

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XVIII | prosinec 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

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Očkování u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a po transplantaci. Doporučený postup České nefrologické společnosti

Prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.; prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.; doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.; MUDr. Tomáš Jirka; prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.; doc. MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.; MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.; MUDr. Petr Smejkal; prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

- 8** Urea – starý biomarker v novém světle aneb Jaký může být přínos urey v době kardioresenální?

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

NÁZOR HOSTA

- 10** Syndrom nádorového rozpadu

Prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

- 14** Steroid-rezistentní nefrotický syndrom u dětí a jeho léčba

MUDr. Šárka Štolbová; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 18** Efekt belimumabu v léčbě lupusové nefritidy potvrzen: výsledky studie BLISS-LN

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

- 21** Dapagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience nejen u diabetiků, ale i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin

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

- 24** Kardiovaskulární a renální výsledky podávání ertugliflozinu pacientům s diabetem

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

- 27** Vitamin D – nová možnost léčby onemocnění COVID-19?

MUDr. Petr Táborský

- 32** Jsou pacienti po transplantaci ledviny ohroženi vyšším rizikem onemocnění COVID-19?

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

- 35** Avacopan jako přídatná terapie ANCA asociované vaskulitidy

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

KAZUISTIKY

- 38** Hluboká žilní trombóza jako primární manifestace COVID-19 u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Mária Magicová; MUDr. Marek Novotný; MUDr. Janka Slatinská, FEBTM; prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

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.

Očkování u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a po transplantaci.

Doporučený postup České nefrologické společnosti

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.¹, prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.², prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.², doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.¹, MUDr. Tomáš Jirka³, prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.⁴, doc. MUDr. Roman Šafránek, Ph.D.⁴, MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.⁵, MUDr. Petr Smejkal¹, prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.⁶

¹ Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

² Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Fresenius Medical Care – DS, Praha

⁴ Hemodialyzační středisko, FN Hradec Králové

⁵ Klinika infekčních nemocí, LF UK v Hradci Králové

⁶ Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno s řadou metabolických změn, které ovlivňují všechny systémy včetně imunitního. Nemocní s CKD mají porušenou obranyschopnost proti patogenům v důsledku multifaktoriálně navozené dysfunkce přirozené a adaptivní imunity, chronického zánětu, poškození endotelu a uremie. Infekce patří mezi nejčastější příčiny morbidit a mortality nemocných s CKD včetně nemocných léčených dialyzačními metodami a po transplantaci ledviny. Riziko morbidit a mortality na infekční komplikace stoupá s poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR), vyšším věkem, diabetem a častějšími hospitalizacemi. U nemocných po transplantaci ledviny a u nemocných s některými glomerulonefritidami je toto riziko zvýšeno podávanou imunosupresí. Nejvyšší riziko infekčních komplikací je pak u dialyzovaných nemocných, kteří jsou většinou starší a polymorbidní. Konkrétně u nemocných s CKD jde především o vyšší riziko pneumonií, chřipky, invazivních pneumokokových infekcí, sepse, urogenitálních infekcí a oportunních infekcí.

Imunizace je důležitou součástí prevence infekčních komplikací u nemocných s CKD. Oproti běžné populaci mají nemocní v pokročilém stupni CKD anebo s imunosupresivní terapií nižší pravděpodobnost sérokonverze, nižší titry protilátek a méně setrvalou imunitní odpověď po imunizaci. Včasná vakcinace ještě před zahájením léčby náhradou funkce ledvin proto může být výhodná. Bohužel je očkování stále málo využívanou modalitou prevence vzniku závažných infekcí v české populaci, a to včetně ne-

mocných s CKD. Role nefrologů v edukaci jejich pacientů o výhodách očkování je zcela zásadní.

Zákon 48/1997 hovoří o úhradě očkování, kdy z veřejného pojištění jsou hrazenými službami očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látky proti invazivním meningokokovým infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) a proti chřipce, a to u pojištěnců s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny, pojištěnců po autologní nebo alogenní transplantaci kmenových buněk, se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti, nebo u pojištěnců po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci. I když není definice těch, kteří z nemocných s onemocněním ledvin mají vakcinaci hrazenou, zcela jasná, je možno soudit, že toto platí především pro nemocné s CKD starší 60 let, u všech léčených dialyzačními metodami anebo po transplantaci ledviny, tedy u všech, u kterých lze předpokládat významný sekundární imunitní deficit.

Pracovní skupina nefrologů, infekcionistů a epidemiologů připravila tento doporučený postup, který za svůj přijal výbor České nefrologické společnosti.

Očkování nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD G1–G5)

■ Všichni nemocní s CKD mají být každoročně očkováni proti chřipce. V případě podávané imunosuprese pak neživou vakcínou.

- Všichni nemocní s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a všichni ve vysokém riziku pneumokokové infekce by měli být initiačně očkováni polyvalentní konjugovanou pneumokokovou vakcínou a přeočkováni nekonjugovanou vakcínou.
- Nemocní ve vysokém riziku progresu CKD s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mají podstoupit vakcinaci proti hepatitidě B adjuvovanou vakcínou.
- Doporučujeme zvážit očkování proti herpes zoster u nemocných starších 50 let.

Doporučení pro nemocné s $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jsou stejná jako pro vakcinaci u běžné populace s tím, že na nemocné s nefrotickým syndromem nebo na nemocné léčené imunosupresivní terapií je třeba nahlížet jako na zvláště rizikovou populaci, na kterou se vztahují stejná doporučení jako u dialyzovaných pacientů anebo pacientů po transplantaci s určitými výjimkami popsány níže.

Aktuální mezinárodní doporučené postupy KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 uvádějí, že všichni dospělí pacienti s CKD, pokud nemají kontraindikace, by měli být každoročně očkováni proti chřipce, v případě současné imunosupresivní léčby neživou vakcínou.

Všichni dospělí pacienti s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (kategorie GFR G4–G5) a všichni ve vysokém riziku pneumokokové infekce (nefrotický syndrom, diabetes, imunosupresivní léčba) by měli být očkováni polyvalentní pneumokokovou vakcínou (pokud není kontraindikována). Očkování by mělo proběhnout nejdříve konjugovanou vakcínou (PCV13), následováno přeočkováním z důvodů rozšíření sérotypového pokrytí nekonjugovanou vakcínou PPSV23 nejdříve za osm týdnů a k přeočkování druhou dávkou PPSV23 by mělo dojít po pěti letech. V případě dostupnosti vakcíny PCV20 nebude nutné toto přeočkování absolvovat. Pacienty starší 65 let se doporučuje přeočkovat vakcínou PPSV23, pokud byla předchozí vakcína aplikována před 65. rokem života pacienta, z důvodů horší imunitní odpovědi na vakcinaci mezi staršími nemocnými.

Očkování proti HBV adjuvovanou vakcínou (Fendrix®) je doporučováno všem dospělým pacientům, kteří se nacházejí ve vysokém riziku progresu CKD a mají glomerulární filtraci ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (kategorie GFR G4–G5), a těm, u kterých není potvrzena dostatečná hodnota protilátek. Očkuje se vakcínou ve čtyřech dávkách. Následují kontroly titru protilátek, kdy minimální hodnota je stanovena na 10 mIU/ml. Pokud pacient po aplikaci základního schématu této hodnoty nedosáhne, je nutné celé očkovací schéma aplikovat znovu. V případě, že je koncentrace protilátek mezi 10–100 mIU/ml, aplikuje se jedna booster dávka. Pokud pacient nevytvoří protilátky ani po druhém očkovacím schématu, je označen za non-respondéra a další očkování se již neprovádí.

Očkování u nemocných s CKD léčených imunosupresí

- Očkování proti chřipce a pneumokokům by mělo být zváženo u většiny pacientů.

- Očkování proti tetanu se řídí podle běžných doporučení.
- Očkování proti hepatitidě A a B doporučujeme u pacientů ve zvýšeném riziku.
- U pacientů s vysokým rizikem doporučujeme zvážit očkování proti herpes zoster.

Nejčastějšími infekcemi nemocných s CKD léčených imunosupresí jsou běžné respirační infekce, ale v určitém procentu případů se objevují i oportunní infekce, proto se u rizikových pacientů používá antitymotická či antivirová profylaxe. V jedné studii byla pozorována i časná reaktivace viru hepatitidy B (HBV) po terapii rituximabem a cyklofosfamidem. Naopak o reaktivaci autoimunitního onemocnění po vakcinaci hovoří spíše jenom kazuistiky, hodnověrné studie nebyly provedeny.

Pacienti v České republice, kteří jsou sledováni pro revmatoidní artritidu, mají několikanásobně nižší proočkovanost proti chřipce, pneumokokům a meningokokům oproti pacientům v Německu. Studie ukázaly, že u pacientů s adenoasociovanými viry (AAV) nebyl rozdíl v odpovědi na vakcínu proti chřipce ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) byla pozorována nižší tvorba protilátek proti vakcinačním antigenům než u zdravých jedinců, ale očkování nevedlo k aktivaci onemocnění. Očkování pacienti s AAV neměli vyšší výskyt relapsu než neočkovaní pacienti. Další práce ukázaly, že nízká hodnota imunoglobulinu G (IgG), B lymfocytů a CD4+ lymfocytů je spojena s horší odpovědí na očkování (pacienti s AAV očkováni proti pneumokokům, Hib a meningokokům). Odpověď na očkování (plus věk a renální funkce) byla nezávislým prediktorem mortality. Při nižší odpovědi na očkování může docházet k reaktivaci cytomegaloviru (CMV). Na druhou stranu ale šestiměsíční léčba valacyklovirem zlepšila odpověď na vakcínu proti pneumokokům (PCV13).

Rituximab obecně snižuje humorální odpověď na vakcíny proti chřipce i pneumokokům (nejvíce studií u revmatoidní artritidy [RA], ale i u SLE a spondyloartritidy). Účinnost ovlivňuje načasování očkování. Očkování by mělo být zahájeno ještě před zahájením léčby rituximabem nebo minimálně šest měsíců po ukončení terapie, kdy lze očekávat odeznění deplece B lymfocytů.

Obecné principy pro vakcinaci dle European League Against Rheumatism (EULAR) 2019:

- Každoroční posouzení stavu očkování.
- Individuální očkovací plán, spolupráce s pacientem a praktickým lékařem.
- Očkování během remise onemocnění, v případě plánované léčby s rituximabem očkovat čtyři týdny předem.
- Neživé vakcíny lze podat i u pacientů s léčbou kortikosteroidy a chorobu modifikujícími léky (DMARD).
- Živé vakcíny zvážit jen s opatrností.

Infekce zůstávají významnou příčinou morbidit i mortalit u pacientů s onemocněním ledvin a s imunosupresivní

terapií. V současné době přibývá pacientů léčených rituximabem, u nich je třeba zvážit potřebu pasivní imunizace a zvolit individuální přístup, tedy aplikaci antibiotik, virostatické a antimykotické profylaxe nemocných ve vysokém riziku infekčních komplikací.

Očkování nemocných s atypickým hemolyticko-uremickým syndromem (aHUS) léčených inhibitory terminální cesty aktivace komplementu a po splenektomii

U nemocných s aHUS léčených inhibitory terminální cesty aktivace komplementu jsou povinná následující očkování:

- I Meningokok; kombinace meningokokové konjugované tetravalentní vakcíny proti séro skupině A, C, Y, W135 (MCV4) + meningokokové vakcíny proti séro skupině B (MenB) v odstupu 14 dní, přeočkování po pěti letech či dle aktuálního očkovacího kalendáře.
- I U dětí ve věku do 18 let navíc: *Haemophilus influenzae*, pneumokok.

Pacienti s hyposplenií a s asplenií mají být očkováni proti pneumokokům, meningokokům a proti *Haemophilus influenzae* typu b.

Očkování proti meningokokům se musí provést alespoň 14 dní před začátkem plánované léčby inhibitory terminální cesty aktivace komplementu. Pokud se očkování nestihne před podáním léčby, je nutné současně zahájit antibiotickou profylaxi a v té pokračovat do doby minimálně 14 dní od ukončení očkování. K zabezpečení co nejširšího séro skupinového pokrytí se doporučuje očkování s využitím jak konjugované tetravalentní vakcíny (MCV4) proti séro skupinám MenA, MenC, MenW, MenY (Nimenrix®, Menveo®), tak vakcín MenB (Trumenba®, Bexsero®). Aplikace obou typů vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst na těle. K udržení dlouhodobé imunity se předpokládá nutnost přeočkování u obou typů vakcín, u MCV4 v pětiletých intervalech, u MenB nebyl interval přeočkování dospělých pacientů zatím stanoven.

U dětí ve věku do 18 let je při léčbě inhibitory terminální cesty aktivace komplementu současně povinné očkování proti *Haemophilus influenzae* a proti pneumokokům. Zde očkování probíhá ve spolupráci s pediatrem ve standardním režimu.

V průběhu léčby inhibitory terminální cesty aktivace komplementu není jednoznačně kontraindikováno podávání dalších vakcín, a to včetně živých a atenuovaných vakcín. Zvýšené opatrnosti je ale třeba při vakcinaci na varicelu, jelikož byly popsány případy, kdy došlo k aktivaci aHUS po podání vakcíny. Osobám ohroženým rizikem této infekce, které nemají dostatečný titr protilátek, je možné podat specifický imunoglobulin (VariZIG™). Vhodné je u nich také doporučit očkování osob v přímé blízkosti nemocného léčeného inhibitory terminální cesty aktivace komplementu.

Výše uvedená doporučení jsou podobná doporučením pro nemocné s hyposplenií a asplenií, kteří jsou v podobném riziku jako nemocní léčení inhibitory terminální cesty aktivace komplementu. Nemocní s asplenií nebo hyposplenií mají dokonce od ledna 2018 vakcinaci proti pneumokokovým infekcím, meningokokovým infekcím, hemofilovým infekcím a chřipce hrazenou z prostředků zdravotního pojištění. Použití polysacharidových vakcín vyvolává nižší tvorbu protilátek u asplenických osob než u zdravých kontrol. Naopak proteinové nebo konjugované vakcíny si u asplenických jedinců zachovávají dobrou imunogenicitu.

Tato vakcinace by měla probíhat ve specializovaných centrech pro léčbu aHUS. V současnosti probíhá rozsáhlý klinický výzkum s novými přípravky blokujícími komplementovou kaskádu na různých úrovních, a je tedy nutné sledovat aktuální doporučení pro vakcinaci při zavedení této inovativní terapie do klinické praxe.

Očkování u nemocných léčených dialýzou

- I Všichni nemocní léčení dialýzou a osoby sdílející s nimi domácnost mají být každoročně očkováni proti chřipce neživou vakcínou.
- I Všichni nemocní léčení dialyzačními metodami a osoby sdílející s nimi domácnost by měli být očkováni proti pneumokokům ideálně před zahájením pravidelné dialyzační terapie. Je doporučeno očkování polyvalentní konjugovanou pneumokokovou vakcínou a přeočkování nekongugovanou vakcínou.
- I Všichni nemocní, u kterých se plánuje léčba dialyzačními metodami, by měli být předem očkováni proti hepatitidě B. U nemocných léčených dialyzačními metodami je vhodné ověřit úroveň imunizace vyšetřením anti-HBs protilátek. V případě, že hodnota protilátek je mezi 10–100 mIU/ml, aplikuje se jedna booster dávka.
- I Vzhledem k příznivé epidemiologické situaci není pasivní imunizace proti hepatitidě B hyperimunním gamaglobulinem doporučována v případech, kdy nemocní podstupují akutní dialýzu a nebyli očkováni proti hepatitidě B.
- I Doporučujeme zvážit očkování proti herpes zoster u nemocných starších 50 let.

Doporučení pro očkování nemocných léčených dialyzačními metodami se v principu neliší od doporučení pro očkování nemocných s CKD. Jde o velmi fragilní populaci s vyjádřeným imunitním defektem, a proto by všechny vakcinace měly být provedeny ještě před zahájením pravidelné dialyzační léčby, kdy je větší šance na vytvoření a udržení protilátkové odpovědi. Ze stejných důvodů by měly být upřednostňovány neživé vakcíny. V případě, kdy dialyzovaný pacient sdílí domácnost s malými dětmi, je vhodné, aby i ony podstoupily vakcinaci proti pneumokokům, protože jsou nejčastějším vektorem přenosu a pneumonie představuje významné mortalitní riziko pro dialyzované nemocné.

V některých zemích je již běžná vakcinace proti herpes zoster i u nemocných s CKD a závislých na dialýze. V principu jsou k dispozici živé i inaktivované vakcíny. Bylo prokázáno, že infekce virem varicella zoster (VZV) je spojena se zrychlením progresu CKD.

V současné době nepovažujeme za nutné podávat pasivní imunizaci (hyperimunní globulin proti HBV, HBIg) nemocným, kteří podstupují akutní dialýzu a nebyli očkováni proti hepatitidě B. Stále platný metodický pokyn ministerstva zdravotnictví z roku 2000 neodpovídá klinické realitě a praxi a pracovní skupina doporučuje jeho novelizaci.

Očkování u nemocných po transplantaci ledviny

- I Všichni nemocní po transplantaci mají každoročně podstoupit očkování neživou vakcínou proti chřipce. Jejich blízké kontakty a pečující zdravotničtí pracovníci mají být rovněž očkováni proti chřipce.
- I Všichni nemocní po transplantaci ledviny mají být očkováni proti pneumokoku vakcínou PCV13 a PPSV23. Opakovaná dávka nekonjugované pneumokokové vakcíny má být podána pacientům starším 65 let.
- I Je doporučeno zvážit očkování inaktivovanou adjuvantní vakcínou proti herpes zoster 6–12 měsíců po transplantaci.
- I Nemocní s asplenií nebo s hyposplenií mají kromě vakcinace proti pneumokokovým infekcím a chřipce podstoupit rovněž vakcinaci proti meningokokovým a hemofilovým infekcím.

Nemocní po transplantaci ledviny představují zvlášť ohroženou skupinu pacientů. Vzhledem ke snížené imunitní odpovědi na vakcinaci při podávané imunosupresi by mělo být očkování prováděno ještě před transplantací. Očkováni by měly být rovněž osoby žijící s pacientem ve společné domácnosti, jeho blízké kontakty a rovněž zdravotníci, kteří o tyto pacienty pečují. Toto doporučení se týká především pravidelného očkování proti sezonní chřipce. Očkování by nemělo být prováděno dříve než tři měsíce po transplantaci, očkování proti sezonní chřipce představuje výjimku. Většina inaktivovaných vakcín je pro pacienty po transplantaci bezpečná. Podávání živých vakcín není doporučeno a jejich testování v populaci pacientů po transplantaci probíhá pouze v klinických studiích. Před plánovanou transplantací by živé vakcíny měly být podány nejmeně s dvouměsíčním předstihem, což znamená, že nemocní na čekací listině na transplantaci od zemřelého dárce mají mít rovněž podávány výhradně neživé vakcíny. Očkování může být spojeno s nespecifickou alosenzitizací, tyto anti-HLA protilátky ale nejsou dárcovsky specifické a nejsou spojeny s rejekcí.

Recentně je doporučeno podávat starším 65 let vyšší dávky vakcíny proti chřipce. Vakcinace proti chřipce by měla probíhat déle než tři měsíce po transplantaci, pokud je ale lokální epidemiologická situace závažná, je možno podat vakcinaci dříve a za čtyři až šest týdnů podat druhou dávku. To samé platí pro příjemce starší 65 let a pro ty,

kterí jsou léčeni 2 g mykofenolát mofetilu za den. V praxi se toto doporučení zatím nerealizuje, ovšem pro pacienty v riziku dává velký smysl.

Doporučení pro vakcinaci proti pneumokoku jsou v principu stejná jako u nemocných s CKD a jsou popsána výše. Současná studie ukázala na 1,1–1,7násobné zvýšení hodnoty specifického IgG po aplikaci 13valentní konjugované vakcíny. Vakcína je bezpečná a nebyla referována tvorba anti-HLA protilátek ani žádné rejekce.

Recentní doporučení hovoří rovněž o očkování proti herpes zoster v populaci nemocných po transplantaci, protože se tito nemocní nacházejí ve vysokém riziku vzniku této komplikace. Studie již prokázaly bezpečnost inaktivovaných vakcín v populaci nemocných po transplantaci ledviny s imunitní odpovědí na vakcinaci u 80 % nemocných. Realizace tohoto doporučení v praxi závisí na dostupnosti inaktivované adjuvantní vakcíny na českém trhu.

HBV vakcinace by měla být aplikována ještě před transplantací (viz výše). Po transplantaci je doporučeno ověřit titr anti-HBs 6–12 měsíců po ukončení série vakcinací a přeočkovat jednou dávkou vakcíny, pokud je titr anti-HBs protilátek < 10 mIU/ml.

V případě plánované cesty do endemických oblastí s vysokým rizikem infekce je doporučeno očkování i u nemocných po transplantaci ledviny. Nejsou ovšem doporučeny živé oslabené vakcíny (žlutá zimnice, tyfus, cholera), a proto by měly být nemocným cesty do oblastí s výskytem těchto nemocí rozmlouvány. V případě cesty do takovéto oblasti lze do mezinárodního očkovacího průkazu vypsát důvod kontraindikace vakcinace.

Po transplantaci ledviny jsou kontraindikovány vakcíny proti varicella zoster, BCG vakcína, vakcína proti pravým neštovicím, intranazální vakcíny proti chřipce, živá protityfová vakcína Ty21a a další novější vakcíny, proti spalničkám (kromě situace, kdy je kvůli výskytu vakcinace nutná), proti příušnicím, proti zarděnkám, orální poliovakcína, živá vakcína proti japonské B encefalitidě, proti žluté zimnici.

Doporučujeme očkovat proti lidským papilomavirům (HPV) také nemocné s CKD i po transplantaci ledviny podle stejných pravidel platných v běžné populaci.

Je vhodné mít v kartě pacienta informace o poslední aplikaci tetanu, nyní je snaha o přeočkování kombinovanou vakcínou proti záškrtu, tetanu, pertusi – DTP – tím je zajištěno i přeočkování proti pertusi.

V případě rizika přímé expozice v bydlišti, zaměstnání, při cestování nebo v případě epidemiologického rizika je možno po transplantaci ledviny provádět očkování proti vzteklině, klíšťové meningoencefalitidě, japonské encefalitidě, meningokokům, tyfu za předpokladu aplikace neživé vakcíny.

Před zařazením na čekací listinu by měl mít každý nemocný dokončenu vakcinaci a revakcinaci. Pokud je to možné, je vhodné sledovat přítomnost specifických protilátek. Neživými vakcínami mají být očkováni rovněž blízké kontakty pacientů před transplantací.

TAB. 1 Vakcinace u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Vakcína	CKD	Dialýza	Transplantace	Kontakty
Cholera	Běžná doporučení	Běžná doporučení	KI	S opatrností
Hepatitida A	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Hepatitida B	Doporučeno	Doporučeno	Běžná doporučení	ANO
<i>Haemophilus influenzae</i> typu b	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
HPV	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Japonská encefalitida	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Chřipka				
<i>Inaktivovaná Rekombinantní</i>	Doporučeno	Doporučeno	Doporučeno	ANO
<i>Vysoké dávky</i>	Doporučeno > 65 let	Doporučeno > 65 let	Doporučeno > 65 let	ANO
<i>Živá oslabená</i>	S opatrností	S opatrností	KI	ANO
Meningokok	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Spalničky, příušnice, zarděnky	Běžná doporučení	Běžná doporučení	KI	ANO
Pneumokok	Doporučeno	Doporučeno	Doporučeno	ANO
Černý kašel, záškrt	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Tyfus	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Žlutá zimnice	Běžná doporučení	Běžná doporučení	KI	ANO
Tetanus	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
Varicella zoster				
<i>Rekombinantní zoster</i>	Běžná doporučení	Běžná doporučení	Běžná doporučení	ANO
<i>Živá zoster</i>	Běžná doporučení	Běžná doporučení	KI	ANO
<i>Varicella</i>	Běžná doporučení	Běžná doporučení	KI	ANO

CKD – chronické onemocnění ledvin; HPV – lidský papilomavirus; KI – kontraindikace.
Upraveno podle⁴.

Závěr

Současná pandemie COVID-19 ukazuje na zásadní roli vakcinace v populaci zvláště ohrožených pacientů, mezi které patří nemocní s chronickým onemocněním ledvin. Naše zkušenosti získané dlouhodobou praxí léčby a prevence infekčních komplikací u imunokompromitovaných nemocných (tab. 1) svědčí o nezastupitelné roli vakcinace v případě prevence mnoha infekčních komplikací a pravděpodobně též

i onemocnění COVID-19. Zatím není jasné, kdy bude vakcína k dispozici, nicméně je jasné, že kromě zdravotníků budou i pacienti s chronickým onemocněním ledvin mezi prvními, komu bude nová vakcinace nabízena. Do doby, než se tak stane, je pro naše nemocné i pro nás jako jejich lékaře nezbytné podstoupit každoroční očkování proti sezonní chřipce na základě jasné doložených důkazů. K šíření osvěty o významu vakcinace mezi nefrology slouží právě tato doporučení.

LITERATURA

1. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1487–1493.
2. Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9(Suppl 3):S1–S155.
3. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. Nephrol Dial Transplant 2011;26:2099–2106.
4. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis 2020;75:417–425.
5. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. J Heart Lung Transplant 2018;37:844–852.
6. Mulley WR, Le ST, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2017;32:136–143.
7. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství a České vakcino-logické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). <https://www.infekce.cz/DopOPS13.htm>

Urea – starý biomarker v novém světle aneb Jaký může být přínos urey v době kardiorenální?

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

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

SOUHRN

Kardiorenální medicína představuje dynamicky se rozvíjející oblast, kterou spojuje široké spektrum vzájemně se ovlivňujících interakcí mezi oběma systémy. Mezi hlavní patofyziologická rozhraní obousměrné interakce srdce–ledviny patří hemodynamické, neurohormonální a inflamatorní mechanismy. Posouzení jejich dílčí významnosti a možnosti jejich kvantifikace napříč širokým spektrem kardiorenálních fenotypů není v klinické praxi jednoduché, resp. je prakticky nemožné. Tento článek je velmi stručným a nedokonalým poodhalením jiného pohledu na sérovou koncentraci urey, a sice jako na nepřímý ukazatel maladadaptivní aktivace neurohormonálních dějů zapojených do patogeneze kardiorenálních syndromů.

KLÍČOVÁ SLOVA: biomarker – kardiorenální syndrom – močovina – prognóza – srdeční selhání

Trocha historické perspektivy

Močovinu (ureu) prvně izoloval z moči holandský lékař Hermann Boerhaave již kolem roku 1727. Její přítomnost v krvi a současně shodnost s močovinou v moči byla prokázána v roce 1822. Od zavedení modernějších metod jejího stanovení na počátku 20. století byla urea po několik desítek let používána jako nejužívanější test renálních funkcí. I ve 21. století má stanovení hodnoty urey společně s koncentrací kreatininu stále své, byť z pohledu hodnocení funkce ledvin omezené klinické místo. Nedávné poznatky však dávají sledování sérových hodnot urey nový rozměr.

Fyziologie urey

Močovina je kvantitativně nejvýznamnějším degradačním produktem potravinových a tkáňových bílkovin. Vzniká v játrech z toxického amoniaku uvolněného deaminačními reakcemi („detoxifikace“ amoniaku v močovinovém cyklu). Dobře difunduje buněčnými membránami, takže její koncentrace je shodná jak v plazmě, tak v intracelulární tekutině. Změřená hodnota urey v séru/plazmě (norma 3–8 mmol/l) vždy odráží rovnováhu mezi její produkcí a eliminací. Koncentrace močoviny inverzně koreluje s poklesem glomerulární filtrace (GFR). Volně

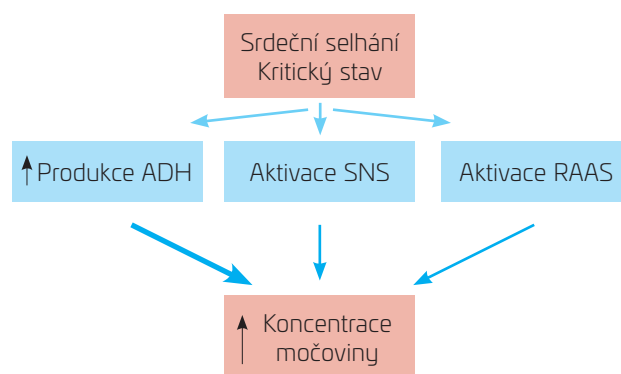
filtrovatelná močovina je z 30–70 % reabsorbována především v proximálních tubulech. Urea je ale významně ovlivněna řadou non-renálních faktorů, které zahrnují množství bílkovin v přijaté potravě, míru endogenního proteinového katabolismu, příjem tekutin či jaterní syntézu urey. Zatímco jaterní cirhóza, těžká malnutrice, nízký příjem proteinů či agresivní tekutinová resuscitace snižují sérovou koncentraci močoviny, krvácení do zažívacího traktu, léčba kortikosteroidy, vysoký příjem bílkovin a hyperkatabolické stavy (sepsy, polytrauma, popáleniny) její koncentrace zvyšují nezávisle na funkci ledvin. Hodnoty urey v séru také ovlivňují všechny stavy, které stimulují její renální reabsorpci. Tímto mechanismem může např. dojít k disproporcii mezi relativně nižší koncentrací kreatininu v séru a nepřiměřeně zvýšenou hodnotou urey v séru u prerenální etiologie akutního poškození ledvin.

Urea jako užitečný ukazatel neurohormonální aktivace?

Řada významných patologických stavů (např. srdeční selhání, kritické stavy) je spojena s maladadaptivní odpovědí tří klíčových patogenetických mechanismů – non-osmotickou nadprodukcí vazopresinu (antidiuretického hormonu, ADH), aktivací sympatického nervového systému (SNS)

a renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). Významný podíl zvýšeného uvolňování ADH na progresi kongesce, rozvoji hyponatremie a periferní vazokonstrikci je dobře popsán například u srdečního selhání. A je to právě ADH (a v menší míře mineralokortikoidy), který je také odpovědný za extenzivní reabsorpci urey v distálním nefronu. ADH totiž upreguluje geny dvou transportérů močoviny (UT-A a UT-B). Mimochodem oba tyto geny byly nalezeny i v jiných tkáních (např. v srdci), ale jejich fyziologický význam není zcela objasněn. Nadměrná upregulace těchto transportérů močoviny je přinejmenším zčásti odpovědná za zvýšené hodnoty urey, jež nejsou v přiměřené míře výsledkem renální dysfunkce. Není to pouze ADH (byť má zřejmě dominantní roli), ale všechny výše uvedené komponenty neurohormonální aktivace, které zvyšují plazmatické koncentrace močoviny nezávisle na filtrační funkci ledvin (**obr. 1**). Protože plazmatické koncentrace ADH korelují se závažností výše zmíněných patologických stavů, je celkem přesvědčivé, že by koncentrace močoviny mohly být klinicky užitečným ukazatelem neurohormonální aktivace, např. u již zmíněného srdečního selhání či u kritických stavů.

Oporu v uvedeném tvrzení lze nalézt v řadě klinických studií, převážně z problematiky akutní dekompenzace chronického srdečního selhání a kardiorenálního syndromu (pro systematický přehledový článek viz ¹). Například výsledky databáze ADHERE ukázaly, že mezi 39 testovanými proměnnými byla koncentrace urey $\geq 15,3$ mol/l v době přijetí do nemocnice nejsilnějším ukazatelem prognózy.² Nedávné studie také prokázaly, že nejhorší krátkodobou (90 dní) i dlouhodobou (36 měsíců) prognózu mají pacienti s perzistující elevací urey v době propuštění z nemocnice.³⁻⁵ Horší prognózu mají i nemocní, kteří mají zvýšenou koncentraci močoviny navzdory normální nebo jen mírně zvýšené hodnotě kreatininu.^{6,7} V jiné studii autoři demonstrovali, že prognostický význam urey je přinejmenším srovnatelný s informací získanou sledováním natriuretických peptidů.⁷ Výsledky kolektivně naznačují, že koncentrace močoviny je silnějším prognostickým ukazatelem než samotná hodnota glomerulární filtrace u ne-



OBŘ. 1 Urea jako biomarker neurohormonální aktivace – mechanismy.

ADH – antidiuretický hormon; RAAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron; SNS – sympatický nervový systém.

mocných se srdečním selháním. Rozdílný vliv močoviny a kreatininu (nebo na kreatininu založeném výpočtu GFR) na celkový výsledek také naznačuje, že tyto dva parametry odrážejí dva odlišné patologické procesy. Zatímco kreatinin je odrazem filtrační funkce ledvin, hodnota urey navíc reflektuje míru neurohormonální aktivace a renální odpověď na systémové patofyziologické procesy u pacientů s kardiorenální interakcí (viz **obr. 1**).

Klíčovou a zatím nezodpovězenou otázkou zůstává, jaké mohou být jiné než prognostické konsekvence výše diskutovaného konceptu. Nabízí se úvaha, zda by podskupina pacientů s kardiorenální problematikou a zvýšenou koncentrací močoviny v séru (která je v disproporcii s filtrační funkcí ledvin) nemohla mít užitek z intervencí, jež ovlivňují/zmírňují míru neurohormonální aktivace (kombinovaná inhibice RAAS/neprilysin, selektivní antagonisté receptoru V₂, antagonisté mineralokortikoidních receptorů, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 apod.). V každém případě dynamické změny sérových koncentrací močoviny u pacientů s kardiorenálními syndromy stojí za klinickou pozornost a měly by být impulsem k diskusi nad optimalizací léčby srdečního selhání s pečlivým sledováním nemocných v nemocnici i po jejich propuštění.

LITERATURA

1. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:694–700.
2. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–216.
3. Khoury J, Bahouth F, Stabholz Y, et al. Blood urea nitrogen variation upon admission and at discharge in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;6:809–816.
4. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, et al. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J* 2013;77:1221–1228.
5. Kajimoto K, Sato N, Takano T; ATTEND investigators. eGFR and Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with or without Elevated BUN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:405–412.
6. Jujo K, Minami Y, Haruki S, et al. Persistent high blood urea nitrogen level is associated with increased risk of cardiovascular events in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2017;4:545–553.
7. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, et al. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J* 2013;77:1221–1228.

Syndrom nádorového rozpadu

Prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) je urgentní onkologický stav, kdy v krátkém čase dochází k náhlému rozpadu velkého množství nádorových buněk a k uvolnění jejich obsahu do cirkulace. Koncentrace kyseliny močové, draslíku a fosforu rostou rychleji, než je ledviny dokáží odstranit. Přebytek fosforu může vyvést vápník, což vede ke snížení hodnoty vápníku v krvi. Změny koncentrací kyseliny močové, draslíku, fosforu a vápníku v krvi mohou nepříznivě ovlivnit fungování řady klíčových orgánů, zejména ledvin, ale také srdce, mozku, svalů i gastrointestinálního traktu. Největší riziko rozvoje TLS mají pacienti s velkou „nádorovou zátěží“, s nádory s vysokým podílem rychle se dělících buněk, chemosenzitivními malignitami. TLS se neomezuje pouze na pacienty léčené tradiční chemoterapií; může se také objevit u pacientů užívajících steroidy, hormonální terapii, cílenou nebo radiační léčbu. U pacientů s dehydratací nebo s dysfunkcí ledvin je riziko vzniku TLS také vyšší. Nejracionalnější strategií je prevence TLS (volba protinádorové terapie, hydratace, alopurinol, rasburikáza atd.). Pokud dojde k rozvoji TLS, jsou léčebná opatření podobná těm preventivním, v některých případech vyžaduje nemocný intenzivní péči, případně akutní dialýzu.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní dialýza – akutní stavy v onkologii – hyperurikemie – chemoterapie – tumor – zhoubný nádor

Tumor lysis syndrom (TLS) je akutní onkologický stav, který je způsoben masivním rozpadem nádorových buněk a uvolňováním velkého množství draslíku, fosfátu a kyseliny močové do systémového oběhu. Usazování krystalů kyseliny močové nebo fosforečnanu vápenatého v renálních tubulech může vést k akutnímu poškození ledvin s vývojem oligurie nebo anurie. Katabolismus nukleových kyselin na kyselinu močovou vede k hyperurikemii; výrazné zvýšení vylučování kyseliny močové může mít za následek její vysrážení v renálních tubulech a renální vazokonstrikci, poruchu autoregulace, snížení

průtoku ledvinami, oxidaci a zánět, což vede k akutnímu poškození ledvin.¹ Hyperfosfatemie s depozicí fosforečnanu vápenatého v renálních tubulech může také způsobit akutní poškození ledvin. Vysoké koncentrace kyseliny močové a fosfátu toto riziko potencují, protože kyselina močová se snáze vysráží v přítomnosti fosforečnanu vápenatého a naopak. Syndrom je charakterizován rychlým rozvojem hyperurikemie, hyperkalemie, hyperfosfatemie, hypokalcemie a akutního poškození ledvin. TLS je definován jak laboratorními kritérii (**tab. 1**), tak klinickými rysy (**tab. 2**).

TAB. 1 Laboratorní změny u TLS (Cairova–Bishopova laboratorní definice)⁵

Vyšetření	Hodnota	Změna od bazální hodnoty
Kyselina močová	≥ 476 μmol/l	25 %
Kalium	≥ 6,0 mmol/l	25 %
Fosfor	≥ 2,1 mmol/l u dětí ≥ 1,45 mmol/l u dospělých	25 %
Kalcium	≤ 1,75 mmol/l	25 %

TLS – syndrom nádorového rozpadu.

Dvě nebo více laboratorních změn do tří dnů před cytotoxickou terapií nebo sedm dní po cytotoxické terapii.

TAB. 2 Klinické příznaky TLS

Nevolnost a zvracení
Nechutenství
Únava
Oligurie, anurie, bolest v boku
Necitlivost, záchvaty nebo halucinace
Svalové křeče a spasmusy
Palpitace

TLS – syndrom nádorového rozpadu.

TLS se nejčastěji diagnostikuje u pacientů s agresivními a vysoce agresivními lymfomy (zejména u Burkittova lymfomu) a s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) po zahájení cytotoxické léčby, i když se může vyskytnout také spontánně u jiných typů nádorů s vysokým podílem dělících se nádorových buněk, s velkou nádorovou náloží nebo vysokou senzitivitou k cytotoxické terapii. Je třeba poznamenat, že nebezpečí rozpadu nádoru nesouvisí jen s rozpadem buněk tumoru po účinné chemoterapii, ale i cílená léčba užívaná samostatně nebo v kombinaci s běžnými cytotoxickými látkami může vést ke zvýšení frekvence a závažnosti TLS u hematologických nádorů, které dříve byly s touto komplikací spojeny zřídka (např. venetoclax [ABT-199], obinutuzumab [anti-CD20 monoklonální protilátka], dinaciclib [inhibitor cyklin-dependentní kinázy], alvocidib [flavopiridol, inhibitor cyklin-dependentní kinázy] atp.).²

Panel odborníků v rámci mezinárodního konsenzu navrhl klasifikaci, která stratifikuje zhoubné nádory podle rizika vzniku TLS (tab. 3). Pro odhad rizika TLS u jednotlivých pacientů je nutné zvážit rizikové faktory související s nádorem anebo s pacientem (tab. 3).

Nejlepší léčbou je prevence. Doporučení pro prevenci a léčbu vycházejí z odhadovaného rizika TLS specifického pro dané onemocnění (tab. 3) a řídí se doporučeními odborné skupiny pro prevenci a léčbu TLS.³ Zjednodušený algoritmičtý přístup ke stratifikaci rizika a léčbě TLS je uveden v publikaci Howarda a spol. a Jonese v *New England Journal of Medicine*.⁴

Profylaxe

U všech pacientů s vysokým nebo středním rizikem TLS je doporučena agresivní hydratace tekutinami (2–3 l/m² denně), aby bylo dosaženo vylučování moči nejméně 80–100 ml/m² za hodinu. Pokud nemocný nemá akutní obstrukční uropatii nebo hypovolemii, lze v případě potřeby použít k udržení výdeje moči kličkové diuretikum. Neexistují ale žádné důkazy o tom, že alkalizace moči je přínosem, ale nepochybně existuje potenciální riziko poškození ledvin, zvláště pokud jsou zvýšeny hodnoty fosfátů. Alkalizace může podporovat ukládání depozit kalciumfosfátu do měkkých tkání, není doporučena současně

s rasburikázou. Intravenózní podání hydrogenuhličitanu sodného by se nemělo indikovat, pokud nemocný nemá metabolickou acidózu. Je také možné využít léky snižující urikemii, jako je alopurinol, rasburikáza a febuxostat. Rasburikáza by se obecně neměla podávat osobám s nedostatkem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku těžké hemolýzy a všichni pacienti s možným nedostatkem G6PD by měli být vyšetřováni na aktivitu G6PD, týká se to zejména mužů z Afriky, Středomoří nebo s předky z jihovýchodní Asie a osob s anamnézou hemolytické reakce po léčích. Pokud je v naléhavých případech nutné podání rasburikázy a nejsou k dispozici výsledky testování G6PD, lze rasburikázu podat v jedné nízké dávce (např. 0,02–0,05 mg/kg, ne však více než 3 mg) a je třeba provést akutní hemodialýzu v případě významné hemolýzy. Druhá dávka by měla být podána, pouze pokud nebyla prokázána hemolýza nebo methemoglobinemie. Zřídka může být pacient s mírným nedostatkem G6PD (např. 50–60 % normální aktivity) léčen rasburikázou, pokud je riziko TLS vysoké, a alternativy rasburikázy nejsou k dispozici.³

Pro počáteční léčbu většiny pediatrických a dospělých pacientů s vysokým rizikem TLS (tab. 3), zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo srdce, doporučujeme spíše rasburikázu než alopurinol. Místo vícedenní léčby se doporučuje jedna dávka rasburikázy (0,2 mg/kg). Pokud je však použita léčba jednou dávkou, musejí být hodnoty kyseliny močové pečlivě sledovány a musejí být podány další dávky rasburikázy, když hodnota kyseliny močové v séru zůstává vysoká nebo se opakuje hyperurikemie. Léčba alopurinolem může být také zahájena v případě, že je koncentrace kyseliny močové v séru snížena na adekvátně nízkou nebo normální hodnotu. Krevní vzorky pro kyselinu močovou by měly být odebírány do předchlazené zkumavky a měly by být okamžitě umístěny na led, a pokud je to možné, měl by být test dokončen do čtyř hodin.

Pro zahajovací léčbu dospělých a pediatrických pacientů se středním rizikem TLS (tab. 3) se doporučuje spíše alopurinol než rasburikáza, pokud nejsou zvýšeny koncentrace kyseliny močové před léčbou (tj. < 476 μmol/l). Podání jedné dávky rasburikázy (0,15 mg/kg) je v tomto případě rozumnou alternativou.⁵

Febuxostat lze použít u pacientů s hyperurikemií, kteří netolerují alopurinol nebo pokud rasburikáza není k dispozici nebo je kontraindikována. V případě, že jsou koncentrace kyseliny močové před léčbou ≥ 476 μmol/l, je doporučena spíše rasburikáza než alopurinol.

Pokud se používá rasburikáza, doporučuje se namísto vícedenní léčby jednorázová dávka (0,15 mg/kg, 3 nebo 6 mg v závislosti na tělesné hmotnosti). Pokud se však používá léčba jednou dávkou, je třeba pečlivě sledovat koncentraci kyseliny močové a při opakované hyperurikemii je doporučeno podat další dávku rasburikázy. U pacientů s nízkým rizikem TLS (tab. 3) se doporučuje spíše profylaktická hydratace a pečlivé sledování než alopurinol nebo rasburikáza profylakticky.⁶

TAB. 3 Doporučení prevence TLS podle jeho rizika⁴

Nízké riziko TLS	Střední riziko TLS	Vysoké riziko TLS
Většina solidních nádorů	Vzácné, vysoce chemosenzitivní solidní nádory (např. neuroblastom, germinální nádory, malobuněčný karcinom plic), bulky nádor nebo pokročilé stadium onemocnění	0
Mnohočetný myelom	Myelocytární leukemie	0
Chronická myeloidní leukemie	0	0
Indolentní non-Hodgkinův lymfom (NHL)	0	0
Morbus Hodgkin	0	0
Chronická lymfatická leukemie (CLL) s WBC < 50 × 10 ⁹ /l léčená jen alkylačními cytostatiky	CLL léčená fludarabinem, rituximabem nebo lenalidomidem nebo venetoclaxem s uzlinami ≥ 5 cm nebo s počtem absolutních lymfocytů ≥ 25 × 10 ⁹ /l a/nebo s WBC ≥ 50 × 10 ⁹ /l	CLL léčená venetoclaxem s lymfatickými uzlinami ≥ 10 cm nebo lymfatické uzliny ≥ 5 cm a počet absolutních lymfocytů ≥ 25 × 10 ⁹ /l a zvýšená koncentrace kyseliny močové
Akutní myeloidní leukemie (AML) a WBC < 25 × 10 ⁹ /l a LDH < 2× ULN	AML s WBC 25–100 × 10 ⁹ /l AML a WBC < 25 × 10 ⁹ /l a LDH ≥ 2× ULN	AML s WBC ≥ 100 × 10 ⁹ /l
NHL dospělých středního rizika s LDH v normálních mezích	Leukemie / lymfom dospělých z T buněk, difuzní velkobuněčný B lymfom, transformované a plášťové buněčné lymfomy s LDH > ULN, non-bulky	Leukemie / lymfom dospělých z T buněk, difuzní velkobuněčný B lymfom, bulky transformované a plášťové buněčné lymfomy s LDH ≥ 2× ULN
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) dospělých	ALCL u dětí ve stadiu III/IV	0
0	Dětský NHL středního rizika stadia III/IV s LDH < 2× ULN	Stadium III/IV dětského difuzního velkobuněčného B lymfomu s LDH ≥ 2× ULN
0	ALL s WBC < 100 × 10 ⁹ /l a LDH < 2× ULN	Burkittova leukemie Jiná ALL s WBC ≥ 100 × 10 ⁹ /l a/nebo LDH ≥ 2× ULN
0	Burkittův lymfom s LDH < 2× ULN	Burkittův lymfom stadia III/IV a/nebo LDH ≥ 2× ULN
0	Lymfoblastický lymfom stadia I/II a LDH < 2× ULN	Lymfoblastický lymfom stadia III/IV a/nebo LDH ≥ 2× ULN
0	0	Středně rizikové onemocnění s renální dysfunkcí a/nebo infiltrací ledvin
0	0	Středně rizikové onemocnění s kyselinou močovou, draslíkem a/nebo fosfátem > ULN
Doporučení pro prevenci		
Monitoring	Monitoring	Monitoring
Hydratace	Hydratace	Hydratace
± Alopurinol	Alopurinol	Rasburikáza Ta je kontraindikována při nedostatku G6PD a je třeba ji nahradit alopurinolem

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; G6PD – glukóza-6-fosfát dehydrogenáza; LDH – laktátdehydrogenáza; TLS – syndrom nádorového rozpadu; ULN – horní limit normálních hodnot; WBC – počet bílých krvinek.

Monitorování po onkologické léčbě

Pacienti s vysokým rizikem TLS by měli dostávat intenzivní podpůrnou péči s nepřetržitým monitorováním funkce srdce, pečlivým sledováním výdeje moči a rovnováhy tekutin a častým sériovým měřením hodnot elektrolytů, kreatininu a kyseliny močové.

U dětí a dospělých se středním nebo vysokým rizikem rozvoje TLS by mělo být měření sérových koncentrací kyseliny močové, fosfátů, draslíku, kreatininu, vápníku

a laktátdehydrogenázy (LDH) hodnoceno čtyři až šest hodin po počátečním podání chemoterapie a každých šest až dvanáct hodin poté. Náznak rozvoje TLS nebo stoupající koncentrace kyseliny močové by měly podnítit okamžitý terapeutický zásah.

U dospělých pacientů se středním rizikem, kteří neuzívají rasburikázu, by měly být hodnoty elektrolytů stanoveny osm hodin po chemoterapii a sledovány po dobu nejméně 24 hodin po dokončení prvního cyklu chemoterapie.

pie (24 hodin po podání konečné látky pro několikadenní režimy.⁷

Léčba prokázaného syndromu lýzy tumoru

Pacienti, u kterých se během léčby objeví TLS nebo se u nich rozvine, by měli mít intenzivní ošetrovatelskou péči s nepřetržitým monitorováním srdce a měřením hodnot elektrolytů, kreatininu a kyseliny močové každé čtyři až šest hodin. Efektivní terapie zahrnuje kombinaci léčby specifických odchylek elektrolytů nebo akutního selhání ledvin, použití rasburikázy (pokud nebyla původně podána) a pokusu odstranit krystaly kyseliny močové z ledvin pomocí kličkových diuretik a intravenózně podávaných tekutin, vhodné je i použití dialýzy.

Indikace pro léčbu náhrady funkce ledvin zahrnují těžkou oligurii nebo anurii, trvalou hyperkalemii, symptomatickou hypokalcemii vyvolanou hyperfosfatemií a vysokou hodnotu kalcium fosfátu.⁸

Závěr

Syndrom rozpadu nádorových buněk je velmi závažný akutní stav, který může nemocného připravit o ledviny, nebo dokonce o život. Z tohoto důvodu je nutné u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo s rizikovým typem či rozsahem zhoubného nádoru či v případě užití intenzivní nebo vysokodávkované terapie této situaci předejít především dostatečnou hydratací v průběhu onkologické systémové léčby. Pečlivé monitorování ledvinných funkcí, koncentrací kyseliny močové a hodnot minerálů může včas odhalit vyvíjející se komplikaci rozpadu zhoubného nádoru a zdůvodnit zahájení léčby alopurinolem, rasburikázou nebo dialýzou. Pacient s rozvinutým tumor lysis syndromem vyžaduje intenzivní péči. Řadu zhoubných nádorů neumíme zcela vyléčit a na některé nemocní dříve nebo později zemřou, byla by ale škoda, kdyby nám umírali na komplikace jejich léčby. Tumor lysis syndrom je jednou z těch nejzávažnějších.

LITERATURA

1. Gupta A, Moore JA. Tumor Lysis Syndrome. JAMA Oncol 2018;4:895.
2. Larson R, Pui A. Tumor lysis syndrome: prevention and treatment. In: D. Savarese (Ed.), UpToDate, 2019. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndromeprevention-and-treatment>
3. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010;149:578–586.
4. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844–1854.
5. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008;26:2767–2778.
6. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD006945.
7. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone – results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol 2010;28:4207–4213.
8. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhäuser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. Onco Targets Ther 2017;10:597–605.

Steroid-rezistentní nefrotický syndrom u dětí a jeho léčba

MUDr. Šárka Štolbová; doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SOUHRN

Steroid-rezistentní nefrotický syndrom (SRNS) dětského věku představuje závažné onemocnění spojené s vysokým rizikem progresu do terminálního stadia chronického onemocnění ledvin. Nejčastěji se setkáváme s idiopatickým SRNS, u 30–40 % dětí lze ale molekulárně-genetickým vyšetřením identifikovat mutaci v některém z více než 70 v současnosti známých genů asociovaných s monogenní formou této nemoci. Léky první volby u dětí s idiopatickým SRNS jsou kalcineurinové inhibitory, v případě nálezu genetické etiologie je namístě přerušení kortikosteroidní terapie.

KLÍČOVÁ SLOVA: diagnostika – genetické vyšetření – imunosupresivní léčba – steroid-rezistentní nefrotický syndrom

Úvod

Nefrotický syndrom (NS) je onemocnění charakterizované nefrotickou proteinurií ($> 1\,000\text{ mg/m}^2/\text{den}$), hypoalbuminemií ($< 25\text{ g/l}$) a otoky. Incidence se v západní Evropě udává 1,2 až 6,7 případů na 100 000 dětí a rok.¹ Přestože většina pacientů zareaguje na léčbu kortikosteroidy poklesem proteinurie do plné remise, u 10–15 % dětí úplného ústupu proteinurie nedosáhneme a klasifikujeme je jako steroid-rezistentní.^{2,3} Steroid-rezistence je definována jako nedosažení remise podáváním prednisonu v dávce $60\text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu čtyř týdnů.¹ Definici jednotlivých klasifikačních pojmů

pro NS shrnuje **tabulka 1**. Rezistence ke kortikosteroidům se obvykle objevuje již během iniciační léčby kortikosteroidy, můžeme se s ní ale setkat i později, během léčby relapsu, v takových případech hovoříme o pozdní rezistenci. Právě reakce na léčbu kortikosteroidy je hlavním prognostickým ukazatelem u dětí s NS. SRNS je spojen s významným rizikem postupné ztráty funkce ledvin, až 50 % dětí s rezistencí na kortikosteroidy dosáhne terminálního stadia chronického onemocnění ledvin do 15 let od manifestace onemocnění.² Díky rozvoji molekulárně-genetických vyšetření se v poslední době podařilo identifikovat řadu genů asociovaných se

TAB. 1 Základní klasifikační pojmy pro nefrotický syndrom (NS) dětského věku

Nefrotická proteinurie	Proteinurie $\geq 1\,000\text{ mg/m}^2/24\text{ h}$ Celková bílkovina/kreatinin $\geq 200\text{ mg/mmol}$ ze vzorku první ranní moči
Kompletní remise	Celková bílkovina/kreatinin $\leq 20\text{ mg/mmol}$ ze vzorku první ranní moči nebo negativní nález/stopa bílkoviny v moči na testačním proužku tři dny po sobě
Částečná remise	Celková bílkovina/kreatinin $> 20\text{ mg/mmol}$, ale $< 200\text{ mg/mmol}$ ze vzorku první ranní moči, sérová koncentrace albuminu $\geq 30\text{ g/l}$
Relaps	$\geq 3+$ bílkoviny v moči na testačním proužku nebo celková bílkovina/kreatinin $\geq 200\text{ mg/mmol}$ ze vzorku první ranní moči tři dny po sobě
Steroid-senzitivní NS	Kompletní remise do čtyř týdnů od zahájení terapie prednisonem v dávce $60\text{ mg/m}^2/\text{den}$
Steroid-rezistentní NS	Absence kompletní remise do čtyř týdnů od zahájení terapie prednisonem v dávce $60\text{ mg/m}^2/\text{den}$

SRNS. Odhalení genetické příčiny je důležité pro zvolení správného léčebného postupu, k odhadu prognózy a k případnému genetickému poradenství pro rodinu nemocného dítěte.

Etiologie

Největší skupinu dětí se SRNS tvoří jedinci s idiopatickou formou. Za pravděpodobnou příčinu NS u těchto pacientů se v současné době považuje přítomnost solubilních cirkulujících faktorů, které zvyšují propustnost glomerulární filtrační bariéry ledvin. Jedním z důkazů této teorie je fakt, že u dětí s negenetickým SRNS často dochází k rekurenci onemocnění po transplantaci ledviny a následně dobře reagují na léčbu plazmaferézami nebo imunoabsorpční. Také podání plazmy jedinců se SRNS laboratorním zvířatům indukovalo vznik proteinurie. Navzdory snahám mnoha vědeckých týmů se ale cirkulující faktor doposud nepodařilo identifikovat. Na druhou stranu pokroky v molekulárně-genetických metodách umožňují v současnosti nalézt genetickou podstatu SRNS u jedné třetiny pacientů.³ Dnes známe více než 70 genů asociovaných se vznikem SRNS. Většina těchto genů kóduje proteiny, které mají zásadní roli v ovlivnění struktury a funkce glomerulární filtrační bariéry tvořené fenestrovaným endotelem, glomerulární bazální membránou a epitelálními buňkami zvanými podocyty. Štěrbínová membrána mezi výběžky podocytů zvanými pedicely tvoří pomyslná oka sítka propustnosti ledvin pro bílkoviny. Právě porušení morfologie filtrační bariéry a zejména strukturální abnormality podocytů představují typický histologický obraz ledvin jedinců s NS. U dětí s geneticky podmíněným SRNS se nejčastěji setkáváme s mutacemi genů kódujících proteiny, které jsou důležitou součástí štěrbinovité membrány, cytoskeletu podocytů či glomerulární bazální membrány. Dále sem patří geny pro transkripční faktory, nukleární proteiny, mitochondriální proteiny a další. NS může být také součástí některých genetických syndromů. V longitudinální studii dětí se SRNS z Česka a Slovenska byly nejčastěji identifikovány mutace v genech *NPHS2*, *WT1* a *NUP93*.⁴ **Tabulka 2** ukazuje hlavní klinické projevy spojené s genetickou příčinou SRNS.

TAB. 2 Klinické projevy asociované s monogenní formou SRNS u dětí⁴

Nízký věk dítěte při manifestaci (obzvláště mladší tři měsíců)
Konsanguinita
Rodinná anamnéza NS
Charakteristické extrarenální známky
FSGS, DMS v nálezu renální biopsie
DMS – difúzní mezangiální skleróza; FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza; NS – nefrotický syndrom; SRNS – steroid-rezistentní nefrotický syndrom.

Diagnostika

Prvním krokem v diagnostice SRNS je důkladná anamnéza a fyzikální vyšetření. Někteří pacienti mohou mít další extrarenální projevy v rámci syndromů asociovaných se SRNS. Základní laboratorní vyšetření séra a moči potvrdí diagnózu NS. V rámci diagnostiky se zaměřujeme hlavně na vyloučení sekundární příčiny – imunologické vyšetření (imunoglobuliny, komplement, autoprotilátky, postvakcinační protilátky), sérologie hepatitidy B, C, HIV. Biopsie ledviny představuje důležitou diagnostickou metodu u dětí se SRNS. Vzorek tkáně je vyšetřen světelnou mikroskopií, imunofluorescencí a elektronovou mikroskopií. Nejčastěji u těchto pacientů nacházíme syndrom minimálních změn, IgM nefropatii, fokálně segmentální glomerulosklerózu, mezangioproliferativní glomerulonefritidu, vzácněji jinou chronickou glomerulonefritidu. Ukazuje se, že syndrom minimálních změn postupem času přechází u některých pacientů ve fokálně segmentální glomerulosklerózu, jedná se tedy v těchto případech nejspíše o kontinuum jedné histologické jednotky. Nález v renální biopsii nám nicméně nepomůže k odlišení genetické a negenetické formy NS. Stejně tak se neliší klinické příznaky mezi jednotlivými histologickými diagnózami, proto je velmi důležité provedení molekulárně-genetického vyšetření s cílem identifikovat případné mutace genů asociovaných se vznikem NS.⁴

Léčba idiopatického SRNS

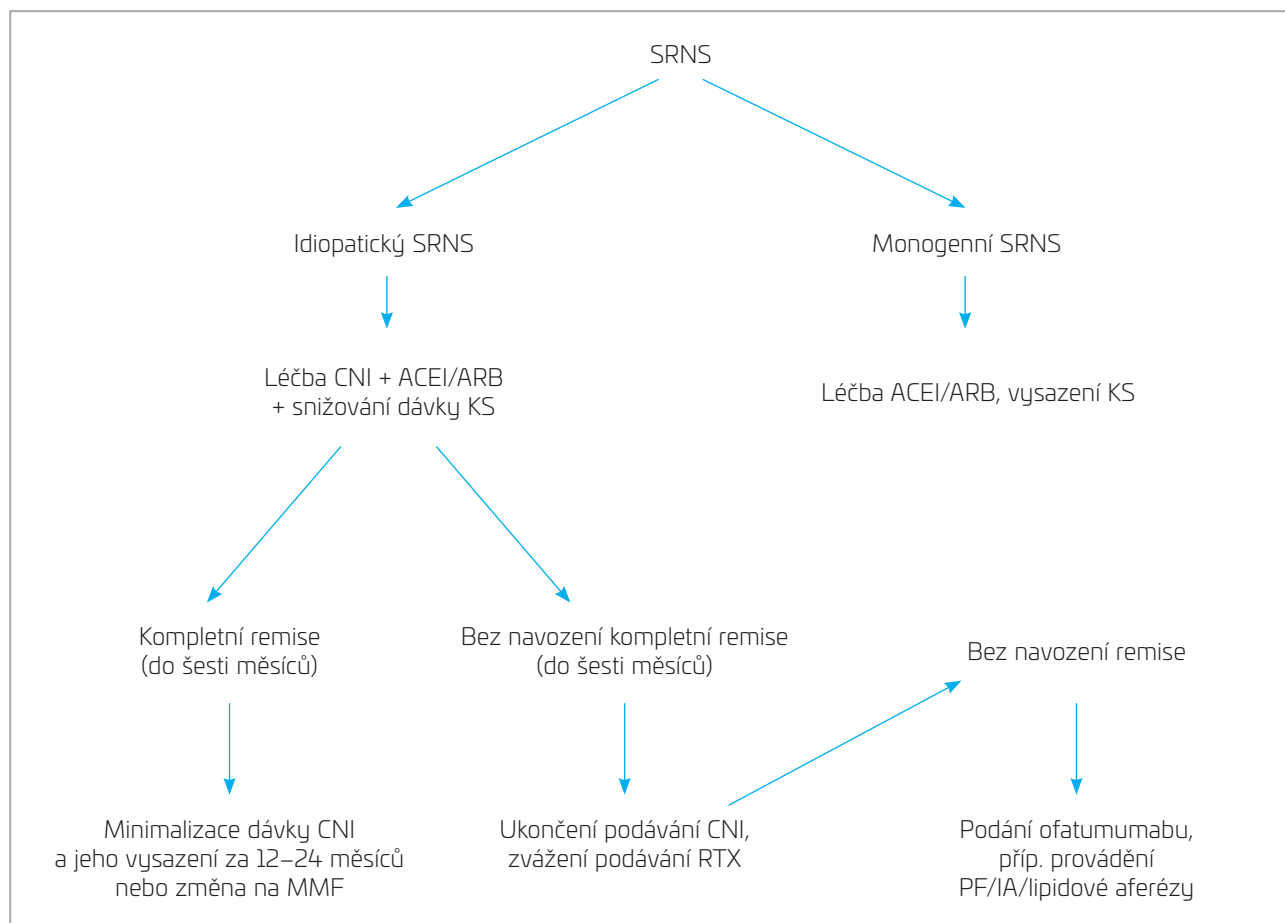
Hlavním cílem léčby dětí se SRNS je dosažení kompletní remise základního onemocnění. I navození parciální remise je v některých případech léčebným úspěchem. U dětí s idiopatickým SRNS jsou lékem první volby kalcineurinovými inhibitory (CNI) podávané po dobu prvních šest měsíců spolu s kortikosteroidy, které je vhodné zpočátku aplikovat parenterálně. Podle výsledků studií z poslední doby tímto režimem dosáhne parciální nebo kompletní remise až 80 % léčených dětí. Předpokládáme dvojí terapeutický efekt CNI: 1. imunosupresivní blokádu proliferace T lymfocytů a tvorby interleukinu 2, 2. neimunitní přímý efekt na stabilizaci cytoskeletu podocyty. Limitací dlouhodobé léčby CNI je jejich nefrotoxicita. Většina studií popisuje srovnatelný efekt cyklosporinu A i takrolimu, některé práce udávají nižší nefrotoxický potenciál takrolimu. U cyklosporinu A se také ve větší míře vyskytují kosmetické nežádoucí účinky jako hirsutismus a hypertrofie gingiv.⁴ Dalším přípravkem používaným v léčbě pacientů se SRNS je mykofenolát mofetil (MMF), selektivní inhibitor replikace DNA v T a B lymfocytech. Využívá se především v léčbě dětí se steroid-senzitivním NS a u většiny z nich je schopen efektivně navodit dlouhodobou remisi. Na základě současných poznatků je MMF v monoterapii méně účinný v léčbě SRNS v porovnání s CNI, nicméně terapie MMF vede u některých jedinců k částečné nebo úplné remisi. Výhodou MMF je také to, že není nefrotoxický, uplatňuje se často jako přídatný přípravek u dětí již léčených CNI nebo rituximabem (RTX). Pacienti s idiopatickou formou SRNS a nedostatečnou odpovědí na kombinova-

nou imunosupresi představují velkou výzvu pro dětské nefrology. Těmto dětem lze podat RTX, chimérickou monoklonální protilátku, jež se váže na buňky s povrchovým antigenem CD20, vede tedy k depleci B lymfocytů. RTX je velmi účinný u steroid-senzitivních forem, v případě SRNS jsou závěry studií nejednotné. Obecně je u těchto pacientů udávána významně nižší efektivita v porovnání s dětmi se steroid-senzitivním NS.⁵ Stejně jako u kalcineurinových inhibitorů i rituximab má vedle svého imunosupresivního účinku rovněž přímý efekt na stabilitu cytoskeletu podocyty. Některé studie ukazují, že u pacientů se SRNS je zapotřebí podat vyšší kumulativní dávku RTX vzhledem k jeho ztrátám do moči při významné proteinurii. Podání RTX se jeví jako poměrně bezpečné, i když vzácně se popisují i závažné infekční komplikace, postižení plic a progresivní leukoencefalopatie. Pro pacienty s nedostatečnou odpovědí na RTX, případně s nesnášenlivostí této látky je možným lékem volby ofatumumab, plně humanizovaná monoklonální protilátka s vazbou na antigen CD20. Další testovanou monoklonální protilátkou s potenciálně příznivým léčebným efektem u jedinců se SRNS je abatacept, který blokuje aktivaci, proliferaci, diferenciaci a přežívání T lymfocytů. Nejenom v případě tohoto přípravku je nutno vyčkat výsledků randomizovaných studií u dětí.⁶ Byla

publikována také kazuistická sdělení o úspěšném využití extrakorporálních metod – plazmaferézy, imunoabsorpce a lipidové aferézy v léčbě NS rezistentního na kombinovanou imunosupresivní léčbu. Také k potvrzení účinnosti těchto léčebných modalit musíme vyčkat výsledků prospektivních klinických studií.⁷ **Obrázek 1** ukazuje algoritmus léčby SRNS v dětském věku.

Léčba geneticky podmíněného SRNS

Přestože je většina pacientů s monogenní formou SRNS rezistentní k jakékoliv formě imunosupresivní terapie, může podle současných studií část nemocných dosáhnout alespoň částečné remise při terapii CNI.⁸ Léčebný efekt se vysvětluje přímým působením CNI na cytoskelet podocyty. Cyklosporin A také zvyšuje rezistenci *vas afferens*, což vede ke snížení průtoku krve ledvinami, poklesu filtračního tlaku v glomerulu a ve výsledku ke snížení proteinurie. Částečnou reakci na imunosupresivní terapii někteří autoři vysvětlují i tím, že poškozený gen může hrát roli v imunitní odpovědi organismu. Velkým přínosem pro děti s geneticky prokázanou etiologií NS je možnost přerušit kortikoidní terapii. Při zahájení imunosupresivní léčby u dětí se SRNS je nutno brát v potaz, že tím prohlubujeme imunodeficitní stav spojený se ztrátami



OBR. 1 Schéma léčby SRNS u dětí (převzato a upraveno z ¹).

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II; CNI – kalcineurinové inhibitory; IA – imunoabsorpce; KS – kortikosteroidy; MMF – mykofenolát mofetil; PF – plazmaferéza; RTX – rituximab; SRNS – steroid-rezistentní nefrotický syndrom.

imunoglobulinů a faktorů komplementu do moči. Použití inhibitorů CNI u monogenní formy SRNS by vždy mělo být pečlivě zváženo s ohledem na jejich četné nežádoucí účinky – zejména nefrotoxicitu a zvýšené riziko infekce. V současné době se doporučuje začít podávat CNI spolu s kortikosteroidy v rámci léčby SRNS k posouzení jejího efektu do obdržení výsledků genetického vyšetření a další eventuální podávání této imunosupresivní léčby indikovat individuálně.⁸ Výjimku v léčbě genetické formy SRNS tvoří mutace genů odpovědných za syntézu koenzymu Q10, jenž je nezbytnou součástí dýchacího řetězce na membráně mitochondrií. Jeho deficit způsobuje skupinu vzácných autozomálně recesivních chorob, jež se vyznačují především symptomy poškození centrálního a periferního nervového systému a kosterních svalů. Část těchto pacientů má také steroid-rezistentní nefrotický syndrom, který se projevuje nejčastěji během prvních let života. Včasná léčba suplementací koenzymu Q10 může významně zmírnit klinické symptomy nemoci, v případě NS snižuje proteinurii a riziko progresu chronického onemocnění ledvin.⁹

Symptomatická léčba SRNS

SRNS je spojen s řadou komplikací souvisejících s patofyziologií této nemoci. K pacientům s otoky je nutno přistupovat individuálně, dle klinického stavu se podávají diuretika, případně albumin u jedinců s intravaskulární tekutinovou deplecí. Zahájení léčby ovlivňující osu renin-angiotenzin-aldosteron s antiproteinurickým účinkem je namístě u jedinců, u nichž se nepodaří navodit plnou remisi základního onemocnění. Názory na profylaktické podávání antibiotik v rámci prevence infekčních kompli-

kací nejsou jednotné. Děti se SRNS je vhodné očkovat pneumokokovou vakcínou a každý rok přeočkovat proti chřipce. SRNS je spojen s vyšším rizikem vzniku žilní i tepenné trombózy, nicméně také pro dlouhodobé profylaktické podávání antikoagulační léčby nemocným bez přidružených dalších rizikových faktorů nemáme jasná podpůrná data. Antikoagulační léčba je indikována u pacientů s tromboembolickou nemocí v osobní anamnéze, infekcí, pozitivním screeningem hereditárních trombofilních stavů, rizikem dehydratace a u dětí se zavedeným centrálním žilním katétrelem.¹⁰ Také smíšená hyperlipidemie patří mezi komplikace SRNS. Na základě současných doporučení je vhodné zvážit podání statinů při hodnotách LDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě) > 4,1 mmol/l, u dětí s dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory již při hodnotě 3,4 mmol/l.¹

Závěr

Pokroky v porozumění patogenezi a diagnostice SRNS změnily v posledních desetiletích pohled na tuto heterogenní skupinu onemocnění. Doposud se nepodařilo identifikovat cirkulující faktor, který by měl být zodpovědný za porušení glomerulární filtrační bariéry. Genetické testování dětí se SRNS je nyní nezbytnou součástí diagnostiky, jelikož u velké části pacientů umožňuje určit příčinu NS. Léčebná strategie závisí na etiologii onemocnění, léky první volby u idiopatického SRNS jsou CNI, u dětí s prokázanou genetickou formou je vhodné tato imunosupresiva podávat do výsledku molekulárně-genetické analýzy. Důležitou součástí terapeutického přístupu k dětem se SRNS představuje symptomatická léčba.

LITERATURA

1. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1529–1561.
2. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525–1532.
3. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:880–890.
4. Bezdicka M, Stolbova S, Seeman T, et al. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1347–1363.
5. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:178.
6. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020 Feb 21. doi: 10.1007/s00467-020-04476-9. Epub ahead of print. PMID: 32086590.
7. Raina R, Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1655–1669.
8. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952–960.
9. Bezdicka M, Dluholucky M, Cinek O, Zieg J. Successful maintenance of partial remission in a child with COQ2 nephropathy by coenzyme Q10 treatment. *Nephrology (Carlton)* 2020;25:187–188.
10. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34:261–267.

Efekt belimumabu v léčbě lupusové nefritidy potvrzen: výsledky studie BLISS-LN

Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis.

N Engl J Med 2020;383:1117–1128.

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění vyznačující se ztrátou imunitní tolerance a vedoucí k multisystémovému zánětlivému poškození a orgánovému poškození. Lupusová nefritida (LN), která se vyskytuje u 25–60 % pacientů se SLE, je nejzávažnějším klinickým projevem SLE a významnou příčinou morbidity a mortality u pacientů se SLE.¹ Procento pacientů, u kterých se daří dosáhnout renální odpovědi, je navzdory použité agresivní léčbě nepříjemně nízké a u 10–30 % pacientů s LN dochází k progresi do stadia chronického selhání ledvin (CHSL). Výše tohoto rizika zůstala nezměněna v průběhu posledních tří dekad.² Belimumab (BEL) je lidská rekombinantní monoklonální protilátka IgG-1 λ , která inhibuje aktivující faktor pro B lymfocyty (BLys) a v současnosti je schválena pro léčbu pacientů starších pěti let, u nichž je prokázán aktivní SLE s pozitivními autoprotilátkami. BEL byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) na podkladě výsledků dvou klíčových klinických studií ve fázi III (BLISS-52 a BLISS-76), v jejichž rámci byl podáván intravenózní BEL pacientům se SLE.^{3,4} Jelikož pacienti s akutní, závažnou LN nebyli do těchto studií zařazeni, nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby BEL u pacientů s aktivní LN. Sekundární analýzy obou studií sice naznačovaly, že BEL příznivě ovlivňuje renální parametry, ale šlo jen o malé počty nemocných s méně závažnými formami renálního poškození. Z těchto důvodů byla koncipována a realizována studie Belimumab International Study in Lupus Nephritis (BLISS-LN) s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost léčby BEL podávané spolu se standardní terapií – mykofenolát mofetilem (MMF) či cyklofosfamidem/azathioprinem (CFA/AZA) – u pacientů s aktivní LN.

V této mezinárodní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii ve fázi III, vedené po dobu 104 týdnů ve 107 centrech v 21 zemích, byl pacientům s biopticky prokázanou aktivní LN

(třída III a IV samostatně či v kombinaci s třídou V, třída V) a s poměrem protein/kreatinin v moči (PCR) ≥ 1 g/g kreatininu (odpovídá zhruba proteinurii 1 g/den) přiřazen navíc k jejich standardní indukční terapii (CFA či MMF) v poměru 1 : 1 buď intravenózně podávaný BEL (v dávce 10 mg/kg hmotnosti), či placebo. Standardní terapie CFA-AZA spočívala v intravenózním podání CFA v rámci indukčního režimu studie EuroLupus (500 mg každé dva týdny v celkovém počtu šesti infuzí) a v přechodu na udržovací režim AZA (2 mg/kg/den) standardní terapie MMF spočívala v úvodním podání MMF v dávce 1–3 g/den s tím, že po šesti měsících bylo doporučeno dávku redukovat na 1 g/den. BEL byl podáván v den 1, 15 a 29 a dále v intervalu 28 dnů do konce studie. V indukční fázi bylo na rozhodnutí investigátora případné podání vysokých dávek methylprednisolonu (1–3 intravenózní pulsy v dávce 500–1 000 mg), které bylo následováno podáním perorálního prednisonu (v dávce 0,5–1 mg/kg hmotnosti denně a v celkové denní dávce ≤ 60 mg). Za primární cílový ukazatel v týdnu 104 byla stanovena primární účinná renální odpověď (poměr PCR $\leq 0,7$, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] nehorší než 20 % pod hodnotou před akutním vzplanutím/exacerbací onemocnění či eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu při současném nepoužití záchranné léčby). Jako hlavní sekundární cílový ukazatel byla stanovena úplná renální odpověď ve 104. týdnu (poměr PCR $< 0,5$, eGFR nehorší než 10 % pod hodnotou před akutním vzplanutím/exacerbací či eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² při současném nepoužití záchranné léčby). Jako další sekundární cílové ukazatele byly stanoveny např. primární účinná renální odpověď v týdnu 52, dále doba, během které se objevily projevy renálního poškození (vznik CHSL, zdvojení sérové koncentrace kreatininu proti bazální hodnotě, zvýšení proteinurie, kombinace poklesu eGFR a vzestupu proteinurie, selhání léčby LN) či došlo k úmrtí. Selhání léčby bylo definováno jako nedodržení stanoveného protokolu týkajícího

se především imunosupresivní léčby. V protokolu studie bylo navrženo postupné snižování dávek glukokortikoidů (snížení dávky prednisonu ≤ 10 mg od 24. týdne a možnost podání krátkodobé záchranné léčby glukokortikoidů v období mezi 24.–76. týdnem z důvodů jiných než LN a zákaz podání záchranné léčby glukokortikoidy v dalším období – mezi týdny 76–104). Protokol studie neumožňoval dodatečné podání dalších imunosupresivních látek. Celkem bylo do studie randomizováno a zařazeno 446 pacientů (do každé ze skupin – s BEL a s placebem – 223 pacientů). V týdnu 104 významně více pacientů s BEL v porovnání se skupinou placebo dosáhlo primárně účinné renální odpovědi (43 % vs. 32 %; poměr šancí [OR] 1,6; 95% CI 1,0–2,3; $p = 0,03$) a také úplné renální odpovědi (30 % vs. 20 %; OR 1,7; 95% CI 1,1–2,7; $p = 0,02$). Riziko vzniku projevů ledvinného postižení a úmrtí bylo u pacientů léčených BEL nižší než u pacientů, kterým bylo podáváno

placebo (relativní riziko 0,51; 95% CI 0,34–0,77; $p = 0,001$). Nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi skupinou s BEL a skupinou s placebem.

Závěrem autoři shrnují, že v této klinické studii u nemocných s aktivní LN dosáhlo primárně účinné renální odpovědi více pacientů při léčbě BEL než při podávání placebo a pouze standardní imunosupresivní terapie. Tato studie se významně odlišuje od dalších studií zabývajících se léčbou LN a lze je vzájemně porovnávat jen velmi obtížně. Většina předchozích studií hodnotících indukční léčbu u LN měla odlišná vstupní kritéria i kritéria hodnocení a také jejich trvání bylo odlišné (většina studií měla obvykle šesti- či dvanáctiměsíční trvání). Dvoutleté trvání studie umožnilo zhodnocení jak časné odpovědi, tak částečné i další udržení remise navozené imunosupresivní léčbou. Obojí parametry byly významně příznivější ve skupině pacientů léčených BEL než ve skupině s placebem.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Navzdory agresivní imunosupresivní léčbě se značné části pacientů s aktivní LN nedaří dosáhnout úplné remise a jejich dlouhodobé výsledky jsou neuspokojivé.⁵ Navíc i u pacientů, u kterých se remise podaří dosáhnout, se v následném období v 27–66 % vyvine akutní exacerbace onemocnění. Z těchto důvodů je vysoce aktuální potřeba nalezení účinnějších a bezpečnějších látek, které by umožnily snížit imunologickou aktivitu a inflamaci u pacientů se SLE a LN, a tím zabránit vzniku akutních exacerbací SLE a zachovat renální funkce neporušené. Nedávno byla u pacientů s LN prokázána zvýšená tvorba a zvýšené sérové koncentrace BLys. Nadějnou léčebnou taktikou u pacientů s LN se proto jeví neutralizace BLys, snížení tvorby autoprotílátka a inhibice tvorby terciární lymfoidní struktury v ledvinách. V aktuální studii BLISS-LN se prokázal vyšší účinek BEL (proti placebo) v obou skupinách základní indukční léčby (CFA/MMF), a to jak z hlediska dosažení účinné renální odpovědi (primárního cílového ukazatele), tak i z hlediska hlavních sekundárních cílových ukazatelů. Jeden z hlavních sekundárních cílových ukazatelů – riziko exacerbace ledvinného postižení (relaps LN, zhroucení funkce ledvin apod.) a úmrtí – byl u pacientů léčených BEL významně nižší než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, což skutečně podporuje predikci navození a udržení dlouhodobější remise LN. Účinek BEL se ve srovnání s placebem projevil nejen na klinických parametrech, ale také na vybraných biomarkerech (významný pokles hodnoty protílátka proti dvouvláknové DNA [dsDNA], proti C1q a vzestup až normalizace snížených hodnot složek C3 a C4 komplementu). Při léčbě BEL se ověřil příznivý bezpečnostní profil, který byl v souladu s výsledky dříve publikovaných studií. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl výskyt infekcí horních cest dýchacích (zhruba u 12 % jedinců).

Určité nedostatky studie spočívají ve skutečnosti, že metodická kritéria pro zařazení dle základní imunosupresivní léčby

(CFA/MMF) a také dle rasové příslušnosti (černošská/nečernošská rasa) tak, jak byla proponována ve vstupních metodických kritériích, nebyla zcela naplněna. Z hlediska základní imunosuprese byl celkově zařazen nižší počet jedinců se základní imunosupresí CFA proti MMF (CFA : MMF – 118 : 328) a z hlediska rasové příslušnosti byli v relativně malé míře zařazeni pacienti černošské rasy (černošská rasa : nečernošská rasa – 61 : 385). Primárního cílového ukazatele bylo nicméně dosaženo významně častěji u pacientů s léčbou BEL (proti placebo) v obou skupinách základní imunosuprese. Také u pacientů černošské rasy byly prokázány příznivější výsledky ve skupině s BEL proti skupině s placebem, i když byl tento trend méně zřetelný než u pacientů nečernošské rasy. Tyto výsledky jsou v souladu s dřívějšími pozorováními o méně příznivém průběhu LN u černošské rasy. Celkově lze uzavřít, že výsledky studie BLISS-LN nepochybně přispějí k dalšímu rozšíření léčby aktivní LN o BEL.

V souvislosti s poměrně úspěšnými výsledky dosud publikovaných randomizovaných klinických studií s BEL se nabízí porovnání s dalšími látkami zaměřenými na B lymfocyty, které hrají ústřední roli v patogenezi SLE, a konkrétně především s rituximabem (RTX). Zatímco v řadě kazuistických sdělení, retrospektivních a nekontrolovaných studií u pacientů se SLE se zdál být účinek RTX slibný, nebyl tento účinek potvrzen v rámci randomizovaných kontrolovaných studií (EXPLORER, LUNAR).^{6,7} Použití RTX u pacientů se SLE tak zůstává v režimu off-label. Jednoznačné vysvětlení rozdílu v dosažených výsledcích mezi oběma látkami nebylo dosud podáno, léčebné využití RTX u SLE je však nadále předmětem výzkumu a s ohledem na odlišný mechanismus působení BEL a RTX na B lymfocyty lze předpokládat možný synergistický efekt obou látek.⁸ Tyto předpoklady jsou nyní ověřovány v některých recentně probíhajících studiích.^{9,10}

LITERATURA

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM, et al. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971–2015. A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–1441.
3. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 377:721–731.
4. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2011;63:3918–3930.
5. Tunncliffe DI, Palmer SC, Henderson I, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:1–276.
6. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheumatol* 2010;62:222–233.
7. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
8. Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:303.
9. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *Autoimmun J* 2018;91:45–54.
10. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open* 2019;9:1–8.

Dapagliflozin zpomaluje progresi renální insuficience nejen u diabetiků, ale i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin

Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.

Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je v současné době jediným účinným způsobem, jak zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin. U pacientů s diabetem 2. typu ale progresi chronického onemocnění ledvin zpomalují i inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) v proximálním tubulu. Ve studii CREDENCE inhibitor SGLT2 kanagliflozin zpomalil progresi diabetického onemocnění ledvin a snížil u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.¹

Renoprotektivní a (zčásti) i kardioprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 zřejmě souvisí s aktivací tubuloglomerulární zpětné vazby a s konstrikcí patologicky dilatované aferentní arterioly s následným poklesem glomerulárního tlaku.² Tento účinek je aditivní k blokádě RAAS, která snižuje glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly. Vzhledem k tomu, že je renoprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 převážně hemodynamický a nezávislý na jejich antidiabetickém účinku, bylo možno předpokládat, že by inhibitory SGLT2 mohly příznivě ovlivnit progresi renální insuficience i u nediabetiků.³

Do studie DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease) bylo randomizováno 4 304 pacientů s diabetem 2. typu a nediabetiků s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m² (0,42–1,25 ml/s/1,73 m²) a s poměrem albumin/kreatinin 200–5 000 mg/g (přibližně 20–500 mg/mmol). Do studie nemohli být přijati pacienti s diabetem 1. typu, s ANCA-asociovanou vaskulitidou, lupusovou nefritidou a autozomálně dominantními polycystickými ledvinami a pacienti, kteří byli léčeni imunosupresí méně než šest měsíců před zahájením studie. Všichni zařazení pacienti museli užívat stabilní dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Účastníci studie se však mohli stát i pacienti, pro něž užívání inhibitorů systému RAAS nebylo doporučeno.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě dapagliflozinem 10 mg jednou denně nebo placebem. Randomizace byla stratifikována podle diagnózy diabetu 2. typu (ano vs. ne) a poměru albumin/kreatinin ($\leq 1\,000$ mg/g vs. $> 1\,000$ mg/g). Randomizace pacientů s eGFR 60–75 ml/min/1,73 m² byla předčasně zastavena tak, aby pacientů se stadiem CKD 2 nebylo ve studii více než 10 %. Předem definovaným důvodem k vysazení dapagliflozinu bylo těhotenství nebo diabetická ketoacidóza.

Primárním cílovým ukazatelem byl ve studii DAPA-CKD první výskyt poklesu eGFR o 50 % (potvrzený druhým měřením sérové hodnoty kreatininu po alespoň 28 dnech), vývoj terminálního selhání ledvin (definovaného jako nutnost dialýzy po dobu alespoň 28 dnů, transplantace nebo trvalý pokles eGFR na < 15 ml/min/1,73 m² potvrzený druhým měřením sérové koncentrace kreatininu po alespoň 28 dnech) nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými ukazateli byly v následujícím pořadí: 1. složený renální cílový ukazatel (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin), 2. složený kardiovaskulární cílový ukazatel (definovaný jako hospitalizace pro srdeční selhání nebo smrt z kardiovaskulárních příčin), 3. celková mortalita.

Zvláštní pozornost byla věnována závažným nežádoucím účinkům vedoucím k vysazením studijní medikace a také k predefinovaným nežádoucím účinkům, které byly již dříve popsány v možné souvislosti s léčbou inhibitory SGLT2 (volumová deplece, závažná hypoglykemie, fraktury kostí, amputace, možná diabetická ketoacidóza).

Statistická síla studie byla kalkulována na základě předpokladu, že bude potřeba dosažení 681 primárních cílových ukazatelů, aby bylo možno detekovat 22% pokles relativního rizika (RR) u pacientů léčených dapagliflozinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem s 90% statistickou silou na 5% hladině významnosti za předpokladu,

že se v placebové větvi vyskytne 7,5 % primárních cílových ukazatelů ročně. Samostatně byl hodnocen vliv dapagliflozinu (ve srovnání s placebem) na vývoj odhadované glomerulární filtrace v prvních dvou týdnech po zahájení léčby, od druhého týdne léčby do skončení léčby a celkový pokles od začátku léčby do 30. měsíce léčby.

Během 18 měsíců bylo do studie zařazeno celkem 7 517 pacientů, z nichž bylo nakonec randomizováno 4 304 pacientů.⁴ Průměrný věk pacientů byl $61,8 \pm 12,1$ roku, 33,1 % účastníků byly ženy. Průměrná eGFR byla $43,1 \pm 12,4$ ml/min/1,73 m², průměrný poměr albumin/kreatinin 949 mg/g kreatininu. Celkem 67,5 % pacientů tvořili diabetici 2. typu. Studie byla předčasně ukončena 26. 3. 2020 pro jasně pozitivní výsledek již po dosažení 408 primárních cílových ukazatelů. Střední doba sledování pacientů ve studii dosahovala 2,4 roku. Podávání dapagliflozinu bylo předčasně ukončeno v průběhu studie u 274 účastníků a podávání placeba u 309 účastníků (12,7 % vs. 14,4 %). Studii dokončilo 4 289 účastníků (99,7 %, tj. byla u nich k dispozici data na konci doby sledování).

Primární složený cílový ukazatel (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) se vyskytl u 9,2 % pacientů léčených dapagliflozinem a u 14,5 % pacientů v placebové skupině (RR 0,61, $p < 0,001$). Pacienti léčení dapagliflozinem měli nižší výskyt všech komponent primárního složeného cílového ukazatele a počet pacientů, které bylo nutno léčit, aby se předešlo jednomu primárnímu složenému cílovému ukazateli, byl 19. Vliv dapagliflozinu na primární složený cílový ukazatel byl konzistentní ve všech predefinovaných podskupinách. U pacientů s diabetem 2. typu snížil dapagliflozin riziko primárního složeného cílového ukazatele o 36 %, u nediabetiků dokonce o 50 %.

Také incidence každého ze sekundárních cílových ukazatelů byla nižší u pacientů léčených dapagliflozinem než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Riziko složeného renálního cílového ukazatele (definovaného jako trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin) snížil dapagliflozin ve srovnání s placebem o 44 % ($p < 0,001$). Riziko cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání snížil dapagliflozin o 29 % ($p = 0,009$). Celková mortalita činila 4,7 % u pacientů léčených dapagliflozinem a 6,8 % u pacientů v placebové větvi (RR 0,69, $p = 0,004$).

Průměrná rychlost poklesu eGFR od vstupu do studie do 30. měsíce byla u pacientů léčených dapagliflozinem $-2,86 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² a u pacientů ve skupině placeba $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m², rozdíl mezi oběma skupinami ($0,93$ ml/min/1,73 m²) byl statisticky významný. V prvních dvou týdnech po vstupu do studie byl pokles eGFR větší u pacientů léčených dapagliflozinem ($-3,97 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²) než u pacientů dostávajících placebo ($-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²), od druhého týdne do konce sledování byl ale roční pokles eGFR u pacientů léčených dapagliflozinem ($-1,67 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²) statisticky významně nižší než u pacientů na placebo ($-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²).

Výskyt nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků byl u pacientů ze skupiny dapagliflozinu a placeba podobný. Diabetická ketoacidóza se vyskytla u dvou pacientů ze skupiny placeba, ale ani u jednoho z pacientů léčených dapagliflozinem. U nediabetiků se nevyskytla ani diabetická ketoacidóza, ani těžká hypoglykemie. Fourniérova gangréna se vyskytla jen u jednoho pacienta v placebové skupině.

KOMENTÁŘ

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

V komentované studii DAPA-CKD tedy dapagliflozin přidáný navíc k inhibici RAAS ve srovnání s placebem zpomalil progresi renální insuficience a snížil kardiovaskulární morbiditu a celkovou mortalitu u pacientů s diabetem 2. typu i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin.

Renoprotektivní účinek inhibitoru SGLT2 kanagliflozinu byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ve studii CREDENCE.¹ Dolní limit odhadované glomerulární filtrace pro zařazení do studie CREDENCE byl podobně jako v předchozích primárně kardiovaskulárních studiích (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI) 30 ml/min/1,73 m². Ve studii DAPA-CKD bylo 14,5 % pacientů, kteří měli eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m². Navíc byli do studie DAPA-CKD zařazeni nejen diabetici 2. typu, ale i nediabetici s chronickým onemocněním ledvin (32,5 % všech pacientů randomizovaných do studie). Studie DAPA-CKD tedy rozšířila spektrum pa-

cientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kteří mají užitek z léčby inhibitory SGLT2, a navíc poprvé prokázala příznivý efekt inhibice SGLT2 na vývoj renální funkce i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin. Je také třeba zdůraznit, že naprostá většina pacientů byla léčena inhibitory RAAS, příznivý účinek dapagliflozinu byl tedy k účinku inhibitorů RAAS aditivní.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají vysokou mortalitu. Dapagliflozin ve studii DAPA-CKD ve srovnání s placebem nejen významně zpomalil progresi chronické renální insuficience, ale také snížil celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu (hospitalizace pro srdeční selhání) a mortalitu. Zlepšení kardiovaskulární prognózy bylo prokázáno i ve dvou předchozích studiích s dapagliflozinem (DECLARE-TIMI a DAPA-HF) a je konzistentní i s kardioprotektivními účinky empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME a kanagliflozinu ve studiích CANVAS a CREDENCE.

Léčba dapagliflozinem byla ve vysoce rizikové populaci s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2–4 velmi dobře tolerována. U pacientů s diabetem 2. typu léčených dapagliflozinem nebyly zjištěny žádné případy diabetické ketoacidózy a u nediabetiků léčených dapagliflozinem nebyl doložen žádný případ těžké hypoglykemie.

Ve studii DAPA-CKD byl podobně jako v jiných studiích s glifloziny zaznamenán časný pokles odhadované glomerulární filtrace následovaný její dlouhodobou stabilizací. Vstupní pokles eGFR je důsledkem aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby a poklesu glomerulárního tlaku, který je z dlouhodobého hlediska renoprotektivní. Vzhledem k absenci sledování vývoje eGFR po vysazení dapagliflozinu nebylo možno ve studii DAPA-CKD potvrdit reverzibilitu poklesu eGFR tak, jak byla pozorována po vysazení dapagliflozinu ve studiích DECLARE-TIMI a DAPA-HF.^{5,6}

Jaké bude místo dapagliflozinu a dalších inhibitorů SGLT2 v léčbě diabetického i nediabetického chronického onemocnění ledvin? Mnohem jasnější je to u pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu. Sekun-

dární analýza studie CREDENCE⁷ ukazuje, že největší přínos z léčby kanagliflozinem měli pacienti s albuminurií nad 300 mg/g kreatininu a eGFR 40–60 ml/min/1,73 m². Ve studii DAPA-CKD byl příznivý vliv dapagliflozinu na renální cílové ukazatele srovnatelný u pacientů s albuminurií vyšší a nižší než 1 000 mg/kg i u pacientů s eGFR nižší a vyšší než 45 ml/min/1,73 m². Podrobnější analýzy budou jistě následovat.

Nové guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) pro léčbu diabetického onemocnění ledvin⁸ doporučují léčbu inhibitorem SGLT2 u všech pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.

Efekt dapagliflozinu na progresi renální insuficience byl u nediabetiků minimálně stejně významný jako u diabetiků, u pacientů s glomerulonefritidou (nejčastěji šlo o IgA nefropatii – 270 pacientů) snížil dapagliflozin výskyt primárního složeného cílového ukazatele (trvalý pokles eGFR o 50 %, terminální chronické selhání ledvin nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin) o 57 %. Sekundární analýzy studie DAPA-CKD nám jistě také pomohou upřesnit indikace dapagliflozinu u nediabetiků s progresivním chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
2. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26–39.
3. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274–282.
4. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700–1711.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
6. McMurray JV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
7. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl. 1):i48–i55.
8. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1–S115.

Kardiovaskulární a renální výsledky podávání ertugliflozinu pacientům s diabetem 2. typu

Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435.

Ertugliflozin patří mezi nově používané glifloziny – inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2), s indikací k léčbě pacientů s diabetes mellitus 2. typu (type 2 diabetes mellitus, T2DM). Jeho kardiovaskulární (KV) či renální účinky, již dříve prokázané u jiných gliflozinů, nebyly zatím pevně potvrzeny.

V multicentrické dvojité zaslepené studii s akronymem VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial) autoři náhodně rozdělili pacienty s T2DM, kteří byli starší 40 let a měli aterosklerotickou komplikaci (kardiovaskulární, cerebrovaskulární, ischemickou chorobu dolních končetin), do skupin léčených ertugliflozinem 5 mg nebo 15 mg či placebem. Vyloučeny byly osoby s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m². Primárním cílem studie bylo prokázat non-inferioritu (tj. výsledek stejný či lepší, nikoliv však horší) ertugliflozinu oproti placebu s ohledem na primární cílové ukazatele studie, tj. výskyt závažných KV příhod (kompozit úmrtí z KV příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody). Míra non-inferiority byla 1,3 (horní hranice 95,6% intervalu spolehlivosti pro poměr rizika [ertugliflozin vs. placebo] pro závažné nežádoucí KV příhody). První složený klíčový sekundární cílový ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Celkem bylo do studie randomizováno 8 246 pacientů, kteří byli průměrně sledováni po dobu 3,5 roku, alespoň jednu dávku ertugliflozinu nebo placebo dostalo 8 238 pacientů. K závažné nežádoucí KV příhodě došlo u 653 z 5 493 pacientů (11,9 %) ve skupině s ertugliflozinem a u 327 z 2 745 pacientů (11,9 %) ve skupině s placebem (poměr rizik 0,97; 95,6% interval spolehlivosti [CI] 0,85–1,11; $p < 0,001$ pro non-inferioritu). Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytly u 444 z 5 499 pacientů (8,1 %) ve skupině s ertugliflozinem a u 250 z 2 747 pacientů (9,1 %) ve skupině s placebem (poměr rizik 0,88; 95,8% CI 0,75–1,03; $p = 0,11$ pro superioritu – tj. lepší výsledek než placebo). Poměr rizik úmrtí z KV příčin byl 0,92 (95,8% CI, 0,77–1,11) a poměr rizik úmrtí z renálních příčin, zahájení programu náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) nebo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu byl 0,81 (95,8% CI 0,63–1,04). Amputace byly provedeny u 54 pacientů (2,0 %), kteří dostávali ertugliflozin v dávce 5 mg, a u 57 pacientů (2,1 %), kteří dostávali dávku 15 mg, ve srovnání se 45 pacienty (1,6 %), jimž bylo podáváno placebo.

Autoři studie uzavírají, že u pacientů s T2DM a aterosklerotickým KV onemocněním je ertugliflozin v porovnání s placebem ve vztahu k závažným nežádoucím KV příhodám non-inferiorní (nevede k horším výsledkům).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Ertugliflozin je zatím posledním, čtvrtým perorálním selektivním inhibitorem SGLT2, který byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a podobnými regulačními orgány v jiných zemích k léčbě dospělých diabetiků s T2DM s cílem zlepšit kontrolu glykemie. V rámci řady nových léků uvedených na trh v poslední době, včetně inhibitorů SGLT2, jejichž hlavním efektem mělo být

snížení koncentrace glukózy, FDA nařídil, aby byla hodnocena jejich KV bezpečnost. Proto se logicky nabízí srovnání nově zavedeného ertugliflozinu s již dříve studovanými inhibitory SGLT2 (empagliflozinem, kanagliflozinem, dapagliflozinem).^{1–3} Toto srovnání bylo považováno za zajímavé i z pohledu jejich různé síly inhibice SGLT2 a diskutovaného „class-effect“ gliflozinů versus individuální vlastnosti léků této skupiny.

Dlouhodobé účinky ertugliflozinu na KV a renální výsledky byly cílem hodnocení ve výše uvedené studii VERTIS CV publikované v říjnovém čísle prestižního časopisu New England Journal of Medicine. V této studii zahrnující pacienty s T2DM a prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním bylo prokázáno, že ertugliflozin, pokud byl přidán k doporučeným (guideline-directed) sekundárním preventivním terapeutickým postupům, je ve vztahu k závažným nežádoucím KV příhodám non-inferiorní oproti placebu (tj. nevede k horším výsledkům než placebo). Incidence úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (první klíčový sekundární složený cílový ukazatel) se mezi skupinami v rámci studie významně nelišila. Tento nálezn je však v rozporu s výsledky předchozích studií,¹⁻³ které hodnotily účinky inhibitorů SGLT2 na KV a renální cílové ukazatele a ukázaly konzistentní výhody jejich použití ve vybraných skupinách pacientů, jako jsou nemocní hospitalizovaní pro srdeční selhání a pacienti s progresí onemocnění ledvin.

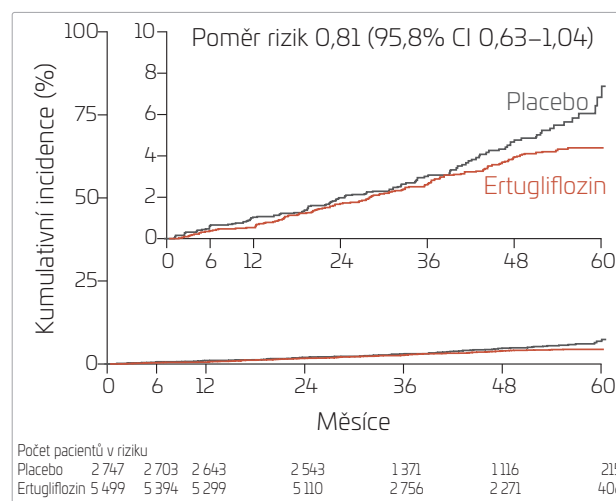
Není jednoznačné vysvětlení, z jakých důvodů výsledky referované studie VERTIS CV nedosáhly dostatečné signifikance, zatímco u mnoha (ale ne u všech) cílových ukazatelů v rámci předchozích studií KV výsledných ukazatelů s inhibitory SGLT2 jí dosaženo bylo. Pacienti zapojení do studie představovali populaci zhruba podobnou té v předchozích studiích, s mírou závažných nežádoucích KV příhod ve výši přibližně 4 % ročně. Použité dávky inhibitorů SGLT2 byly ve srovnání s předchozími studiemi farmakologicky podobné, co se týče inhibice SGLT2, a stejně tak i z hlediska účinku na hodnotu glykovaného hemoglobinu, tělesnou hmotnost a krevní tlak. Mezi studiemi však existují jisté odlišnosti, které by mohly tyto rozdíly vysvětlit. Dlouhodobé trendy intenzivnějších sekundárních preventivních terapií v posledních letech mohly mít ve studii VERTIS CV větší účinek než v dřívějších studiích. Selektivita ertugliflozinu pro SGLT2 versus SGLT1 je vysoká a je podobná jako u empagliflozinu,⁴ ale nemůžeme vyloučit možnost, že rozdíly mezi látkami v této třídě mohou mít za následek skutečné rozdíly ve výsledcích.

Ačkoli sekundární výsledný ukazatel – hospitalizace pro srdeční selhání s poklesem o 30 % – nebyl statisticky testován, poměr rizik a interval spolehlivosti, stejně jako časový průběh těchto posuzovaných příhod, jsou v souladu s účinky pozorovanými v předchozích studiích inhibitorů SGLT2.¹⁻³ Naproti tomu pro nefrology je zajímavé, že nebyl pozorován až tak významný přínos léčby ertugliflozinem pro kombinovaný renální výsledný ukazatel (úmrtí z renálních příčin, vstup do RRT nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru) (obr. 1). Kombinovaný renální cíl byl velmi přísný, a možná proto nevyšel, byť jen těsně, statisticky významně snížený, zatímco předchozí studie s jinými inhibitory SGLT2 (a především renální výsledné ukazatele studie CREDENCE)⁵ ukázaly konzistentní snížení rizika albuminurie a pokles výskytu klinických výsledných ukazatelů složených z renálních událostí. Ve studii

CREDENCE bylo relativní riziko dosažení primárního cílového ukazatele (kompozit terminálního stadia onemocnění ledvin, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo úmrtí z renálních či KV příčin) u kanagliflozinu o 30 % nižší než u placeba. Definice renálních cílových ukazatelů se však liší napříč studiemi, tudíž je nutné provést další analýzu dat ze studie VERTIS CV s využitím různých vybraných cílových ukazatelů.

Konečně, očekávány byly výsledky týkající se výskytu nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky pozorované ve skupině pacientů léčených ertugliflozinem odpovídaly známým rizikům léčivých přípravků třídy inhibitorů SGLT2. Jak se očekávalo, genitální mykotické infekce se vyskytovaly u žen a u mužů v obou skupinách léčených ertugliflozinem častěji než ve skupině s placebem. Na druhou stranu, výskyt závažnějšího akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), infekce močových cest či hypovolemie byly srovnatelné ve všech skupinách. Procento pacientů, kteří podstoupili amputaci, bylo numericky – nikoliv však signifikantně – vyšší v obou skupinách léčených ertugliflozinem než ve skupině s placebem. Konečně procento pacientů, kteří měli diabetickou ketoacidózu, bylo vyšší v obou skupinách pacientů léčených ertugliflozinem než ve skupině s placebem (statistické testování však nebylo provedeno).

Závěrem lze konstatovat, že studie VERTIS CV prokázala, že ertugliflozin je sice KV bezpečný lék, avšak mimo hospitalizace pro srdeční selhání nevedl ke snížení výskytu primárních ani sekundárních KV cílových ukazatelů. Nefroprotektivita se pohybovala na hranici významnosti. O výsledcích studie, zejména o neutrálním vlivu ertugliflozinu na KV či vaskulární komplikace, se bude jistě ještě hodně diskutovat.



OBR. 1 Složené renální výsledné příhody, tj. úmrtí z renálních příčin, zahájení RRT, zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Vyobrazeny jsou Kaplanovy–Meierovy křivky kumulativní incidence (prvního výskytu).

RRT – renal replacement therapy, program náhrady funkce ledvin.

LITERATURA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
4. Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905–2919.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.

Vitamin D – nová možnost léčby onemocnění COVID-19?

Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.

J Steroid Biochem Mol Biol 2020;203:105751.

V únoru letošního roku byla Světovou zdravotnickou organizací pojmenována pneumonie vyvolaná novým typem koronaviru jako COVID-19 (coronavirus disease 2019) a její původce jako SARS-CoV-2. Těžký průběh nemoci vyžaduje hospitalizaci a přibližně u 20 % hospitalizovaných pacientů se vyvine syndrom akutní dechové tísně (ARDS) léčený na jednotkách intenzivní péče (JIP). Již v minulosti bylo zjištěno, že aktivace receptoru pro vitamin D (VDR) může mít příznivý efekt u nemocných s ARDS. Možným mechanismem je ovlivnění cytokinové bouře, regulace systému renin-angiotenzin, modulace aktivity neutrofilů, udržení integrity plicní epitelové bariéry a normalizace zvýšené krevní srážlivosti. V poslední době se objevily studie, které dávají do souvislosti průměrné hodnoty vitaminu D a výskyt úmrtí, resp. mortalitu na COVID-19 v jednotlivých evropských zemích. Nízké koncentrace 25-hydroxycholecalciferolu (25-OHD₃) jsou spojovány s vyšší citlivostí k infekci SARS-CoV-2 a těžším průběhem COVID-19. Vzhledem k závažnosti onemocnění COVID-19 a chybění kauzální léčby byla provedena pilotní studie, která měla ověřit účinnost podávání 25-OHD₃ na průběh onemocnění u nemocných hospitalizovaných v časně fázi COVID-19, zejména nutnost hospitalizace na JIP a mortalitu.

Studie se zúčastnilo 76 nemocných postupně přijatých do nemocnice s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2 a s rentgenovým (rtg) nálezem pneumonie. Indikací k hospitalizaci bylo skóre závažnosti pneumonie (CURB) více než 1. Studie probíhala jako dvojité zaslepená, pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1, 50 pro léčbu 25-OHD₃, 26 pacientů bylo zařazeno do kontrolní skupiny. Randomizace nedosáhla zcela rovnoměrného zastoupení anamnestických rizikových faktorů v obou skupinách, v kontrolní skupině bylo významně více nemocných s hypertenzí a hraničně více diabetiků. Skupiny se nelišily věkem, anamnézou jiného kardiovaskulárního onemocnění než hypertenze, respiračního onemocnění a zastoupením laboratorních parametrů považovaných za rizikové pro průběh onemocnění COVID-19. Všichni nemocní dostávali terapii v té době považovanou za nejlepší možnou: azithro-

mycin, hydroxychlorochin a v případě těžší pneumonie ještě ceftriaxon. Indikace k přeložení na JIP byla posuzována podle předem daného protokolu multidisciplinární komisí.

Pacienti v léčené skupině dostali první den perorálně 25-OHD₃ v dávce 0,532 mg, potom poloviční dávku třetí a sedmý den hospitalizace a dále jedenkrát týdně. Sledování bylo ukončeno propuštěním z nemocnice, překladem na JIP nebo úmrtím pacienta. V kontrolní skupině vyžadovala péči na JIP polovina nemocných (13/26), v léčené skupině jen jeden z padesáti. V kontrolní skupině zemřeli dva nemocní, oba po předchozí hospitalizaci na JIP, v léčené skupině nezemřel nikdo. Rozdíl v potřebě JIP mezi skupinami byl vyhodnocen Fischerovým testem jako významný na hladině $p < 0,001$, pro nerovnováhu rizikových faktorů při randomizaci byla provedena jednoduchá a vícenásobná regresní analýza, která potvrdila statistickou významnost rozdílu na hladině $p = 0,02$ a $p = 0,03$.

Autoři studie v diskusi přiznávají její zjevné slabiny. V době plánování studie nebyla známa obezita jako rizikový faktor pro průběh onemocnění COVID-19, takže nebyla dokumentována hmotnost nemocných a není dostupná hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI). Hodnota 25-OHD₃ nebyla měřena ani vstupně, ani v průběhu sledování. Odvolávají se na obecný deficit vitaminu D u obyvatel Córdoby zjištěný v období končící zimy a počínajícího jara v předchozí studii. 25-OHD₃ zvolili proto, že jde o látku, která má spolehlivější střevní absorpci a nevyžaduje jaterní hydroxylaci, lze tak rychleji dosáhnout zvýšení sérové koncentrace. Z tohoto důvodu nelze srovnat účinnost nativního vitaminu D a 25-OHD₃.

Studie ukázala, že podání 25-OHD₃ pacientům s onemocněním COVID-19 vyžadujícím hospitalizaci může zlepšovat prognózu nemocných. Není jasné, zda je tento účinek závislý na vstupní koncentraci 25-OHD₃, nebo zda je možné jej očekávat i v časnějších fázích nemoci. Studie je chápána jako pilotní a na jejím základě byla navržena rozsáhlejší studie, které by se mělo zúčastnit 15 velkých nemocnic ve Španělsku a která by měla zohlednit obecný pokrok v léčbě COVID-19.

KOMENTÁŘ

MUDr. Petr Táborský, Fresenius Medical Care, Praha

Vitamin D byl objeven na začátku 20. století jako látka ovlivňující metabolismus kostí a absorpci kalcia ve střevě. Zhruba před 50 lety se objevily první zprávy o geografickém gradientu výskytu nejrůznějších chorob, které vedly k hypotéze o vlivu vitaminu D na jejich vznik.^{1,2} Zeměpisná šířka určuje množství a kvalitu dopadajícího slunečního záření, a tím i množství vitaminu D, který se vytváří v kůži. Geografický gradient vykazuje ischemická choroba srdeční, hypertenze, některá autoimunitní onemocnění a některé nádory.^{2,3} Vedle geografického gradientu vysvětluje teorie o vlivu vitaminu D rovněž rasové rozdíly ve výskytu nemocí. Známý je rozdíl mezi černošskou a bělošskou populací ve Spojených státech amerických, podobný fenomén byl popsán ve Velké Británii u imigrantů z indického subkontinentu.^{3,4} Dalším dokladem vlivu vitaminu D je sezonní charakter některých nemocí. V zimních měsících je vyšší krevní tlak, vyšší výskyt akutního infarktu myokardu, ale i větší rozsah ložisek roztroušené sklerózy dokumentovaný magnetickou rezonancí.^{3,5} Observační studie se suplementací vitaminu D potvrzují jeho význam. Jedna z nejpůsobivějších studií pochází z Finska. Finsko má ze všech zemí nejvyšší výskyt diabetu 1. typu, u kterého se předpokládá autoimunitní původ. Studie více než 10 000 dětí ze severního Finska ukázala, že ty, které v prvním roce života dostávaly vitamin D, měly o 88 % nižší riziko vzniku diabetu 1. typu do věku 30 let.⁶

Nemocní trpící chronickým selháním ledvin (CKD) jsou velmi vhodnou skupinou pro studium vlivu vitaminu D. Vyšší věk, komorbidita a omezený pobyt na slunci vedou k nízké hodnotě 25-OHD₃, selhávající ledviny neumožňují hydroxylaci vitaminu D, proto mají pacienti i nedostatek kalcitriolu. Řada studií potvrdila zvýšenou mortalitu u pacientů s CKD, kteří měli nízké hodnoty 25-OHD₃.^{7,8} Příčinou byly zejména kardiovaskulární komplikace: náhlá srdeční smrt a cévní mozkové příhody. Studie s podáváním nativního vitaminu D prokázaly jeho vliv na některé laboratorní ukazatele, ale přesvědčivý efekt na přežívání pozorován nebyl. Zcela mimořádná je Tengova studie s injekčním podáváním hydroxylovaných metabolitů vitaminu D pacientům léčeným dialýzou.⁹ Retrospektivní studie zahrnující 51 037 pacientů ukázala o 26 % nižší mortalitu u nemocných, kteří dostávali kalcitriol nebo parikalciol, ve srovnání s neléčenou skupinou. Subanalýza, která srovnávala oba aktivátory VDR proti sobě, našla výraznější efekt u parikalciolu (roční mortalita 18 % vs. 22 % u kalcitriolu, $p < 0,001$). Efekt se projevil ve všech věkových skupinách, nezávisle na komorbiditách a hodnotě parathormonu.¹⁰

Pokud se zajímáme o vliv vitaminu D na průběh onemocnění COVID-19, podívejme se, co je známo o vitaminu D a infekčních nemocech obecně. Historicky byly první zkušenosti opět epidemiologické. Patří sem úspěšná léčba tuberkulózy rybím tukem v polovině 19. století, později pobyt v horských sanatoriích, jehož podstatou bylo opět zvýšení hodnoty vitaminu D. Za objev léčby kožní tuberkulózy slunečním světlem dostal Niels Ryberg Finsen Nobelovu cenu už v roce 1903. Tuberkulóza má také sezonní výskyt a Afroameričané mají vyšší riziko onemoc-

nění i těžšího průběhu než bělošská populace Spojených států amerických. Podobná souvislost byla nalezena mezi nízkými koncentracemi vitaminu D a vznikem sepse, její závažností, resp. délkou pobytu na JIP.^{2,11}

Sezonní výskyt chřipky v mírném podnebném pásu přímo nabízí souvislost s kolísáním hodnoty vitaminu D. V tropech je sezonnost vázána na období dešťů s trvale zataženou oblohou a minimálním slunečním svitem, tam, kde monzuny nejsou, sezonní výskyt chřipky pozorován nebyl.^{11–13} Nepřímý, ale velmi přesvědčivý důkaz přináší analýza chřipkové epidemie v letech 1918–1920 v USA.¹³ Komplikovaný průběh s pneumonií a mortalita velmi těsně korelovaly se zeměpisnou šířkou a průměrným slunečním osvitem v daném místě ($p = 0,005$, resp. $p = 0,009$). Hodnota této studie je v tom, že zpracovává data z doby před objevem vitaminu D, antibiotik a umělé plicní ventilace, tj. není ovlivněna vitaminovými doplňky ani rozdíly v léčbě. Chřipková infekce v závislosti na hodnotě vitaminu D byla studována v USA, konkrétně v Nové Anglii.¹⁴ Sérová koncentrace 25-OHD₃ vyšší než 38 ng/ml byla spojena s třetinovým rizikem ve srovnání s koncentrací nižší než 38 ng/ml. Výsledky prospektivních studií se často liší, ale největší metaanalýza vycházející z 25 studií s úhrnem skoro 11 000 pacientů ukazuje protektivní efekt suplementace vitaminu D na výskyt akutních respiračních infekcí s tím, že doporučuje denní nebo týdenní podávání, a nejlepší výsledek lze logicky očekávat u pacientů se vstupně nízkými hodnotami 25-OHD₃.¹⁵

Zatímco observační studie pracující se spontánní koncentrací vitaminu D přinášejí poměrně homogenní výsledky, prospektivní randomizované studie s podáváním vitaminu D nejsou zdaleka tak přesvědčivé. Příčin může být více, nejdůležitější se zdají být tyto tři: dosažená hodnota vitaminu D, doba expozice a polymorfismus VDR. Řada studií pracuje s fixní dávkou vitaminu D a dosažené hodnoty neměří, ostatní studie dosáhly hodnoty, která oddělila léčenou a kontrolní skupinu, ale nemusela být dostatečná pro sledovaný jev. Vyšetření hodnoty vitaminu D u Masajů ve východní Africe ukázalo hodnoty v horní polovině „normálního“ rozmezí našich laboratoří.¹⁶ Doba expozice během studie může být příliš krátká na ovlivnění takových jevů, jako jsou kardiovaskulární komplikace nebo výskyt maligních tumorů. Vedle celkové doby expozice může mít vliv i její načasování. Ukazuje to zkušenost s imigranty na britských ostrovech, nežádoucími důsledky nedostatku vitaminu D jsou více postiženi ve druhé generaci, které chybí vitamin D od narození.⁴ Polymorfismy VDR vykazují podobnou asociaci s některými chorobami jako samotná hodnota vitaminu D, interference obou parametrů může ovlivnit výsledky studií.^{4,11,17}

Studie zabývající se vitaminem D u COVID-19 opět nacházejí geografický gradient pro závažnost onemocnění i mortalitu, která narůstá o 4,4 % na každý stupeň severní šířky nad 28. rovnoběžkou.^{13,18} Tam, kde byla dostupná informace o hodnotě vitaminu D, platí, že vyšší hodnoty, obvykle vyšší než 30 ng/ml, jsou spojeny s lehčím průběhem a nižší mortalitou.¹⁹ Rozdíl v hodnotě vitaminu D by mohl vysvětlovat i velké

rasové rozdíly v mortalitě na COVID-19, potvrzené v USA, ale i v jiných zemích.

Komentovaný článek je nejspíše vůbec první studií, která hodnotí suplementaci vitamínu D při infekci SARS-CoV-2. Z hlediska vývoje poznatků o vitamínu D obsahuje několik zajímavých bodů. Potvrzuje skutečnost, že efekt léčby vitamínem D se lépe prokazuje v akutních, krátkodobých studiích.²⁰ Prospektivní studie obvykle nezahrnují tak dlouhý časový úsek, který by byl potřeba k ovlivnění kardiovaskulárních chorob nebo malignit. Dalším důležitým faktorem může být volba přípravku pro substituci. Autoři si vybrali 25-OHD₃, který se ve studiích obvykle nepoužívá, u nás t. č. není jako lék dostupný vůbec. Svoji volbu zdůvodňují dříve potvrzenou lepší biologickou dostupností a kratším časem potřebným k dosažení účinné koncentrace u tohoto metabolitu. Některé práce ukazují, že k ovlivnění imunologických procesů je třeba farmakologická dávka, nikoliv pouhá suplementace vitamínu D.^{21,22} Ta je v praxi limitována rizikem hyperkalcemie, proto jsou doporučovány aktivátory VDR s omezenou kalcemickou aktivitou.²¹ Efekt vyšší dávky se patrně uplatnil v již zmíněné Tengově studii, kde bylo dosaženo lepšího přežívání při podávání parikalcitolu ve srovnání s kalcitriolem. V pokusu na zdravých dobrovolnících dokázal parikalcitol snížit bazální koncentrace tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α) a interleukinu 8 (IL-8) i zabránit jejich vzestupu po stimulaci lipopolysacharidem.²³ V jiné studii byl pacientům s CKD podáván parikalcitol jako léčba minerálové a kostní poruchy (CKD-MBD) a současně bylo sledováno vylučování lipokalinu asociovaného s želatinázou neutrofilů (NGAL), IL-17, IL-6, IL-1 β , TNF α a interferonu gama (IFN γ) v moči in

vivo a v krvi po stimulaci fytohemaglutininem in vitro.²⁴ Parikalcitol podávaný intravenózně v dávce 5 μ g dokázal potlačit prozánětlivou aktivitu v obou případech. Druhým mechanismem v obraně proti SARS-CoV-2 je zásah parikalcitolu do systému renin-angiotenzin-aldosteron.²⁵ Vitamin D obecně snižuje produkci reninu, in vitro byl prokázán efekt parikalcitolu na ACE2 (angiotenzin konvertující enzym II), který funguje jako receptor pro vstup SARS-CoV-2. Zda je možné tento jev využít v terapii, je zatím jen tématem pro další výzkum. V klinické studii účinek parikalcitolu na COVID-19 zatím studován nebyl.

Epidemiologická a observační data podporují hypotézu, že vitamin D a jeho metabolity se mohou stát minimálně podpůrnou léčbou onemocnění COVID-19.²⁶ Klinické potvrzení na větším souboru nemocných zatím chybí. Co můžeme již nyní udělat pro naše pacienty? Důsledná suplementace vitamínu D u všech je určitě namístě. V zimním období má u nás nízké hodnoty vitamínu D převážná část populace, riziko předávkování je při běžných suplementačních dávkách prakticky nulové. Podle literárních údajů jsou bezpečné dávky až do 10 000 IU cholekalciferolu denně.^{11,18} Doporučené dávky se podle různých zdrojů pohybují mezi 500 až 2 000 IU denně, u obézních a u starších pacientů s přepokládanou malabsorpcí pak v rozmezí 4 000–6 000 IU denně. Pacientům s diagnózou COVID-19 by měla být podána nárazově velká dávka vitamínu D, doporučováno je až 50 000 IU.¹¹ U pacientů s CKD 3–5 je vhodnější použití hydroxylovaných metabolitů, i když někteří autoři trvají na kombinaci obou.²⁷ V době pandemie COVID-19 může i volbu léčby CKD-MBD ovlivnit „přidaná hodnota“ aktivátorů VDR, jako je parikalcitol.

LITERATURA

- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl):S1689–S1696.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S–1688S.
- Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579–589.
- Grimes DS. Vitamin D and the social aspects of disease. *QJM* 2011;104:1065–1074.
- Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:271–272.
- Hyppönen E, Läärrä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–1503.
- Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:536–543.
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58:374–382.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446–456.
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:2097.
- Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol* 2009;1:215–219.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12:988.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:e11088.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, et al. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr* 2013;52:1115–1125.
- Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6665–6669.
- Benskin LL. A Basic Review of the Preliminary Evidence That COVID-19 Risk and Severity Is Increased in Vitamin D Deficiency. *Front Public Health* 2020;8:513.
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020;15: e0239799.
- Maretzke F, Bechthold A, Egert S, et al. Role of Vitamin D in Preventing and Treating Selected Extraskelatal Diseases – An Umbrella Review. *Nutrients* 2020;12:969.
- Evans RM, Lippman SM. Shining Light on the COVID-19 Pandemic: A Vitamin D Receptor Checkpoint in Defense of Unregulated Wound Healing. *Cell Metab* 2020;32:704–709.

22. Dauletbaev N, Herscovitch K, Das M, et al. Down-regulation of IL-8 by high-dose vitamin D is specific to hyperinflammatory macrophages and involves mechanisms beyond up-regulation of DUSP1. *Br J Pharmacol* 2015;172:4757–4771.
23. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, et al. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF-alpha and IL-8 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int Urol Nephrol* 2010;42:181–185.
24. Lucisano S, Arena A, Stassi G, et al. Role of Paricalcitol in Modulating the Immune Response in Patients with Renal Disease. *Int J Endocrinol* 2015;2015:765364.
25. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med* 2020 Jul 2;10.1111/joim.13149.
26. Arboleda JF, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/COVID-19 Therapeutics? *Front Immunol* 2020;11:1523.
27. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs. *Semin Dial* 2010;23:239–243.

Selektivní aktivátor receptoru vitamínu D (VDR) ¹⁻³

- Menší intestinální absorpce kalcia ⁴
- Bezpečnost a účinnost při supresi PTH ^{1-3*}
- Signifikantně nezvyšuje hladinu kalcia a fosforu v séru ^{1-3*}



ZEMPLAR® léčba pacientů s SHPT

*Monitoring pacientů a individuální titrace dávek jsou nezbytné k udržení fyziologických hodnot a optimálního snížení hladiny PTH.

Zemplar® v injekčním roztoku je indikován v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu (SHPT) spojenovaného s chronickou renální nedostatečností (chronické onemocnění ledvin [CKD] 5. stádia). Tobolky Zemplar® jsou indikovány v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickou renální nedostatečností (CKD 3. a 4. stádia) a pacientům s chronickým renálním selháním (CKD 5. stádia) na hemodialýze (HD) nebo peritoneální dialýze (PD). Zemplar® je kontraindikován u pacientů s příznaky otravy / předávkování vitamínem D, hyperkalcémie nebo citlivosti na terokouloviz látek obsažených v přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 1 mikrogram měkké tobolky • Zemplar 2 mikrogramy měkké tobolky • Složení: Paricalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Přípravek Zemplar je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 až 16 let k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4. Přípravek Zemplar je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 5 u pacientů, kteří podstupují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se užívá třikrát týdně každé 2-4 týdny, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvoď se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o <30%: přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥30% až ≤60%: bez úprav dávky. 3) snížení iPTH o >60% či iPTH <60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každé 2-4 týdny, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml) / 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml) / 60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia >11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P >70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Pacienti po transplantaci ledviny:** s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni. počáteční dávka a algoritmus titrace dávky je stejný, jako u pacientů bez transplantace ledviny. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku a fosforu. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar tobolky u dětí ve věku do 10 let nebyla dosud stanovena. **Chronické onemocnění ledvin, stadium 3 a 4 (pacienti ve věku od 10 do 16 let): Úvodní dávka:** Doporučená počáteční dávka tobolek paricalcitolu je 1 µg, podávaná třikrát týdně, ne častěji než jednou za dva dny. **Titrační dávky:** Následné dávkování má být individuální a založené na iPTH, sérových hladinách vápníku a fosforu tak, aby byla udržována hladina iPTH mezi 35 a 69 pg/ml (stadium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stadium 4). Dávka paricalcitolu může být postupně zvyšována o 1 µg každé 4 týdny, s dodržení režimu dávkování třikrát týdně. Dávka může být kdykoli snížena o 1 µg nebo může být udržována, pokud pacient dostává dávku 1 µmikrogram. Podávání paricalcitolu může být zastaveno, vyžaduje-li pacient snížení dávky při dávkování 1 mikrogram třikrát týdně, a opět zahájení, když je potřeba. Maximální dávka podávaná v klinické studii byla 7 µg v jednotlivé dávce. **Chronické onemocnění ledvin, stadium 5:** Účinnost přípravku Zemplar u dětí s CKD stadia 5 nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkobrotovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazbače fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak bez změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potence toxicitu digitalisu. S paricalcitem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojícímu dítěti a přínos laktujícímu ženě. **Nežádoucí účinky:** hyperkalcémie, hyperfosfatémie, zvýšení kalcio-fosfátového produktu, **méně časté:** pneumonie, hypersenzitivita, angioedém, laryngeální edém, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, závrať, dysgeuzie, bolest hlavy, palpitace, brnění, diskomfort, zácpa, průjem, sucho v ústech, gastrostafagální refluxní choroba, nauzea, zvracení, akné, pruritus, vyrážka, kopřivka, svalové křeče, myalgie, citlivost prsu, astenie, malátnost, periferní edém, bolest, zvýšení kreatininu v krvi, abnormální hodnoty jaterních enzymů. **Pediatrická populace:** U dětí starších 10 let je povaha bezpečnostního profilu podobná tomu, který lze pozorovat u dospělých. **Nežádoucí účinky:** u pacientů léčených paricalcitem zahrnovaly hyperkalcémie (4/47, 9 %), hyperfosfatémie (2/47, 4 %), bolest hlavy (1/47, 2 %) a nauzeu (1/47, 2 %). **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 20.11.2019. *Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 - Stodůlky, Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 2 mikrogramy/ml injekční roztok • Zemplar 5 mikrogramů/ml injekční roztok • Složení: Paricalcitolum 2 µg nebo 5 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u hemodialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 5. **Dávkování:** Zemplar injekční roztok je podáván centrálním žilním katetrem během hemodialýzy. **Úvodní dávka:** se vypočte podle výchozích hladin iPTH. Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/ml] / 80 a podá se i.v. bolusem, ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o <30 %: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o ≥30 %: ≤60 µg: dávka beze změn; pokles iPTH o >60 %: snížení o 2-4 µg; hladina iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml): snížení o 2-4 µg. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti s podáváním. Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar u dětí nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení potřebných fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky. Pokud dojde k rozvoji klinicky významné hyperkalcémie u pacientů užívajících vazbače fosfátů na bázi vápníku, je vhodné dávku kalciového vazbače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání. Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitamínu D se nesmí podávat společně s paricalcitem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcémie a zvýšení součinu Ca x P. Toxicita digitalisu je potencionována hyperkalcémií z jakékoli příčiny, proto je při podávání digitalisu souběžně s paricalcitem nutné opatrnost. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly s paricalcitem v injekční formě provedeny. Interakční studie zaměřená na současné užívání ketokonazolu a paricalcitolu byla provedena u lékové formy tobolek. Vysoké dávky přípravku s obsahem kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Přípravky s obsahem hliníku (např. antacida, léky vázající fosfáty) se nesmí dlouhodobě podávat s léčivými přípravky s obsahem vitamínu D, protože se mohou vyskytnout hypermagnezémie. Při současném podávání s ketokonazolem a digitalisem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání paricalcitolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podávání přípravku Zemplar se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se paricalcitol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování paricalcitolu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zemplar. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv paricalcitolu na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** **Časté:** bolest hlavy, dysgeuzie, pruritus, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, hyperfosfatémie. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Zemplar 2 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml. Zemplar 5 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml nebo po 2 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** 56/391/10-C a 56/198/04-C. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2020. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

REFERENCE: 1. Al-Baag F, Yadav P, Al-Rifai A. Paricalcitol in secondary hyperparathyroidism and the survival benefit in patients with chronic kidney disease. 2011 Journal of Renal Care 37(2), 75-79. 2. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) tobolky, datum poslední revize textu 20. 11. 2019. 3. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) injekční roztok, datum poslední revize textu 29. 6. 2020. 4. Lund R, Andress D, Arndahl M, Williams L, Heaney R. Differential Effects of Paricalcitol and Calcitriol on Intestinal Calcium Absorption in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol 2010;31:165-170.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5
tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100
www.abbvie.cz

abbvie

Jsou pacienti po transplantaci ledviny ohroženi vyšším rizikem onemocnění COVID-19?

Elias M, Pievani D, Randoux C, et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes.

J Am Soc Nephrol 2020;31:2413–2423.

Z nedávných studií víme, že infekce COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny je asociována s vysokou morbiditou a mortalitou. Na druhou stranu, nejsou pro tuto populaci známy rizikové faktory pro onemocnění COVID-19. Cílem prospektivní multicentrické studie bylo popsat výskyt infekce COVID-19 a identifikovat rizikové faktory tohoto onemocnění u neselektované populace pacientů po transplantaci ledviny. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří v období let 2004–2019 podstoupili transplantaci ledviny v jedné ze dvou nemocnic na severu Paříže (Saint-Louis, Bichat). Z analýzy byli vyřazeni pacienti, u nichž došlo k selhání štěpu, k úmrtí nebo kteří byli ztraceni ze sledování. Do této studie vstoupilo celkem 1 216 pacientů po transplantaci ledviny. Pacienti byli v období od 1. 3. do 31. 4. 2020 telefonicky kontaktováni každé dva týdny (celkem třikrát) a dotazováni na svůj klinický stav, funkci štěpu ledviny a možné symptomy onemocnění COVID-19. Při suspekci na onemocnění COVID-19 jim byla doporučena návštěva lékaře a provedení diagnostického testu. Kromě pravidelných telefonátů měli po celou dobu k dispozici telefonickou linku ke konzultaci zdravotního stavu.

Z 1 216 pacientů po transplantaci ledviny došlo ve sledovaném období dvou měsíců k infekci COVID-19 u 66 (5 %) z nich. Průměrný věk COVID-19 pozitivních pacientů byl 56,4 roku, 56 % pacientů tvořili muži. U jednoho pozitivního pacienta se jednalo o retransplantaci, čtyři pacienti podstoupili kombinovanou transplantaci ledviny a jater, případně ledviny a pankreatu. V uvedených parametrech se pacienti s infekcí COVID-19 významně nelišili od osob, u kterých k infekci nedošlo. Ve srovnání s neinfikovanými pacienty byli COVID-19 pozitivní pacienti častěji po transplantaci ledviny od zemřelého dárce (97 % vs. 86 %, $p < 0,001$) a patřili k jiné než bílé rase (36 % vs. 17,2 %, $p < 0,001$).

Mezi nejčastější příznaky infekce COVID-19 patřila horečka (77 %), kašel (58 %), dušnost (39 %), průjem (26 %),

ztráta čichu či chutě (11 %). Klinický stav u 60 (91 %) pozitivních pacientů si vyžádal hospitalizaci, zatímco šest stabilních pacientů bylo léčeno v domácí péči. Závažný průběh vedl u 15 pacientů (22 %) k překladi na jednotku intenzivní péče a k zahájení invazivní plicní ventilace. U většiny těchto pacientů (92 %) byly na rentgenu/výpočetní tomografii (RTG/CT) pozorovány bilaterální/multifokální opacity mléčného skla, dušných bylo 80 % pacientů. Za zmínku stojí, že ke ztrátě čichu a chutě došlo jen u pacientů s méně závažným průběhem bez potřeby invazivní plicní ventilace.

Imunosupresivní léčba byla redukována častěji u pacientů s potřebou invazivní plicní ventilace (87 %) než u pacientů s méně závažným průběhem (57 %). Mezi nejčastější úpravu imunosuprese (u 38 pacientů ze 61) patřilo přerušení léčby antimetabolity (mykofenolát mofetil, kyselina mykofenolová, azathioprin) a pokračování v udržovací léčbě takrolimem či cyklosporinem A a kortikoidy. K vysazení kalcineurinových inhibitorů se přistoupilo u dvou pacientů, k oddálenému podání dávky belataceptu došlo u jednoho pacienta, k úplnému ukončení imunosuprese u dvou pacientů v závažném stavu. Léčbu hydroxychlorochinem dostalo sedm pacientů, jednomu pacientovi byla aplikována jedna dávka tocilizumabu a dva pacienti byli léčeni ekulizumabem.

Úmrtnost související s onemocněním COVID-19 v celkové studijní populaci po transplantaci ledviny byla 1 %. Zemřelo 16 ze 66 (24 %) pacientů pozitivních na COVID-19. Úmrtnost byla vyšší ve skupině s invazivní plicní ventilací (73 %) než ve skupině bez invazivní plicní ventilace (10 %).

U 28 (42 %) pacientů s COVID-19 došlo k rozvoji akutního poškození ledvin (AKI), přičemž u deseti z nich se jednalo o AKI 1. stupně, u dvou pacientů se rozvinulo AKI 2. stupně a u 13 pacientů AKI 3. stupně. Sedm pacientů vyžadovalo náhradu funkce ledvin, všichni patřili do skupiny se závažným průběhem na invazivní

plicní ventilaci. K obnovení výchozí renální funkce došlo u všech přeživších pacientů ještě před propuštěním z nemocnice.

Jako nezávislý rizikový faktor pro vznik onemocnění COVID-19 byla identifikována příslušnost k jiné než bílé rase (poměr šancí [OR] 2,17; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,23–3,78; $p = 0,007$), obezita (OR 2,19; 95% CI

1,19–4,05; $p = 0,01$), astma nebo chronické plicní onemocnění (OR 3,09; 95% CI 1,49–6,41; $p = 0,002$) a diabetes mellitus (OR 3,33; 95% CI 1,92–5,77; $p = 0,001$).

Uvedená studie prokazuje vysokou mortalitu na onemocnění COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny a stanovuje rizikové faktory pro vznik onemocnění COVID-19 v této specifické populaci.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D.

V souvislosti s infekcí COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny se nabízejí tyto základní otázky:

Mají pacienti po transplantaci ledviny zvýšené riziko infekce?

Je zvýšené riziko infekce způsobeno chronickou imunosupresí?

Je klinický průběh infekce COVID-19 závažnější ve srovnání s pacienty s normální imunitou?

Jaké jsou (modifikovatelné) rizikové faktory onemocnění COVID-19?

Jak by měla být řízena imunosuprese u pacientů infikovaných COVID-19?

Lze identifikovat nemocného s očekávaným těžkým průběhem infekce COVID-19?

Tato prospektivní studie nabízí komplexní pohled na onemocnění COVID-19 u velké a neselektované populace imunosuprimovaných pacientů. U celkem 1 216 pacientů po transplantaci ledviny zkoumala výskyt a klinický průběh infekce COVID-19 v průběhu dvou měsíců ve vrcholné fázi epidemie ve Francii. Infekcí COVID-19 se nakazilo 5 % transplantovaných pacientů, což je mnohonásobně více ve srovnání s prevalencí v obecné francouzské populaci ve sledovaném období (0,3 %).

Zatímco klinická prezentace infekce COVID-19 byla srovnatelná s obecnou populací (mezi nejčastějšími symptomy patřily horečka, kašel, dušnost), úmrtnost na infekci COVID-19 v populaci pacientů po transplantaci byla značně vyšší. Ze 66 infikovaných pacientů jich zemřelo 16. Tato 24% úmrtnost u COVID-19 pozitivních pacientů po transplantaci ledviny daleko převyšuje 1–5% mortalitu v obecné populaci a je v souladu s 20–28% mortalitou hlášenou z jiných transplantáčních center ve Spojených státech amerických a v Evropě.^{1–5} Vysvětlení pravděpodobně spočívá ve vyšším riziku závažných virových infekcí u imunosuprimovaných pacientů, a to z důvodu snížené imunitní odpovědi, zejména v přítomnosti přidružených onemocnění typických pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin.

Komentovaná studie identifikovala rizikové faktory pro rozvoj onemocnění COVID-19, a to přidružená onemocnění a rasu. Potvrdila, že v souladu s obecnou populací představuje obezita, diabetes mellitus, asthma bronchiale a chronické plicní onemocnění⁶ nezávislý rizikový faktor onemocnění COVID-19. Na rozdíl od běžné populace nenalezla vliv věku, krevní skupiny a kuřáctví. Studie navíc odhalila příslušnost k jiné než bílé rase

jako zásadní rizikový faktor vzniku onemocnění COVID-19. Na skutečnost, že infekční nemoci se častěji vyskytují u minorit, již bylo poukázáno jak v předchozích, tak v současné pandemii.^{7,8} Kromě rasy samotné se pravděpodobně jedná i o vyjádření jistého sociálního kontextu zodpovědného za zvýšené riziko infekční nákazy. Trendy z jednorozměrné analýzy naznačily, že infekcí COVID-19 častěji onemocněli pacienti po transplantaci ledviny od zemřelých dárců a v kratší době od transplantace, což může naznačovat vliv doznívající indukční depleční léčby používané v perioperačním období.

Autoři dále popsali management imunosuprese u COVID-19 pozitivních pacientů po transplantaci ledviny. Pacientům s lehkým a středně těžkým průběhem nebyla imunosuprese nijak upravována. Při závažnějším průběhu infekce bylo nejčastější strategií vysazení antimetabolitů. Nicméně i přes vysazení antimetabolitů u všech pacientů závislých na invazivní plicní ventilaci byla úmrtnost v této skupině vysoká (73 %). Otázkou tak zůstává, jaká je nejvhodnější úprava imunosupresivní léčby, kdo je kandidátem úplného vysazení imunosuprese či kdy je vhodná doba k návratu k původní imunosupresivní medikaci.

Cílem studie nebylo odpovědět na otázku, jak specificky léčit COVID-19 pozitivní pacienty po transplantaci ledvin. Autoři popsali podání hydroxychlorochinu, tocilizumabu a ekulizumabu u jednotek pacientů. Obecně se jako vhodný cíl léčby jeví ovlivnění interakce mezi virem a hostitelem, potlačení cytokinové bouře či přemrštěné antivirové imunitní odpovědi. Předmětem současného zkoumání jsou virostatika remdesivir, lopinavir/ritonavir, antimalarikum hydroxychlorochin, ať už samotný, nebo v kombinaci s azitromycinem. U závažného průběhu onemocnění COVID-19 se syndromem cytokinové bouře se zkouší monoklonální protilátka proti receptoru interleukinu 6 – tocilizumab. Většina těchto studií primárně vylučuje z náboru pacienty s chronickým onemocněním ledvin a v registru studií (www.clinicaltrials.gov) aktuálně nefiguruje žádná randomizovaná studie se zaměřením na podávání specifické medikace u pacientů po transplantaci ledviny.

Limitací komentované studie je relativně krátká doba dvouměsíčního sledování. Navíc k testování na COVID-19 byli doporučeni pouze symptomatictí pacienti, jelikož se rozsáhlý screening asymptomatických pacientů v té době ve Francii neprováděl. Skutečná prevalence onemocnění COVID-19 v popu-

laci pacientů po transplantaci, potažmo u asymptomatických jedinců tak bude pravděpodobně ještě vyšší.

Závěrem je potřeba zmínit, že komentovaná studie definovala rizikové faktory vzniku infekce COVID-19 po transplantaci

ledviny ve shodě s daty z obecné populace. Dalším přínosem by bylo určení rizikových faktorů závažného průběhu infekce a identifikace pacientů v riziku úmrtí, u kterých by časná úprava imunosuprese mohla zvrátit nepříznivý průběh.

LITERATURA

1. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med* 2020;382:2475–2477.
2. Columbia University Kidney Transplant Program: Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1150–1156.
3. Banerjee D, Popoola J, Shah S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020;97:1076–1082.
4. Coates PT, Wong G, Druke T, et al. Associate Editors for the Entire Editorial Team: Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int* 2020;97:1074–1075.
5. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020;20:1849–1858.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
7. Zhao H, Harris RJ, Ellis J, Pebody RG. Ethnicity, deprivation and mortality due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) in England during the 2009/2010 pandemic and the first post-pandemic season. *Epidemiol Infect* 2015;143:3375–3383.
8. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA* 2020;323:1891–1892.

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

Avacopan jako přídatná terapie ANCA asociované vaskulitidy

Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.

ACR Open Rheumatol 2020;2:662–671.

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátka proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou systémová autoimunitní onemocnění charakterizovaná zánětem a nekrózou cévní stěny, která mohou ohrozit funkci orgánů nebo i život. Standardní terapie AAV zahrnuje vysokodávkované kortikosteroidy a buď cyklofosfamid, nebo rituximab.¹ Tato terapie významně zlepšila přežití pacientů s AAV, ale je zatížena toxicitou. Stále jsou proto hledány bezpečnější léčebné postupy.

V patogenezi AAV hraje úlohu aktivace alternativní cesty komplementu, která působí přes C5a receptor (C5aR) neutrofilních leukocytů. Avacopan, perorálně podávaná malá molekula, antagonist C5aR, byl již hodnocen v léčbě AAV u 67 pacientů ve studii fáze II CLEAR,² kde byla avacopanem úplně nebo částečně nahrazena standardní dávka kortikosteroidů. Výsledky léčby avacopanem se významně nelišily od terapie se standardní dávkou kortikosteroidů, a terapie avacopanem by tak mohla vést k podstatnému snížení dávky kortikosteroidů v léčbě vaskulitidy. V nyní komentované práci jsou prezentovány výsledky druhé studie fáze II s avacopanem, studie CLASSIC, jejímž cílem bylo zhodnocení bezpečnosti avacopanu podaného jako přídatná terapie ke standardní léčbě AAV.

CLASSIC byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se třemi větvemi léčby, jež porovnávala dvě různé dávky avacopanu přidané ke standardní terapii a standardní terapii AAV samotnou. Všichni pacienti byli léčeni cyklofosfamidem nebo rituximabem se standardní dávkou kortikosteroidů.

Do studie mohli vstoupit pacienti starší 18 let s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV typu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy, s pozitivitou PR3 (proteináza 3)- nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA protilátek, glomerulární filtrací ≥ 20 ml/min/1,73 m² a aspoň jednou velkou nebo aspoň třemi malými nebo aspoň dvěma renálními položkami ve skóre aktivity vaskulitidy BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). Vylučovací kritéria zahrnovala rychle progredující glome-

rulonefritidu s předpokladem zahájení dialýzy do sedmi dnů nebo závažnější krvácení do plic.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří větví k 12týdenní léčbě: 1) placebem a standardní terapií (SOC), 2) avacopanem v dávce 10 mg 2× denně a SOC nebo 3) avacopanem v dávce 30 mg 2× denně a SOC. SOC zahrnovala terapii pulsním i.v. cyklofosfamidem nebo rituximabem. Všichni pacienti také dostali prednison v dávce 60 mg/den, která byla postupně snižována na 10 mg/den do týdne 11 a na 0 mg/den do týdne 20. Avacopan byl podáván 84 dnů (12 týdnů) s následným stejně dlouhým sledováním.

Publikované výsledky zachycují prvních 12 týdnů studie. Primárním cílovým parametrem studie byla incidence nežádoucích účinků. Účinnost byla hodnocena dosažením odpovědi na léčbu (pokles o aspoň 50 % ve skóre BVAS) v den 85, rychlým poklesem (v den 29) skóre BVAS k 0, změnou v indexu chronického poškození (Vasculitis Damage Index, VDI), renální odpovědí a hodnocením kvality života.

Do studie bylo ve Spojených státech amerických a v Kanadě v letech 2015–2016 zařazeno 42 pacientů s AAV, 13 pacientů bylo randomizováno k podání pouze SOC, 13 k avacopan 10 mg a 16 k avacopan 30 mg. Průměrný věk pacientů byl 58 let a 55 % z nich byly ženy. Zastoupení PR3-ANCA a MPO-ANCA pozitivních pacientů bylo vyrovnané, 64 % pacientů mělo nově diagnostikovanou vaskulitidu a stejné bylo i zastoupení renálního postižení. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 59,4 ml/min/1,73 m². Většina pacientů (93 %) byla v rámci SOC léčena rituximabem.

Během období léčby trvajícího 84 dní byl výskyt nežádoucích účinků podobný ve všech větvích studie (100 % u SOC, 85 % u avacopanu 10 mg a 94 % u avacopanu 30 mg). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypertenze (31 % u pacientů léčených SOC a 21 % v obou skupinách léčených avacopanem hodnocených dohromady). Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Infekce se vyskytly u 15 % pacientů léčených

SOC a u 24 % pacientů léčených avacopanem (bez statisticky významného rozdílu). Výskyt závažných nežádoucích účinků byl také podobný ve všech skupinách (15 % u SOC, 17 % při terapii avacopanem). Z důvodu nežádoucích účinků byla terapie ukončena u 15 % pacientů se SOC a 14 % pacientů s avacopanem.

Účinnost léčby byla vysoká ve všech větvích studie. Klinická odpověď v den 85 byla u 85 % léčených SOC, 92 % při léčbě avacopanem 10 mg a 80 % při léčbě avacopanem 30 mg a odpověď byla podobná ve všech podskupinách pacientů (např. dle typu ANCA positivity), i když malý

počet pacientů bránil podrobnějším analýzám. Nárůst poškození měřeného indexem VDI byl numericky vyšší při terapii SOC než při podávání avacopanem (0,3 vs. 0,1). Při terapii avacopanem 30 mg bylo také numericky častěji dosaženo časné remise (20 % vs. 15 % při SOC a 8 % při avacopanem 10 mg), byl pozorován vyšší nárůst v glomerulární filtraci, vyšší míra renální odpovědi i zlepšení v parametrech hodnocení kvality života.

Závěrem autoři shrnují, že avacopan přidáný ke standardní léčbě byl u AAV dobře tolerován a ve vyšší dávce se zdálo, že zlepšuje čas do dosažení remise.

KOMENTÁŘ

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

Přestože se prognóza pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou (AAV) v posledních desetiletích nepochybně zlepšila, celkové přežití je stále horší než u stejně staré zdravé populace. Časté jsou navíc relapsy onemocnění, stávající léčba je zatížena nežádoucími účinky a snížena je i kvalita života pacientů s AAV.^{1,3}

Vysokodávkované kortikosteroidy spolu s cyklofosfamidem byly donedávna nedílnou součástí terapie AAV, ale zatímco dávku cyklofosfamidu se podařilo snížit na minimum, jeho nežádoucí účinky dnes většinou příliš nelimitují péči o pacienty s AAV, a navíc existuje stále častěji využívaná alternativa v podobě rituximabu,⁴ v poslední době byla pozornost věnována zejména možné toxicitě kortikosteroidů.⁴ Kromě nahrazení kortikosteroidů jiným lékem, jako je tomu v případě avacopanem, byly v poslední době úspěšně testovány i možnosti rychlejšího snížení kortikosteroidů a např. studie PEXIVAS ukázala,⁵ že rychlé snížení dávky kortikosteroidů může být cestou k méně nežádoucím účinkům při zachování stejné účinnosti. Léčba AAV zcela bez nutnosti kortikosteroidů ale zůstává lákavou výzvou.

Vzhledem k téměř úplné absenci imunokomplexů při imunofluorescenčním vyšetření biopsií pacientů s AAV (proto „pauciimunní“ glomerulonefritida) se původně nepředpokládalo, že by komplement v patogenezi AAV hrál významnou úlohu. Později se však objevily důkazy o významu alternativní cesty komplementu pro aktivaci neutrofilů u AAV⁶ a experimentální studie⁷ následně vedly k možnému terapeutickému využití blokády receptoru pro složku C5a komplementu (C5aR).

Avacopan (dříve CCX168) je p.o. podávaný inhibitor C5aR.⁸ Zatímco v evropské studii fáze II CLEAR² byla standardní dávka prednisonu nahrazena buď avacopanem a redukovanou dávkou kortikosteroidů (20 mg/den), nebo avacopanem bez kortikosteroidů za současné terapie cyklofosfamidem nebo rituximabem ve všech větvích, nyní komentovaná americká studie fáze II CLASSIC se spíše zabývá otázkou bezpečnosti avacopanem, a co se týče účinnosti, v zásadě potvrzuje výsledky předchozí studie. Provedení studie formou přidání avacopanem

ke standardní terapii lépe zhodnotí případnou toxicitu terapie, ale zajímavějším využitím avacopanem do budoucna je jistě zejména možnost redukce dávky kortikosteroidů. V současné době navíc byly ve formě abstraktu publikovány již i předběžné výsledky studie fáze III nazvané ADVOCATE,⁹ kde byla dávka kortikosteroidů zcela nahrazena avacopanem a bylo potvrzeno, že účinnost avacopanem není nižší než účinnost běžné terapie, a terapie avacopanem by tak mohla vést k podstatnému snížení dávky kortikosteroidů v léčbě vaskulitidy, až jejich úplnému nahrazení.

V žádné dosud provedené studii nevykazoval avacopan závažnější nežádoucí účinky, které by ukazovaly na významné bezpečnostní riziko, a ani ve studii CLASSIC se frekvence nežádoucích účinků mezi větvemi studie příliš nelišila. Při terapii rituximabem nebo cyklofosfamidem není překvapivé, že infekce byly nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, nicméně jejich frekvence nebyla vysoká a typ infekcí se v jedné či druhé větvi neopakoval. Podstatné je, že na rozdíl od ekulizumabu, který je monoklonální protilátkou proti C5 a blokuje i vznik membránu atakujícího komplexu, působí avacopan čistě inhibicí složky C5a, a nezvyšuje tak riziko meningokokové infekce.

Je vhodné zdůraznit, že prezentovaná studie CLASSIC je spíše doplňkovou studií k ostatním studiím s avacopanem. Malý počet pacientů nedovolil významnější statistické porovnání ani mezi jednotlivými větvemi studie, ani v rámci podskupin pacientů. Doba podávání avacopanem byla relativně krátká a z dosud dostupných dat není zřejmé, jaký bude dlouhodobý účinek avacopanem. Ve studii byl navíc u většiny pacientů podáván rituximab a data o bezpečnosti avacopanem na pozadí cyklofosfamidu tak musíme čerpat spíše ze studie CLEAR.²

Jakkoli je avacopan nepochybně zajímavou molekulou s povzbuzujícími výsledky z klinických studií, zkušenosti s jeho podáváním jsou stále velmi limitované (u pacientů s AAV v těžším stavu, kteří byli primárně ze studií vyloučeni, prakticky žádné) a teprve budoucnost ukáže možnosti jeho optimálního využití i případná dlouhodobá rizika.

LITERATURA

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
2. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–2767.
3. Tesar V, Hruskova Z. Conventional induction and maintenance treatment of Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis – still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1683–1702.
4. Fenoglio R, Roccatello D, Sciascia S. Rituximab, Cyclophosphamide, and Corticosteroids for ANCA Vasculitis: The Good, the Bad, and the Ugly. *Kidney Blood Press Res* 2020 Oct 12;1–8. doi: 10.1159/000509608. Epub ahead of print. PMID: 33045710.
5. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
6. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
7. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231.
8. Tesar V, Hruskova Z. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:491–496.
9. Merkel P, Jayne D, Yue H, et al. OP0011A Randomized, double-blind, active-controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Abstrakt, dostupné z https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/8.1

Hluboká žilní trombóza jako primární manifestace COVID-19 u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Mária Magicová; MUDr. Marek Novotný; MUDr. Janka Slatinská, FEBTM;
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: COVID-19 – remdesivir – transplantace ledviny – trombóza

Úvod

Představujeme kazuistiku pacienta referovaného pro hlubokou žilní trombózu na straně transplantované ledviny. Z tohoto důvodu bylo urgentně žádáno vyšetření pacienta v transplantačním centru. V rámci vyšetření byla při příjmu zjištěna pozitivita COVID-19.

Naším pacientem je 35letý muž se selháním ledvin na podkladě IgA nefropatie, tři roky po příbuzenské transplantaci ledviny, léčený udržovací imunosupresí takrolimem, sirolimem, prednisonem. Vzhledem ke dva dny trvajícím bolestivému otoku pravého stehna byl vyšetřen na urgentním příjmu s potvrzením femoropopliteální trombózy. Přestože u něj byla prokázána mutace faktoru V Leiden v heterozygotní formě, jednalo se u tohoto pacienta o první klinickou manifestaci trombofilního stavu.

V recentní anamnéze nebyly přítomny jiné rizikové faktory tromboembolické nemoci. Teoreticky můžeme zvažovat podíl venostázy při uložení štěpu v pravé jámě kyčelní. Vzhledem k tomu, že sonograficky nebylo spolehlivě možné diferencovat čelo trombu, byl pacient k vyloučení trombózy štěpu při zhoršené renální funkci akutně referován na naše pracoviště. Jednalo by se o závažnou komplikaci, která by mohla vést ke ztrátě funkce transplantovaného orgánu.

Pacient byl u nás vstupně subfebrilní, normotenzní, normosaturovaný, při vyšetření dominovala pouze bolestivost oteké pravé dolní končetiny a diskrétní poslechový nález. Ze subjektivních obtíží uváděl občasný suchý kašel, který byl dle pacienta přítomen již rok po prodělané pneumonii.

Laboratorně byla zjištěna zhoršená renální funkce z chronických hodnot sérového kreatininu (S-Cr) 160 $\mu\text{mol/l}$ na aktuální S-Cr 210 $\mu\text{mol/l}$ a zvýšené D-dimery v hodnotě 8 560 $\mu\text{g/l}$. Jinak byly laboratorní nálezy bez

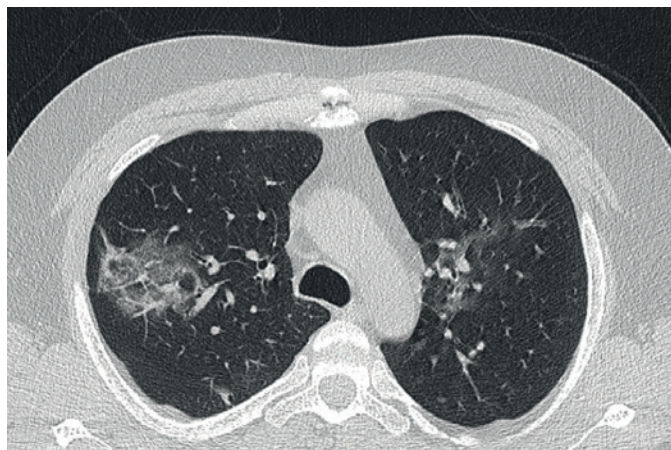
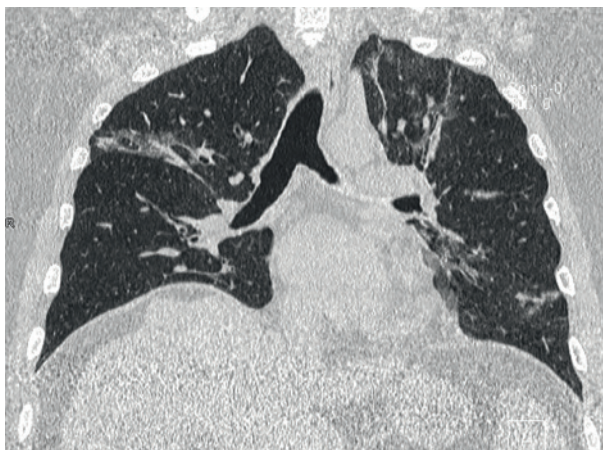
větších pozoruhodností, C-reaktivní protein (CRP) 37 mg/l v rámci přítomné flebotrombózy, močový sediment bez známek zánětu. Až na chronickou tendenci k trombocytopenii ($97 \times 10^9/l$) byl krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů v normě, morfologicky však s reaktivními formami lymfocytů, jež se vyskytují u některých viróz. Sonograficky byl štěp ledviny s přiměřenou perfuzí, s přítomným arteriálním i žilním signálem a normálními rezistenčními indexy. Při rentgenovém vyšetření hrudníku již na spádovém pracovišti nebyly popsány patologické změny.

V rámci epidemiologických opatření byl u pacienta proveden výtěr z nosohltanu na COVID-19 metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) a antigenním rychlotestem, oba s pozitivním výsledkem. Zahájili jsme terapii hydrokortizonem, empiricky cefuroximem a antikoagulační léčbu nízkomolekulárním heparinem. Imunosuprese byla přechodně přerušena.

Vzhledem k tomu, že šlo o imunosuprimovaného pacienta po prodělané pneumonii v roce 2019 se závažným průběhem a nyní s manifestovaným trombofilním stavem, doplnili jsme druhý den hospitalizace výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT) plic s nálezem oboustranných cárovitých kondenzací typu mléčného skla v plicním parenchymu (**obr. 1**). Dle zobrazovacích metod byl kmen plicnice bez dilatace s normálními parametry.

V dalším průběhu hospitalizace byla pozorována leukopenie ($2,5 \times 10^9/l$) s lymfopenií s minimální hodnotou lymfocytů $0,6 \times 10^9/l$.

Vzhledem k potvrzení pneumonie na HRCT u nemocného po transplantaci jsme rozhodli o podání remdesiviru. Remdesivir jsme podali v celkem pěti dávkách: první den v úvodní dávce 200 mg i.v., druhý až pátý den v dávce 100 mg i.v. Vzhledem k renální funkci (Chronic



OBR. 1 HRCT – na snímku v koronárním a axiálním řezu nález kondenzací typu mléčného skla s predilekcí v pravé plicí (Bc. Hrdličková, Bc. Zapletal, MUDr. Šmejkal).

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením.

Kidney Disease – Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] 34 ml/min/1,73 m²) nebyla nutná úprava dávek. Léčbu jsme doplnili podáním dvou jednotek rekonvalescentní plazmy.

Průběh hospitalizace byl nekomplikovaný. Až na intermitentní febrilie (maximum 38,4 °C) byl pacient v dobrém klinickém stavu, bez nutnosti kyslíkové podpory. Pacienta jsme devátý den propustili do domácí izolace se zavede-

nou účinnou antikoagulací enoxaparinem, s obnovenou renální funkcí s hodnotou S-Cr 126 µmol/l, na dvojkombinaci imunosupresivní terapie takrolimus a prednison. Týden po dimisi v rámci ambulantní kontroly byla vzhledem k dobrému celkovému stavu změněna imunosuprese na trojkombinaci takrolimus, mykofenolová kyselina, prednison.

KOMENTÁŘ

Předkládaná kazuistika velmi dobře ilustruje současnou situaci, kdy je zdravotní péče ve všech zařízeních významně komplikována šířící se infekcí COVID-19. Kterýkoli pacient může trpět závažnou, ve chvíli vyšetření oligosymptomatickou, ale v dalším průběhu potenciálně letální a v neposlední řadě vysoce nakažlivou virovou infekcí. Takováto hrozba byla do letošního roku v českém zdravotnictví nevídaná.

Jako superkonziliární pracoviště nabízíme pomoc zejména v případech, kdy ošetřující lékař vysloví podezření na stav potenciálně hrozící ztrátou funkce transplantovaného orgánu. V tomto konkrétním případě se jednalo o trombózu dolní končetiny s nediferencovaným čelem trombu u pacienta se známou trombofilní mutací a zhoršením funkce štěpu ledviny. Zpětně můžeme hodnotit následně prokázanou infekci COVID-19 jako suspektní bezprostřední příčinu proběhlé trombózy při absenci jiných rizikových faktorů.¹

Celkovou závažnost stavu můžeme klasifikovat jako středně těžký průběh, kdy pacient vyžaduje hospitalizaci bez nutnosti oxygenoterapie, ale dle zobrazovacího vyšetření pneumonie prokázána je. V rámci léčebných opatření bylo reagováno přechodnou redukcí udržovací imunosuprese na kortikoterapii. V nedávné randomizované studii vedlo podávání dexametazonu ke zlepšení prognózy.² Dle zvyklostí našeho pracoviště nebyl použit dexametazon, ale hydrokortizon v ekvivalentní dávce.

U pacienta byla indikována terapie remdesivirem, který již má indikaci COVID-19 asociované pneumonie i v českém SPC.³

Výsledky z nedávno publikované studie ukazují, že remdesivir je nadějným podpůrným přípravkem, který zkracuje čas do zotavení, dobu závislosti na oxygenoterapii a slouží jako prevence závažného zhoršení stavu a potřeby intubace.⁴ Limitací pro nefrologii je zvýšená opatrnost u pacientů s glomerulární filtrací (GFR) <0,5 ml/s/1,73 m². U našeho pacienta byla GFR vyšší. Nicméně i pokud by nesplňoval doporučené kritérium, je možné terapii zvážit. Obava z toxicity remdesiviru u renální insuficience je dána zejména nosičem účinné látky, což je sodná sůl sulfobutoxybetadexu, která se u renální insuficience může kumulovat a způsobit v nejhorším případě tubulární obstrukci. Stejný nosič je použit také u i.v. formy vorikonazolu, kterou je v nezbytných případech třeba použít u pacientů s invazivními mykotickými infekcemi. Renální insuficience by tedy neměla vést k úplnému odsouzení použití remdesiviru, ale k nezbytné opatrnosti a důkladnému zvážení přínosu a rizika.⁵

Použití mražené plazmy zatím čeká na data z prospektivních randomizovaných studií,⁶ přesto rekonvalescentní plazmu Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil v srpnu 2020 a v současnosti je s termíny „convalescent plasma/COVID-19“ registrováno 166 studií (ClinicalTrials.gov).

Zlepšený stav pacienta umožnil rychlé vrácení imunosupresivní dvojkombinace s takrolimem a kortikoidy a následně byl při ambulantní kontrole přidán mykofenolát v redukované dávce. Pokud není dosaženo spolehlivé kontroly infekce, je doporučeno vysazení mykofenolátu.⁷

V současné době informace o onemocnění COVID-19 stárnou rychleji než u jakéhokoli jiného onemocnění v histo-

rii a také je pravděpodobné, že i naše osobní zkušenost bude rychle narůstat.

LITERATURA

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.
2. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17;NEJMoA2021436. doi: 10.1056/NEJMoA2021436. Epub ahead of print. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
3. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0249655&tab=texts>
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–1826.
5. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:13&scnt-plasma/
6. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:899–904.

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 etelkalcetid 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



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE

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



aktuální
videozpravodajství
z českého zdravotnictví
na webu i v aplikaci
ve vašem mobilu
/ rozhovory se
specialisty /
názory předních
českých odborníků
/ reportáže
z kongresů
/ inovace
v medicíně

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad
ze všech odborných medicín-
ských časopisů / distribuován
všem členům Společnosti
všeobecného lékařství
ČLS JEP / originální práce
českých autorů / v kaž-
dém čísle je vědomostní
test odměňovaný
dvěma kredity České
lékařské komory /
časopis je zařazen
do celosvětové
databáze EBSCO



ReMedia



časopis ReMedia je
na seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR / aktuální informace z oblasti medicíny
a farmacie / články předních českých odborníků /
originální grafická podoba / projekt Zaostřeno
připravujeme ve spolupráci s klientem podle
jeho speciálních požadavků



Edukační materiály

pro lékaře, pacienty či do lékáren / postery (klasické i 3D) / flipcharty
a kalendáře / monotematické brožury / edukační materiály s mobilními
segmenty / stíratelné tabulky na libovolné téma / brožury pro pacienty /
projekty podle přání klienta

Představení vaší společnosti i vašich produktů

informační webové projekty / kompletní prezentace
pro propagaci vaší společnosti i vašich produktů
a projektů / veškeré marketingové materiály
v jakékoli podobě / řekněte nám, co si přejete
– vytvoříme přesně podle vašich požadavků



Odborné časopisy a knihy

odborné časopisy / speciální projekty / reprinty /
české výběry z časopisů „Current Opinion in...” /
Kapitoly online / Postgraduální nefrologie /
odborné knihy / výroční zprávy / speciální
projekty / aktuální informace na internetu
i v tištěné podobě



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.
Radlická 37/901 / 150 00 Praha 5
tel. +420 733 625 908 / e-mail: obchod@tribune.cz

www.tribune.cz

