle než 24 hodin. Pokud se tedy akutně podaří snížit koncentraci kalia furosemidem u pacienta, který užíval vyšší dávky spironolaktonu, je kontrola nutná ještě několik dnů.

Relativně méně užívanou možností je zvýšení vylučování trávicím traktem. Na našem trhu je zatím k dispozici jen kalcium polystyrensulfonát (calcium resonium, Resical). Resical je hrazen z pojištění u pacientů se selháním ledvin a s akutní hyperkalemií. Kromě vazby draslíku však u těchto přípravků dochází i k vazbě léků. Odstup od podání jiných perorálních léčiv by měl být

tři hodiny, při gastroparéze až šest hodin. Obavy vzbuzuje rovněž toxická nekróza střeva, která byla popsána jako sice vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek. Riziko hrozí zejména v kombinaci se sorbitolem, ale vyskytuje se i při samostatném podávání.

V poslední době byly vyvinuty nové přípravky, které jsou bezpečnější. Jde o patiromer (obchodní název Veltassa) a cyklosilikát sodno-zirkoničitý (Lokelma). Veltassa je již v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv a je vázána na předpis, ale nemá stanovenou úhradu, Lokelma v databázi není. Patiromer musí být podáván s tříhodinovým odstupem od ostatních léků, podobně jako polystyrensulfonáty. Častým nežádoucím účinkem je hypomagnezemie a hypokalcemie. Cyklosilikát by se měl podávat s dvouhodinovým odstupem od podání léků, jako jsou například proteázové nebo tyrozinkinázové inhibitory a další, jejichž absorpce závisí na pH žaludku. Ne u všech léků se však tato informace v dostupné dokumentaci uvádí. Častějším nežádoucím účinkem tohoto přípravku jsou otoky a zácpa. Bylo také popsáno rušivé působení na vyšetření kostní denzity, které by mohlo ovlivnit výsledek.⁹

Jsou i další možnosti, které však zůstávají spíše v rovině teorií nebo spekulací. Inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2, glifloziny) způsobují osmotickou diurézu, a mohly by tedy přispívat ke zvýšenému vylučování draslíku. Po jejich užívání byla však popsána jak hypokalemie, tak hyperkalemie a účinek u konkrétního pacienta nelze předem odhadnout. Trend je ale spíše k hypokalemii,¹⁰ u některých pacientů by tedy mohly být účinné. Vylučování kalia střevem je zvýšeno po užití laxancií i v dávce, která nevyvolává průjem. Přesto může zvýšení počtu stolic pacienta obtěžovat. Dále je známo, že vylučování draslíku podléhá cirkadiánnímu rytmu, maximum je kolem poledne, minimum kolem půlnoci. Nejsou však žádné informace o tom, zda snídaně s draslíkem je méně riziková než večeře s draslíkem.

Závěr

Léčba chronické hyperkalemie je obtížná a vyžaduje obvykle ovlivnění více mechanismů najednou. Dále jsou nutné časté kontroly pacientova stavu, protože jakékoliv akutní onemocnění, změna stravování nebo zásahy do medikace mohou obtížně získanou rovnováhu znovu vychýlit nežádoucím směrem. Na druhé straně je vždy nutno zvažovat relativně malé riziko vyplývající z mírné hyperkalemie oproti riziku z přerušení terapie léky, které mohou výrazně zlepšovat prognózu pacienta, jako jsou inhibitory RAAS nebo antagonisté mineralokortikoidních receptorů.

LITERATURA

1. Jiménez-Marrero S, Cainzos-Achirica M, Monterde D, et al. Impact on clinical outcomes and health costs of deranged potassium levels in patients with chronic cardiovascular, metabolic, and renal conditions [published online ahead of print, 2020 Jul 18]. *Rev Esp Cardiol* 2020;S1885-S5857(20)30273-5.
2. Betts KA, Woolley JM, Mu F, et al. Postdischarge Health Care Costs and Readmission in Patients With Hyperkalemia-Related Hospitalizations. *Kidney Int Rep* 2020;5:1280-1290.
3. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1535-1542.
4. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum Potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020 Aug 18. doi: 10.1002/ehf.1987. Online ahead of print.
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
6. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020;97:42-61.
7. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-188.
8. Chothia MY, Kassum P, Zemlin A. A method comparison study of a point-of-care blood gas analyser with a laboratory auto-analyser for the determination of potassium concentrations during hyperkalaemia in patients with kidney disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2020;30:030702.
9. McCarney B, Binkley N, Krueger D. A Newly Recognized DXA Confounder: The Potassium-Binding Medication Sodium Zirconium Cyclosilicate [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Clin Densitom* 2020;S1094-6950(20)30089-5.
10. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther* 2016;7:125-137.

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