

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XIX | červen 2021

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 v Plzni UK Praha a FN Plzeň

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

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.
I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

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

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Oddělení dětské nefrologie, Pediatrická klinika 2. LF UK a FN
v Motole, Praha

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** Acidóza a chronické onemocnění ledvin
Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

- 7** Aneurysma AVF – kdy a jak léčit
Doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MHA

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 9** Co nám říkají protilátky proti malondialdehydu u nemocných léčených hemodialýzou
Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.
- 11** Je rivaroxaban bezpečný v léčbě fibrilace síní u nemocných léčených dialýzou?
Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
- 13** Vliv tolvaptanu na krevní tlak u polycystické choroby ledvin: *post hoc* analýza studie TEMPO 3:4
Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.
- 15** Analýza studie DAPA-CKD ukazuje příznivý vliv dapagliflozinu na funkci ledvin u pacientů s IgA nefropatií
Doc. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.
- 17** Avacopan – nová možnost v léčbě ANCA asociované vaskulitidy?
*MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA*
- 20** Léčba renální anémie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin inhibitorem prolylhydroxylázy vadadustatem
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA
- 23** Komplikace hemodialýzy – update 2021
Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

DOPORUČENÉ POSTUPY

- 28** Doporučené postupy ČNS a ČHS ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy
*MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Pavla Libicharová;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA; doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.; MUDr. Pavel Trunečka, CSc.; prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA*

KAZUISTIKY

- 36** Glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí u pacienta po transplantaci ledviny
MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

VYDÁVÁ 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 © 2021 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.

Acidóza a chronické onemocnění ledvin

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Metabolická acidóza je častou komplikací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Její důsledky na funkci orgánových systémů jsou mnohočetné a většinou negativní. Acidóza zhoršuje prognózu pacientů s CKD. Nerandomizované studie prokázaly relativně dobré efekty léčby acidózy, které se ale většinou nepodařilo reprodukovat v randomizovaných studiích. Standardní léčba bikarbonátem má negativní důsledky, zejména nežádoucí přísun sodíku nebo draslíku. V poslední době je snaha o nalezení nových látek, v pokročilé fázi klinických studií se nachází veverimer.

KLÍČOVÁ SLOVA: acidóza – bikarbonát – CKD – veverimer

Úvod

U pacientů se sníženou glomerulární filtrací v důsledku chronického onemocnění ledvin (CKD) dochází k nedostatečnému vylučování kyselin, které se tvoří v organismu. U pacientů s CKD nastává nedostatečné vylučování protonů již v době, kdy koncentrace bikarbonátu v séru je ještě v normě, a snižuje se vylučování amonných iontů a citrátů močí. Postupně klesají koncentrace bikarbonátu v séru a později klesá i pH. K posouzení metabolické acidózy se většinou používá hodnota bikarbonátu v séru. Tato hodnota však nedokáže postihnout úvodní stadia hromadění vodíkových iontů a neodlišuje pacienty s normálním a nízkým pH krve.

Důsledky metabolické acidózy

Většina metabolických dějů v organismu funguje optimálně za fyziologického pH. Důsledky acidózy nebo alkalózy se projeví ve většině orgánových systémů (**tab. 1**).

V literatuře je možno najít více přehledových článků z poslední doby, jeden z nejnovějších vyšel v *Biochemical Pharmacology* a je volně dostupný.¹ U pacientů s CKD je hlavní pozornost upřena na důsledky pro kardiovaskulární systém, cévy a kosti. Zatímco škodlivý vliv na svaly včetně myokardu a odvápnění kostí je obecně znám, vliv na cévy už není tak jednoznačný. Acidóza pravděpodobně chrání proti ukládání kalcia do cév, a to jak do hladkého svalu,² tak do intimy v případě aterosklerózy.³

Vliv metabolické acidózy na prognózu pacientů

Už v roce 2006 byla publikována analýza více než 56 000 dialyzovaných pacientů z USA,⁴ kde po adjustaci na case-mix

TAB. 1 Důsledky metabolické acidózy v organismu¹

Orgánový systém	Důsledek
CNS	Útlum aktivity neuronů Snížení záchvatové aktivity Podpora ukládání amyloidových fibril
Mentální činnost	Vyvolání úzkosti a paniky
Srdce	Snížená kontraktilita
Cévy	Vazodilatace arterií Venózní konstriktce Inhibice vaskulárních kalcifikací
Krvinky	Zvýšené uvolňování kyslíku v tkáních Snížená oxygenace hemoglobinu v plicích
Svaly	Slabost svalů
Kosti	Inhibice osteoblastů Stimulace osteoklastů Rozpouštění mineralizovaného materiálu
Ledviny	Rychlejší pokles renální funkce u CKD Tvorba urátových krystalů (pokud je kyselá moč)
Reprodukční systém	Snížená motilita spermií
Játra	Inhibice glykolýzy a lipolýzy Stimulace glukoneogeneze
Endokrinní systém	Snížené uvolňování inzulínu, snížená senzitivita k inzulínu Zvýšení aldosteronu, kortizonu, IGF-1
Imunitní systém	Zvýšení prozánětlivých pochodů

IGF-1 – inzulínu podobný růstový faktor-1.

a parametry mikrozánětu vyšla nejnížší mortalita v hodnotách bikarbonátu nad 22 mmol/l, zatímco nižší hodnoty byly spojeny s vyšší mortalitou. Křivka má však tvar obráceného J, při alkalóze začíná mortalita opět stoupat.

Analýza pacientů ze studie NHANES III,⁵ která mapovala stav americké populace začátkem 90. let, prokázala nejvyšší mortalitu u pacientů s hodnotou bikarbonátu méně než 22 mmol/l v populaci téměř 16 000 jedinců. U subpopulace s CKD bylo riziko 2,5krát vyšší proti referenční skupině s hodnotou bikarbonátu v rozsahu 26–30 mmol/l. U pacientů bez CKD vycházelo riziko více než 1,5násobné, ale nebylo statisticky signifikantní vzhledem k malému počtu osob.

Analýza pacientů ze studie SPRINT zjistila vyšší incidenci kardiovaskulárních fatálních a nefatálních příhod u pacientů s koncentrací bikarbonátu nižší než 22 mmol/l. Křivka srdečního selhání a celkové mortality měla také tvar písmene J, i když statisticky nebyly mezi skupinami signifikantní rozdíly bez ohledu na adjustaci.⁶

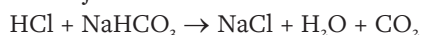
Možnosti léčby metabolické acidózy

Možnosti léčby spočívají na několika principech: (a) snížení čisté nálože kyselin úpravou diety, (b) podávání bikarbonátu a (c) vazba protonů v trávicím traktu a jejich vylučování stolicí.

Zdrojem kyselin jsou v dietě převážně bílkoviny, zejména živočišné, které obsahují síru. V analýze studie Chronic Kidney Disease: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) závisela koncentrace bikarbonátu na glomerulární filtraci a předepsané dietě, přičemž dieta s obsahem bílkovin 0,575 g/kg tělesné hmotnosti zvýšila koncentraci bikarbonátu v séru o téměř 1 mmol/l oproti standardní dietě s 1,3 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti.⁷ Dieta bohatá na ovoce a zeleninu snižuje denní nálož kyselin a veganská dieta je v poměru kyselin a zásad téměř neutrální.

Perorální léky využívají vazbu kyseliny chlorovodíkové (HCl) v žaludku. Parietální buňky sliznice žaludku secernují HCl do lumen a za každou molekulu se zpět do intersticia vrací jedna molekula bikarbonátu (**obr. 1**). Látky, které neutralizují HCl v žaludku, vedou ke zvýšené sekreci parietálními buňkami, a tím ke zvýšené generaci bikarbonátu, který se vrací do oběhu.

Standardní léčbou acidózy je podání bikarbonátu sodného nebo draselného. Perorálně podaný bikarbonát působí nepřímě. V kontaktu se žaludeční kyselinou dochází k následující reakci:



V gastrointestinálním traktu tak zůstává chlorid sodný (NaCl), který po vstřebání zatěžuje organismus sodíkem. Oxid uhličitý (CO₂) může způsobovat nadýmání a byly po něm popsány i akutní ruptury žaludku. Jde o komplikaci sice extrémně vzácnou, ale s vysokou mortalitou.⁸

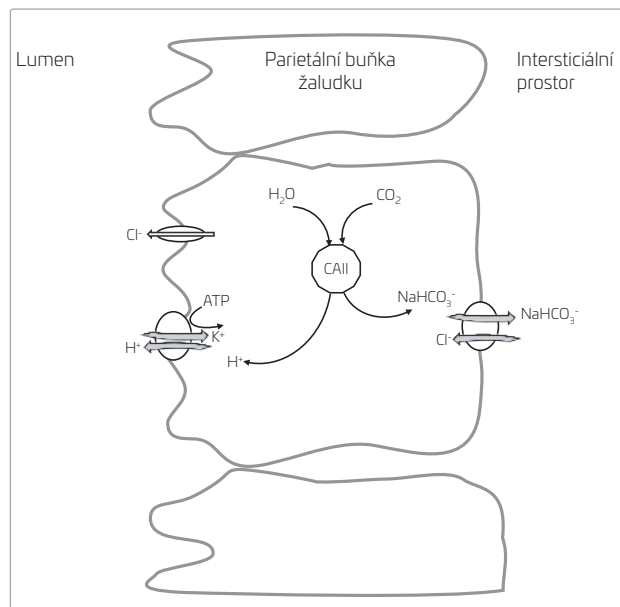
Bikarbonát se dá podávat i ve formě draselné soli, což však zvyšuje zátěž organismu draslíkem. Další látkou, kterou lze podávat, je citrát, ze kterého se tvoří bikarbonát v játrech.

Novou látkou v léčbě acidózy je veverimer (také označovaný jako TRC101).⁹ Na rozdíl od bikarbonátu se léčivo ani částečně nevstřebává. Jde o částici o velikosti zhruba 100 μm, která je tvořena polyaminy o vysoké molekulové hmotnosti. Amoniak (NH₃) na povrchu částice naváže vodík a posléze i atom chloru a celá částice se pak vylučuje stolicí. Tím se organismus nezatěžuje sodíkem. Je sporné, zda veverimer může být účinný při léčbě inhibitory protonové pumpy (PPI) nebo při achlorhydrii. Pacienti léčení PPI nebyli z dosavadních studií vyloučeni.

Vliv léčby na prognózu

Modifikace diety lze randomizovat, ale jen těžko zaslepit, zejména z toho důvodu, že se doporučuje používat suroviny co nejméně zpracované. V malé randomizované studii se 108 pacienty¹⁰ byla testována dieta bohatá na ovoce a zeleninu tak, aby snížila nálož kyselin na polovinu, podávání bikarbonátu na 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo byla uplatňována obvyklá péče bez těchto intervencí. Pacienti v ramenech s modifikací diety měli vyšší koncentraci bikarbonátu a nižší pokles glomerulární filtrace než kontrolní pacienti. Pacienti s modifikací diety měli navíc nižší systolický krevní tlak a nižší hodnoty LDL lipoproteinů, lipoproteinů(a) a vyšší hodnoty vitamínu K než pacienti v rameni s bikarbonátem.

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012¹¹ navrhuje léčbu bikarbonátem u všech pacientů s koncentrací bikarbonátu v séru nižší než 22 mmol/l. Toto doporučení mělo však sílu pouze 2D z důvodu nedostatku důkazů. Malé a nerandomizované studie však celkem konzistentně prokazovaly zlepšení nutričního stavu a zpomalení poklesu glomerulární filtrace.



OBŘ. 1 Sekrece HCl a bazolaterální produkce bikarbonátu v parietálních buňkách žaludeční sliznice.

ATP – adenosintrifosfát; CAII – karboanhydráza typu II; NaHCO₃ – hydrogenuhličitán sodný.

Od té doby přibýlo randomizovaných klinických studií, které zkoumaly vliv acidózy na prognózu pacientů s CKD. Ne všechny se ale zabývaly vlivem na funkci ledvin.

The Use of Bicarbonate in CKD Study¹² byla italská studie, která randomizovala 795 pacientů s koncentrací bikarbonátu v séru 18–24 mmol/l k podávání bikarbonátu nebo k obvyklé péči. Studie nebyla zaslepená a cílová hodnota bikarbonátu dosahovala 24–28 mmol/l. Průměrná hodnota bikarbonátu v léčené skupině byla přibližně 26 mmol/l, v kontrolní 22 mmol/l. Léčená skupina měla menší riziko zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru, zhruba poloviční riziko zahájení náhrady funkce ledvin (RRT), a dokonce nižší mortalitu (3,1 % vs. 6,8 %) během 36 měsíců sledování.

BiCARB¹³ byla britská randomizovaná studie kontrolovaná placebem, která se zaměřila na pacienty starší 60 let s koncentrací bikarbonátu nižší než 22 mmol/l. Hodnotilo se zlepšení fyzické výkonnosti, kvalita života a náklady, sledování trvalo dva roky. Většina parametrů nevykazovala statisticky významný rozdíl, trend byl ale vždy ve prospěch placeba. Nedostatkem studie bylo, že hodnocení primárního cílového ukazatele zahrnovalo jen 187 pacientů, 18 pacientů v placebovém rameni ukončilo studii a bylo převedeno na podávání nestudijního bikarbonátu, rozdíl mezi koncentrací bikarbonátu v séru byl po třech měsících 1,7 mmol/l a pak se dále zmenšoval a po dvou letech již nebyl zaznamenán žádný rozdíl.

V USA proběhla studie se 149 pacienty s koncentrací bikarbonátu v séru 20–26 mmol/l, kde primární výsledný ukazatel představovala kostní denzita krčku femuru a „sit-to-stand time“ (čas, za který se pacient pětikrát postaví ze sedu a zpět). Dále byly hodnoceny parametry svalového metabolismu a funkce. Pacienti byli sledováni dva roky, po dvou měsících byly hodnoty bikarbonátu 26,4 mmol/l v léčené skupině vs. 23,6 mmol/l v kontrolní skupině, ale tento rozdíl také postupně klesal a rozdíly mezi skupinami jak ve výsledcích, tak v nežádoucích účincích nebyly signifikantní. Nelišila se ani odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR), ale studie neměla dostatečnou sílu k jejímu hodnocení.

Další americká studie (VA BiCARB)¹⁴ hodnotila 74 veteránů s diabetickým onemocněním ledvin bez acidózy. Po šesti měsících se posuzovaly koncentrace transformujícího růstového faktoru β_1 (TGF β_1) a fibronektinu/kreatininu v moči a NGAL/kreatininu v moči, které se po této

době nelišily, stejně tak nebyla ovlivněna hodnota poměru albumin/kreatinin v moči.

Studie Bicarbonate Administration to Stabilize eGFR Pilot Trial (BASE Pilot Trial)¹⁵ si kladla za cíl zjistit, zda je možné provést studii s cílem hodnotit vliv podávání bikarbonátu na renální insuficienci – tedy zda je možné předpokládat dostatečnou adherenci k terapii a alespoň 25% dávku na konci studie. Druhým cílem bylo nalézt dávku bikarbonátu, která by se v takové studii měla podávat. Zvolené dávky bikarbonátu byly 0,5 a 0,8 mmol/kg beztukové hmotnosti/den. Hodnoceno bylo celkem 194 pacientů (90 pacientům byla podávána vyšší dávka, 52 pacientům nižší dávka a 52 pacientů dostávalo placebo). Sledování trvalo 32 týdnů. Obě dávky byly zhodnoceny jako bezpečné a tolerovatelné. Překvapením byl vzestup poměru albumin/kreatinin v moči o 30 % ve skupině s vyšší dávkou a o 12 % ve skupině s nižší dávkou, který nebyl pozorován v jiných studiích.

S veverimerem byly provedeny zatím jen tři malé studie.^{16–18} Přesto byla publikována již i jejich metaanalýza,¹⁹ která však trpí tím, že započítala pacienty všech tří studií dohromady, ačkoliv studie¹⁷ je pouze prodloužením studie¹⁸ se stejnými pacienty.

Momentálně probíhá studie VALOR-CKD (NCT03710291),²⁰ která plánuje zařadit 1 600 pacientů s maximální dobou sledování šest let a bude testovat vliv na primární cílový ukazatel – pokles eGFR o 40 % a více, terminální stadium selhání ledvin (ESRD) a úmrtí z renálních příčin. Zařazení budou dospělí pacienti s eGFR 20–40 ml/min/1,73 m² a koncentrací bikarbonátu v séru 12–20 mmol/l. Studie je „event-driven“, ukončena bude po dosažení předdefinovaného počtu primárních událostí. Výsledky se očekávají v roce 2024.

Závěr

Metabolická acidóza je u CKD častá a zhoršuje prognózu pacientů, včetně celkové mortality. Pokud jde o léčbu, máme k dispozici modifikaci diety, podávání bikarbonátu a v nejbližší době patrně i veverimeru. Dosud provedené studie však nepřinášejí přesvědčivý důkaz o tom, že by léčba měla zásadní vliv na zlepšení prognózy pacientů. Navíc nejsou jednoznačně definovány parametry, podle kterých by se měla léčba zahajovat. Také není jasné, jaká je optimální cílová hodnota koncentrace bikarbonátu, protože vysoké hodnoty způsobující metabolickou alkalózu také nejsou žádoucí.

LITERATURA

1. Quade BN, Parker MD, Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol* 2021;183:114278.
2. Zhang S, Xu J, Feng Y, et al. Extracellular acidosis suppresses calcification of vascular smooth muscle cells by inhibiting calcium influx via L-type calcium channels. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:370–377.
3. Cochran M. Would acetazolamide inhibit progression of atherosclerotic vascular calcification? *Med Hypotheses* 2019;132:109354.
4. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, et al. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:70–78.
5. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1207–1213.
6. Dobres M, Pajewski NM, Beddhu S, et al. Serum bicarbonate and cardiovascular events in hypertensive adults: results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1377–1384.
7. Gennari FJ, Hood VL, Greene T, et al. Effect of dietary protein intake on serum total CO₂ concentration in chronic kidney disease: Modification of Diet in Renal Disease study findings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:52–57.

8. Vásquez A, Domínguez C, Perdomo CF. Spontaneous gastric rupture after Sodium Bicarbonate consumption: A case report. *Radiography (Lond)* 2017;23:e62–e64.
9. Brady C, Chemaly ER, Lohr JW, Parker MD. Veverimer: an advance in base therapy for metabolic acidosis. *Ann Transl Med* 2020;8:1331.
10. Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, Wesson DE. Fruit and Vegetable Treatment of Chronic Kidney Disease-Related Metabolic Acidosis Reduces Cardiovascular Risk Better than Sodium Bicarbonate. *Am J Nephrol* 2019;49:438–448.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
12. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol* 2019;32:989–1001.
13. BiCARB study group. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2020;18:91.
14. Raphael KL, Greene T, Wei G, et al. Sodium Bicarbonate Supplementation and Urinary TGF- β 1 in Nonacidotic Diabetic Kidney Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:200–208.
15. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, et al. A Randomized Trial Comparing the Safety, Adherence, and Pharmacodynamics Profiles of Two Doses of Sodium Bicarbonate in CKD: the BASE Pilot Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:161–174.
16. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, et al. Randomized, Controlled Trial of TRC101 to Increase Serum Bicarbonate in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:26–35.
17. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: a multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. *Lancet* 2019;394:396–406.
18. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1417–1427.
19. Liu W, Li L, Zhang X, et al. Efficacy and Safety of Veverimer in the Treatment of Metabolic Acidosis Caused by Chronic Kidney Disease: A Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:643128.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710291>

Aneurysma AVF – kdy a jak léčit

Doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MHA

Divize cévní chirurgie 3. LF UK a FNKV, Praha

SOUHRN

Aneurysma arteriovenózní fistuly (AAVF) je definováno jako dilatace žilního ramene nativní AVF na více než 18 mm. AAVF dělíme na klinicky symptomatické a asymptomatické. K chirurgické léčbě jsou indikováni pouze pacienti se symptomatickým AAVF bez ohledu na jeho velikost a metodou volby je aneurysmorafie.

KLÍČOVÁ SLOVA: aneurysma – aneurysmorafie – AVF

Úvod

Aneurysmatická degenerace žilního ramene nativní arteriovenózní píštěle (AVF) je častým nálezem u dialyzovaných pacientů a je důležité odlišit aneurysma od pseudoaneurysmatu. Pseudoaneurysma je termín rezervovaný zejména pro dilataci stěny protetického zkratu v důsledku vzniku „vyboulení“ části stěny protézy po opakovaných kanylacích. Přestože je teoreticky možný vznik pseudoaneurysmatu i u nativní AVF, je termín pseudoaneurysma v problematice cévních přístupů téměř výhradně používán pro umělé cévní přístupy.

V praxi by se termín aneurysma AVF (AAVF) měl používat pro popis dilatace žilního ramene, kdy průměr dosahuje minimálně 18 mm.¹ Tento rozměr byl definován z toho důvodu, aby bylo možné odlišit pacienty s AAVF od pacientů s pouhou dilatací stěny AVF.

Zásadní však je si uvědomit, že samotná velikost (průměr) AAVF není jednoznačně indikací k léčbě tak, jak to známe u tepenných aneurysmat, kdy velikost je naopak rozhodujícím kritériem pro léčbu.² Obavy z prasknutí velkých aneurysmat jsou vědecky nepodložené a není možné stanovit korelaci průměru s rizikem prasknutí tak, jak je to např. u aneurysmatu břišní aorty.

Kdy léčit AAVF

Pro indikaci k léčbě musíme vycházet z klinické prezentace AAVF, která dělíme na asymptomatická a symptomatická.³

Mezi asymptomatická řadíme zejména AAVF, která kromě estetického hlediska nepřinášejí žádné jiné riziko pro pacienta. Většinu asymptomatických AAVF představuje nebolestivá dilatace, žíla je volně prohmatná a měkká a při elevaci končetiny nad hlavu lumen žíly rychle a volně

kolabuje, což svědčí pro dobře průchodný centrální žilní systém. U asymptomatického AAVF nejsou problémy s kanylací ani hemostázou po dialýze. Mezi nemocné s asymptomatickým AAVF řadíme i pacienty, kteří objektivně nemají žádné riziko plynoucí z AAVF, ale jsou silně alterováni psychicky strachem z prasknutí nebo frustrováni vzhledem aneurysmat. V tomto případě, pokud není možné psychický stav pacienta ovlivnit, je tato skupina brána jako objektivně asymptomatická, ale léčena jako skupina symptomatická.

Mezi symptomatická AAVF řadíme výdutě, které jsou spojeny s rizikem krvácení (ztenčená stěna, krusta na apexu aneurysmatu, zvětšující se AAVF) (**obr. 1**), s prodlou-



OBR. 1 Symptomatické AAVF s tenkým kožním krytem a vysokým rizikem prasknutí.

AAVF – aneurysma arteriovenózní fistuly.

TAB. 1 Detailní definice indikačních kritérií k léčbě platných ve FNKV Praha od roku 2017

Indikace spojené s diskomfortem pacienta	
<ul style="list-style-type: none"> Bolestivé aneurysma při útlaku nervu Prolongované krvácení po odstranění dialyzační kanyly Estetické hledisko – není primární indikací k léčbě a musí být posouzeno přísně individuálně 	<ul style="list-style-type: none"> Anamnéza Klinické vyšetření Anamnéza
Indikace spojené s rizikem krvácení z AVF	
<ul style="list-style-type: none"> Rapidně zvětšující se průměr aneurysmatu Ztenčení kůže nad aneurysmatem Poškození kožního krytu nad aneurysmatem se známkami zánětu / bez známek zánětu 	<ul style="list-style-type: none"> Anamnéza, klinické vyšetření Klinické vyšetření Klinické vyšetření
Indikace spojené s nízkým průtokem AVF	
<ul style="list-style-type: none"> Nízký průtok způsobený stenózou/trombózou ($Q_a < 500$ ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> UZ/fistulografie
Indikace spojené s vysokým průtokem AVF	
<ul style="list-style-type: none"> Vysoký průtok – high flow steal syndrome* ($Q_a > 3\,000$ ml/min) Indikace spojené s terapií high-output cardiac failure – symptomatictí pacienti ($Q_a > 2\,500$ ml/min + anamnéza / klinické známky srdečního selhávání) Indikace spojené s prevencí high-output cardiac failure – asymptomatictí pacienti** ($Q_a > 3\,000$ ml/min a/nebo $Q_a/CO > 30\%$ a/nebo $CI > 3,9$ l/min/m²) 	<ul style="list-style-type: none"> Klinické vyšetření + UZ UZ + echokardiografie + kardiologické vyšetření UZ + echokardiografie + kardiologické vyšetření s doporučením preventivní redukce průtoku AVF

CI – srdeční index (cardiac index); CO – srdeční výdej (cardiac output); Q_a – průtok v AVF; UZ – ultrazvukové vyšetření. * Zvážení intervence ve stadiu 2–3, nutnost intervence ve stadiu 4 dle klasifikace (Tordoir, Dammers, van der Sande, 2004). ** U pacientů s vysokým průtokem cévním zkratem s normální hodnotou CI, bez dilatace levé komory a bez symptomů srdečního selhávání není indikována redukční operace – nutné pravidelné sledování.

ženou dobou hemostázy po dialýze (dlouhé opakované odmačkávání), neurologickým problémem způsobeným iritací periferních nervů aneurysmatem (parestzie prstu); dále se sem řadí pacienti s vysokým nebo nízkým průtokem aneurysmatickým zkratem, což způsobuje poruchu perfuze končetiny při „steal fenoménu“, nebo naopak vysoký průtok, který ohrožuje pacienta srdečním selháním. Detailní indikaci k léčbě pacientů s AAVF ve FNKV Praha ukazuje **tabulka 1**.

Jak léčit

Jak bylo zmíněno, k asymptomatickým AAVF přistupujeme striktně konzervativně a pro kanylaci používáme tzv. button hole techniku.

U symptomatických akutních pacientů v případě, kdy se jedná o náhlé masivní krvácení z AAVF, je většinou nutná neodkladná operace, která si vyžádá uzavření AVF a podle stavu pacienta buď v jedné době vytvoření nové AVF, nebo po stabilizaci stavu vytvoření nového cévního přístupu ve druhé době.

U symptomatických chronických pacientů existuje řada operačních technik včetně endovaskulárních výko-

nů s implantací stentgraftu. Do současnosti není v platných odborných doporučeních jednoznačně vymezen preferovaný typ léčby. Nicméně v roce 2019 publikoval náš tým metaanalýzu, jejímž cílem bylo na základě rozsáhlé literární rešerše vyhodnotit nejvhodnější typ chirurgické léčby AAVF.⁴ Podle výsledku této studie je metodou volby v léčbě AAVF aneurysmorafie. Toto zjištění se tak stalo doplňkem stávajících guidelines Evropské společnosti cévní chirurgie (European Society for Vascular Surgery, ESVS) pro léčbu symptomatických aneurysmat.

Aneurysmorafie je metodou, kdy se chirurgicky upraví stěna aneurysmatu na normální průměr a pro novou AVF se využije původní žilní stěna (<http://aneurysmorrhaphy.com>).

Aneurysmorafie může být doplněna o externí fixaci tzv. zevní protézou, která by měla zabránit recidivě vzniku aneurysmat.⁵ Definitivní a objektivní zhodnocení efektu externí protézy přinesou až výsledky naším týmem navržené a v současnosti probíhající randomizované studie AVAH trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03262467) v roce 2022.

LITERATURA

- Balaz P, Björck M. True aneurysm in autologous hemodialysis fistulae: definitions, classification and indication for treatment. *J Vasc Access* 2015;16:446–453.
- Rokosny S, O'Neill S, Balaz P. Contemporary management of arteriovenous haemodialysis fistula aneurysms. *Cor Vasa* 2018;60:e49–e55.
- Inston N, Mistry H, Gilbert J, et al. Aneurysms in vascular access: state of the art and future developments. *J Vasc Access* 2017;18:464–472.
- Balaz P, Rokošný S, Bafrnec J, et al. Repair of Aneurysmal Arteriovenous Fistulae: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:614–623.
- Rokosny S, Balaz P, Wohlfahrt P, et al. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:444–450.

Co nám říkají protilátky proti malondialdehydu u nemocných léčených hemodialýzou

Samal SK, Qureshi AR, Rahman M, et al. Antibodies against Malondialdehyde in Haemodialysis Patients and Its Association with Clinical Outcomes: Differences between Subclasses and Isotypes.

J Clin Med 2020;9:753.

Předložená studie se věnuje zvýšené mortalitě nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a její souvislosti s aterosklerózou a kardiovaskulárními chorobami, infekcí, zánětem a proteino-energetickou malnutricí. Malondialdehyd (MDA) je produktem lipoperoxidace a je řazen též mezi molekuly asociované s poškozením (danger-associated molecular patterns, DAMP). Proces lipoperoxidace se týká také LDL (lipoproteinů o nízké hustotě) částic s tím, že oxidované LDL (oxLDL) jsou ve zvýšené míře aterogenní. Výsledky výzkumu zaměřeného na protilátky proti oxLDL jako markeru kardiovaskulárního rizika jsou nejednoznačné. Navíc protilátky proti některým strukturám oxLDL se ukázaly jako protektivní (protilátky proti fosfatidylserinu), jiné naopak vzhledem k možné zkřížené reaktivitě s protrombogenními antikardiolipinovými protilátkami jako poškozuující.

Sledovanou skupinu tvořilo 210 klinicky stabilních nemocných s CKD 5D (léčení hemodialýzou, medián věku 66 let, 44 % žen) z šesti dialyzačních středisek, kteří byli léčeni klasickou hemodialýzou nebo hemodiafiltrací. Pacienti byli přijímáni do studie v letech 2003–2004 a sledováni až maximálně 60 měsíců (medián 29,6 měsíce). U všech nemocných byla shromážděna podrobná klinická a laboratorní data včetně speciálních biomarkerů (interleukin 6 [IL-6], tumor nekrotizující faktor alfa [TNF α] a další). U všech nemocných, kde byl k dispozici dostatek materiálu (sérum), byly stanoveny protilátky proti MDA, a to IgM, IgG, IgG1, IgG2 a IgA anti-MDA (minimálně 203 nemocných pro každou protilátku). Protilátky byly stanoveny metodou enzymové imunoanalýzy (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) připravenou v laboratoři. Jako antigen byl použit MDA konjugovaný s lidským sérovým albuminem. Byla testována také specifita protilátek – detekce anti-MDA protilátek byla inhibována více než 70 % v séru obsahujícím MDA konjugovaného s albuminem proti séru bez MDA konjugovaného s albuminem. Statistická analýza zahrnovala kromě základních statistických

metod také analýzu přežití – Kaplanovu–Meierovu analýzu a mnohorozměrný regresní model. Statistická významnost byla stanovena pro $p < 0,05$.

V průběhu pětiletého sledování polovina nemocných zemřela. Tito nemocní byli starší, měli častěji diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění a klinické a laboratorní známky malnutrice a též zvýšené hodnoty zánětlivých parametrů. Koncentrace protilátek (jednotky neuvedeny) se mezi přeživšími a zemřelými nelišily s výjimkou hodnot IgM anti-MDA, které byly významně vyšší u přeživších nemocných. Všechny měřené protilátky korelovaly negativně s albuminem a pozitivně s některým ze zánětlivých markerů (různě dle třídy protilátek – TNF α , vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP], IL-6, počet leukocytů). Při rozdělení nemocných dle mediánu hodnot protilátek nebyl zjištěn vztah k prognóze, proto bylo pro další hodnocení použito rozdělení dle tercilů s tím, že nejnižší tercil byl testován ve srovnání s dalšími dvěma – středním a nejvyšším tercilem. Samostatně pak byli hodnoceni také nemocní s laboratorními známkami zánětu (hsCRP $\geq 5,6$ mg/l). Pacienti s hodnotami IgM anti-MDA v nejnižším tercilu měli významně vyšší mortalitu, a to jak celá skupina nemocných, tak skupina nemocných bez zánětu. V případě IgG anti-MDA se jako rizikové z hlediska mortality ukázaly hodnoty v nejnižším tercilu, ale pouze ve skupině nemocných bez zánětu. Pro IgG1 anti-MDA byl pozorován stejný trend jako pro IgG anti-MDA ($p = 0,06$), tzn. protektivní účinky vyšších hodnot u nemocných bez zánětu. Pro IgG2 anti-MDA byl u nemocných bez zánětu rozdíl nesignifikantní ($p = 0,07$), ale naopak ve skupině nemocných se zánětem byla lepší prognóza v případě nejnižšího tercilu. Hodnota IgA anti-MDA nebyla z hlediska přežití statisticky významná. V diskusi je pak zmíněna především možnost inhibice vychytávání oxLDL makrofágy prostřednictvím protilátek, a v důsledku toho omezení rozvoje aterosklerózy.

V souhrnu autoři poukazují na významný protektivní vliv IgM anti-MDA z hlediska mortality hemodialyzovaných

nemocných. Podrobnější analýza ukázala tento vztah pouze ve skupině nemocných bez zánětu. V této skupině je protektivní také IgG anti-MDA a IgG1 anti-MDA. U nemocných se

známkami zánětu je ovšem IgG2 anti-MDA spojen se zvýšenou mortalitou. Právě tento fakt považují autoři za rizikový v případě úvah, zda by mohla být výhodná imunizace s MDA.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce se zabývá stále aktuálním tématem oxidačního stresu a zánětu u nemocných léčených hemodialýzou. Zvýšení hodnoty malondialdehydu jako produktu peroxidace lipidů u nemocných léčených dialýzou bylo popsáno již před přibližně 30 lety a již tehdy se touto problematikou zabývali také čeští lékaři a biochemici.¹ Pozdější studie ukázaly souvislost MDA s prevalencí kardiovaskulárních chorob u nemocných léčených hemodialýzou² a prediktivní význam MDA pro kardiovaskulární příhody u nemocných se stabilní anginou pectoris.³ Výsledky studií týkajících se MDA jako prediktoru mortality u nemocných s chronickým onemocněním ledvin se ovšem různí.^{4,5}

Autoři v tomto článku ukazují na protektivní vliv především IgM anti-MDA, který je při podrobnější analýze patrný pouze u nemocných bez laboratorních známek zánětu. Podobně tomu bylo také pro IgG anti-MDA s významnými rozdíly mezi IgG1 a IgG2. Vzhledem k tomu, že autoři v závěru zmiňují otázku, zda by případně mohla být vhodná imunizace MDA, a upozorňují na riziko zvýšené mortality z důvodu IgG2 anti-MDA u nemocných se známkami zánětu a infekce, je namístě se nad předloženou studií více zamyslet.

Oxidační stres souvisí se zánětem, a to obousměrně. Zánět představuje fyziologickou obrannou reakci a při respiračním vzplanutí neutrofilů vznikají volné radikály, které jsou nezbytné pro ničení mikroorganismů. Zároveň ale mohou poškozovat biologické struktury vlastního organismu. Vznik nových struktur, a tím pádem nových epitopů pak může vést k rozvoji zánětu, oxidačního stresu a též k tvorbě autoproti-láték. Navíc u nemocných léčených hemodialýzou je oxidační stres z více důvodů zvýšen – je indukován vlivem interakce krve s bioinkompatibilní membránou, kvůli nedostatečnému

odstraňování reaktivních forem kyslíku a dusíku a také z důvodu snížení antioxidační ochrany. Markery oxidačního stresu včetně produktů poškození vlivem oxidačního stresu jsou u těchto nemocných výrazně zvýšeny.⁶ Nízkomolekulární produkty tak mohou tvořit adukty na proteinech, a to zřejmě jak strukturálních proteinech, tak např. na albuminu. Tedy i za běžných okolností musíme počítat s tím, že na proteinech by mohl být v nějakém malém množství navázán také MDA (konečné produkty pokročilé lipoperoxidace ALEs [advanced lipoperoxidation end-products]).^{7,8}

Je škoda, že v práci nebyla současně stanovena také koncentrace malondialdehydu, což by mohlo poskytnout komplexnější pohled na problematiku. Není jasné, jaký je podíl anti-MDA protilátek z celkového množství imunoglobulinů, a ani celkové koncentrace jednotlivých imunoglobulinů nebyly stanoveny. Navíc při pohledu na křivky ukazující vliv protilátek na mortalitu můžeme vidět stejný trend u nemocných bez zánětu v případě IgG1 ($p = 0,06$) – autory označeno jako tendence a protektivní vliv, i v případě IgG2 ($p = 0,07$), což je autory označeno jako nesignifikantní. Hranice pro signifikanci byla deklarována jako $p < 0,05$, tzn. obě hodnoty jsou velmi blízké a hraniční a měly by být posuzovány podobně. V případě nemocných bez zánětu je tedy protektivní vyšší hodnota IgG1 i IgG2, u nemocných se zánětem se ale křivky prohazují a vyšší hodnota IgG2 je naopak prognosticky nepříznivá (pro IgG1 nesignifikantní, ale prohození křivek je na obrázku rovněž patrné). Zda je tedy něco dobré, či špatné, záleží na konkrétní situaci.

Můžeme shrnout, že studie nastínila velmi zajímavou problematiku, nicméně pro podrobnější vhléd a budoucí perspektivy by bylo zapotřebí více informací.

LITERATURA

1. Zima T, Haragsim L, Stípek S, et al. Lipid peroxidation on dialysis membranes. *Biochem Mol Biol Int* 1993;29:531–537.
2. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:438–444.
3. Ito T, Fujita H, Tani T, Ohte N. Malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is a predictor of cardiac events in patients with stable angina on lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stent. *Atherosclerosis* 2015;239:311–317.
4. Terrier-Lenglet A, Nollet A, Liabeuf S, et al.; Groupe EUTox (European Uremic toxin). [Plasma malondialdehyde may not predict mortality in patient with chronic kidney disease]. *Nephrol Ther* 2011;7:219–224.
5. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Moldovan D, et al. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients. *Clujul Med* 2016;89:250–256.
6. Kalousová M, Zima T, Tesar V, et al. Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/acute-phase reactants, and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S62–S64.
7. Kalousová M, Zima T, Tesar V, Stípek S. Karbonylový stres a chronické selhání ledvin. *Čas Lék čes* 2002;141:143–145.
8. Spickett CM, Pitt AR. Modification of proteins by reactive lipid oxidation products and biochemical effects of lipoxidation. *Essays Biochem* 2020;64:19–31.

Je rivaroxaban bezpečný v léčbě fibrilace síní u nemocných léčených dialýzou?

De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial.

J Am Soc Nephrol 2021 Mar 22;ASN.2020111566. doi: 10.1681/ASN.2020111566

Incidence nevalvulární fibrilace síní (FS) je u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení vyšší než v běžné populaci, a to z důvodu frekventního volumového přetížení a s ním spojené dilatace obou síní, ale také v důsledku volumových a iontových změn probíhajících během hemodialýzy. Užívání perorální antikoagulace u pacientů s FS léčených hemodialýzou (HD) je vysoce kontroverzním tématem.¹ Podávání antagonistů vitamínu K (VKA) bylo dlouhodobě jediným možným a svým způsobem standardním preventivním přístupem u pacientů s rizikem tromboembolických komplikací. V současnosti je značná část lékařů k tomuto postupu stále zdrženlivější, a to především z toho důvodu, že v řadě observačních studií se u pacientů závislých na HD nepodařilo prokázat snížení tromboembolického rizika při léčbě VKA.^{2,3} Navíc u pacientů na HD dochází při této léčbě k významně vyššímu riziku krvácivých komplikací, zvláště k nárůstu výskytu hemoragických cévních mozkových příhod (hCMP).^{3,4} Dalším argumentem proti užití VKA v prevenci tromboembolických příhod byla obava z akcelerace cévních kalcifikací u pacientů léčených HD; toto riziko se však nepotvrdilo na podkladě výsledků nedávno publikované studie Valkyrie.⁵

U pacientů s normální renální funkcí či v časném stadiu chronického onemocnění ledvin (CKD) je profil rizika/přínosu přímých perorálních antikoagulancií (DOAC) příznivější než profil rizika/přínosu VKA. U pacientů v pravidelné hemodialyzační léčbě nebyla dosud účinnost a bezpečnost léčby DOAC a VKA porovnána, ačkoli z malých studií či kazuistických sdělení se zdálo, že bezpečnostní profil těchto léků by mohl být příznivější, než je tomu u VKA.

Původní studie Valkyrie zahrnovala 132 pacientů s FS s léčbou HD randomizovaných do skupiny VKA s cílovou hodnotou INR 2–3 (n = 44), dále do skupiny rivaroxabanu 10 mg denně (n = 46) a do skupiny rivaroxabanu 10 mg denně se suplementací vitamínu K₂ (n = 42) po dobu 18 měsíců. Komentovaná práce je extenzí této studie, kdy nemocní pokračovali v původně zavedené léčbě po dobu dalších 18 mě-

síců (nejméně). Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl složený parametr zahrnující fatální a nefatální kardiovaskulární příhody. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: náhlou smrt, cévní mozkovou příhodu, akutní koronární syndrom, srdeční revaskularizaci, hospitalizaci pro srdeční selhání, symptomatickou aortální stenózu, úmrtí z kardiální příčiny, symptomatickou ischemii dolních končetin, výskyt kalcifylaxe a výskyt ischemie střeva. Bezpečnostní cílové ukazatele byly definovány jako krvácení ohrožující život, silné krvácení a krvácení malé intenzity.

Medián doby sledování byl 1,88 (1,01–3,38) roku. K trvalému vysazení léčby došlo předčasně u celkem 25 % pacientů (častěji ve skupině s VKA) zejména z důvodu krvácivých komplikací. Primárního cílového ukazatele bylo dosaženo u 63,8/100 osoboroků ve skupině VKA, u 26,2/100 osoboroků v rivaroxabanové skupině a u 21,4/100 osoboroků ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂. Poměr rizik (hazard ratio, HR) dosažení primárního cílového ukazatele v porovnání se skupinou VKA byl 0,41 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,25–0,68; *p* = 0,0006) v rivaroxabanové skupině a 0,34 (95% CI 0,19–0,61; *p* = 0,0003) ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂. Výskyt úmrtí ze všech příčin, úmrtí z kardiálních příčin a riziko cévní mozkové příhody se nelišily mezi jednotlivými léčebnými rameny studie, avšak symptomatická ischemie končetin se vyskytla méně často u skupiny s rivaroxabanem než ve skupině s VKA. Po adjustaci na současné riziko úmrtí byla pravděpodobnost (HR) pro život ohrožující a velké krvácení v porovnání s VKA skupinou 0,39 (95% CI 0,17–0,90; *p* = 0,03) v rivaroxabanové skupině a 0,44 (95% CI 0,23–0,85; *p* = 0,2) ve skupině užívající rivaroxaban a vitamin K₂ a 0,44 (95% CI 0,23–0,85; *p* = 0,02) v poolovaných rivaroxabanových skupinách.

Závěrem této práce je konstatování, že u pacientů s FS závislých na HD vedla léčba redukovanou dávkou rivaroxabanu k významnému poklesu výskytu složeného parametru zahrnujícího fatální a nefatální kardiovaskulární příhody a k poklesu výskytu velkých krvácivých komplikací ve srovnání s VKA.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

V posledních letech se významně zvýšil počet pacientů s CKD léčených DOAC, a to navzdory skutečnosti, že je k dispozici pouze velmi omezené množství údajů o účinnosti, bezpečnosti a vhodném dávkování těchto přípravků u nemocných závislých na HD. Teoreticky lze u DOAC očekávat příznivější profil riziko/přínos než u VKA. DOAC způsobují předvídatelnější a na dávce závislý antikoagulační účinek, což je mimořádně důležité u pacientů léčených HD, u kterých lze antikoagulační efekt způsobený léčbou VKA kontrolovat špatně. Kromě toho je léčba DOAC spojena s nižším rizikem intracerebrálního krvácení a neinterferuje s mechanismy tvorby vaskulárních kalcifikací. U pacientů s FS a normální funkcí ledvin je z důvodu příznivějšího účinnostního profilu a sníženého rizika krvácení preferována léčba DOAC před léčbou VKA.⁶ U pacientů s CKD a mírně sníženou funkcí ledvin je možno z dodatečných analýz některých klíčových klinických studií dovodit, že za předpokladu, že je dodržena doporučená redukce dávkování, jsou účinnostní a bezpečnostní profily léčby DOAC srovnatelné s účinkem a bezpečností léčby VKA či lepší než při této terapii.^{7,8} Výsledky některých studií dokonce naznačují, že při léčbě apixabanem může při poklesu renálních funkcí dojít ke snížení výskytu závažných krvácivých komplikací.⁹ Ačkoli se nabízí extrapolace nadějných výsledků z méně pokročilých stadií CKD do stadia chronického selhání ledvin (CHSL), včetně HD, reálné doklady o účinku DOAC ve stadiu CHSL nebyly dosud k dispozici. Výsledky observačních studií u pacientů na HD léčených apixabanem svědčí pro nižší výskyt závažného krvácení a obdobné riziko CMP ve srovnání s VKA¹⁰ a pro vyšší výskyt fatálního či intracerebrálního krvácení a obdobné riziko CMP ve srovnání s pacienty bez antikoagulační léčby.¹¹ V současné době probíhají či byly nedávno ukončeny (zatím bez publikačního výstupu) tři randomizované kontrolované studie (RCT) – AXADIA, SAFE-D, RENAL-AF – zaměřené na studium účinnosti/bezpečnosti léčby apixabanem ve srovnání s VKA u pacientů s FS léčených HD. Studie Valkyrie je první publikovanou RCT, která

prokázala, že dlouhodobá léčba pacientů s FS závislých na HD s adekvátně redukovanou dávkou rivaroxabanu (10 mg/den) je spojena s významně nižším výskytem fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod (primární složený cílový ukazatel) a s nižší mírou závažných krvácivých komplikací ve srovnání s léčbou VKA. Celkově bylo riziko vzniku ischemické CMP (iCMP) v rámci celé studijní populace (s mediánem skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 5$) zjištěno s frekvencí 4,7 na 100 osoboročků v této studii, přičemž nebyly nalezeny rozdíly v incidenci iCMP mezi DOAC a VKA. Naopak byl zjištěn významný rozdíl ve výskytu incidence symptomatické ischemie dolních končetin s nižším výskytem u pacientů léčených DOAC. Z hlediska krvácivých komplikací dosáhla celková incidence život ohrožujícího či závažného krvácení 18,2 případu na 100 osoboročků, přičemž nižší incidence byla prokázána u pacientů léčených DOAC. Výskyt méně závažných krvácivých příhod byl ve skupinách s rivaroxabanem stejný jako u skupiny léčené VKA.

Tato pokračující observační fáze studie Valkyrie nezahrnovala rameno placebo, a proto nelze zcela jednoznačně vyloučit, že prokazatelně nepříznivější výsledky léčby VKA versus DOAC nejsou spíše podmíněny negativním účinkem VKA (potenciálně mediované zásahem do metabolismu vitamínu K) než protektivním efektem DOAC; výsledky u pacientů léčených kombinací rivaroxaban + suplementace vitamínu K₂, které jsou obdobné jako v rameni rivaroxaban bez vitamínu K₂, tomu však nenasvědčují. Závěrem lze uvést, že výsledky této studie představují zásadní průlom v problematice antikoagulační léčby u pacientů na HD a lze předpokládat, že poslouží k přehodnocení doporučení týkajících se prevence tromboembolického rizika ve prospěch DOAC. Nutno ale podotknout, že jak tato, tak další komentované studie zahrnují pouze DOAC ze skupiny xabanů, kde lze titrovat jejich dávky až prakticky do stadia selhání ledvin. Jinak tomu může být u dabigatranu, kde je riziko jeho kumulování u pokročilé CKD mnohem větší, a tím pravděpodobně i vyšší riziko krvácení.

LITERATURA

- De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J* 2016;174:111–119.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202175.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017;184:37–46.
- Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131:972–979.
- De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K₂ in hemodialysis patients with atrial fibrillation: The Valkyrie study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:186–196.
- Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:10–17.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011373.
- Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:265–277.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830.
- Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
- Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1146–1154.

Vliv tolvaptanu na krevní tlak u polycystické choroby ledvin: *post hoc* analýza studie TEMPO 3:4

Heida JE, Gansevoort RT, Torres VE, et al. The Effect of Tolvaptan on BP in Polycystic Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of the TEMPO 3:4 Trial.

J Am Soc Nephrol 2021; Apr 22:ASN.2020101512. doi: 10.1681/ASN.2020101512.

Při autozomálně dominantní polycystické chorobě ledvin (ADPKD) se hypertenze vyskytuje u 50–70 % pacientů již ve fázi, kdy mají ještě normální nebo jen hraničně sníženou renální funkci, nejčastěji ve věku okolo 30 let.

Zde se jedná o *post hoc* analýzu studie TEMPO 3:4, která trvala tři roky a zahrnovala 1 445 pacientů s ADPKD randomizovaných v poměru 2 : 1 k podávání tolvaptanu a placebo. Krevní tlak byl měřen při screeningové návštěvě, poté za tři týdny, za tři měsíce, a nakonec každé čtyři měsíce po celé tři roky. Měření systolického a diastolického krevního tlaku bylo provedeno dvakrát za standardních podmínek manuálně, při rozdílu nad 5 mm Hg mezi dvěma měřeními byla provedena další dvě měření. Dále byly sledovány koncentrace sodíku v plazmě, hodnoty cholesterolu, glukózy a imunofluorescenčně byla stanovována hodnota kopeptinu jako náhradního markeru za vazopresin. Hypertenze byla definována jako krevní tlak vyšší než 140/90 mm Hg nebo užívání antihypertenzní medikace. Průměrný krevní tlak byl vypočítán jako diastolický tlak +0,412 (systolický tlak – diastolický tlak). Krevní tlak byl srovnatelný u 961 pacientů léčených tolvaptanem ($129 \pm 14/82,5 \pm 9,9$ mm Hg) s krevním tlakem 484 pacientů ze skupiny placebo ($128 \pm 14/82,4 \pm 9,3$ mm Hg). Hypertenzi mělo 81 % pacientů ze skupiny s tolvaptanem a 84 % pacientů ze skupiny s placebem. Počet a dávky antihypertenzních léků se také významně nelišily. Pacienti léčení tolvaptanem měli vyšší index tělesné hmotnosti (BMI), hodnotu cholesterolu a objem polycystických ledvin.

Za tři týdny krevní tlak klesl v obou skupinách, zvýšilo se množství antihypertenzních léků. V rameni s tol-

vaptanem klesla tělesná hmotnost a vzrostla koncentrace sodíku v plazmě. U pacientů s normotenzí při podávání tolvaptanu po třech týdnech významně stoupl diastolický tlak ve srovnání s normotenzní skupinou s podáváním placebo ($79,7 \pm 8,9$ mm Hg versus $77,1 \pm 8,2$ mm Hg, $p = 0,03$). V hypertenzní skupině rozdíl v krevním tlaku po třech týdnech nebyl zaznamenán.

Na konci tříleté studie byl systolický i diastolický tlak významně nižší u hypertenzních pacientů v tolvaptanovém rameni ve srovnání s placebem (systolický tlak 126 ± 13 mm Hg versus 129 ± 14 mm Hg, $p = 0,02$, diastolický tlak $81,2 \pm 9,5$ mm Hg versus $82,6 \pm 10$ mm Hg, $p = 0,01$). Průměrný krevní tlak byl významně nižší v tolvaptanovém rameni již po 28 měsících ($99,7 \pm 9,4$ mm Hg versus $100,9 \pm 10,2$ mm Hg, $p = 0,04$). Počet a dávky antihypertenziv se mezi oběma skupinami významně nelišily. V tolvaptanovém rameni měli pacienti vyšší hodnotu sodíku a kopeptinu. U normotenzních pacientů obou ramen významné rozdíly nebyly zjištěny.

Následně tři týdny po vysazení tolvaptanu systolický i diastolický tlak sice stoupl (systolický tlak ze 125 ± 12 mm Hg na 127 ± 12 mm Hg, diastolický tlak z $80,4 \pm 8,9$ mm Hg na $81 \pm 8,6$ mm Hg), přesto byl v tolvaptanovém rameni významně nižší než před zahájením podávání tolvaptanu.

Závěrem této *post hoc* analýzy studie TEMPO 3:4 bylo, že dlouhodobé podávání tolvaptanu významně snížilo krevní tlak u hypertenzních pacientů, a i tím může dojít ke zpomalení progresu ADPKD.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Během tříletého sledování ADPKD pacientů léčených tolvaptanem ve studii TEMPO 3:4 došlo k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při léčbě tolvaptanem versus 5,5 % při podávání placebo) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ($-2,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ versus $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{rok}$).¹ Největší prospěch z terapie měli muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (více než 1 000 ml, hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50 % pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10 % nemocných. Částečně to bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Podávání tolvaptanu vedlo i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Efekt na krevní tlak popisován nebyl.

V této post hoc analýze studie TEMPO 3:4 autoři hodnotí vliv tolvaptanu na krevní tlak krátce po zahájení léčby, během léčby, na konci studie a tři týdny po jejím skončení. Tři týdny po zahájení studie v obou studijních ramenech – s tolvaptanem i placebem – došlo k poklesu krevního tlaku v antihypertenzní skupině. Tento nálezh mohl být spojen s poklesem stresu z nového léku. Vasopresin působí antidiuretický přes V_2 receptory na tubulech ledvin, na druhou stranu působí i vazokonstrikčně přes V_{1a} receptory na cévách.² Po podání tolvaptanu dochází k zablokování V_2 receptorů, následně ke vzestupu koncentrace vazopresinu, což by mohlo vést k větší vazokonstrikci přes

V_{1a} receptory, a tím ke zhoršení hypertenze. V_{1a} receptory jsou ale i v tubulech ledvin a jejich aktivace vede ke zvýšení natriurézy. Blokáci V_2 receptorů dojde také ke sníženímu vstřebávání sodíku v ledvinách. Nižší cirkulující objem při polyurii by mohl vést k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron, což ale experimentálně nebylo zjištěno.³ Naopak však dochází ke snížené aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron prostřednictvím V_2 receptorů i přes snížený cirkulující objem. Po třech týdnech došlo ke vzestupu diastolického tlaku u pacientů bez hypertenze léčených tolvaptanem. Pravděpodobně se zde projevil významnější vazokonstrikční efekt tolvaptanu na cévy.

Po třech letech užívání tolvaptanu u hypertenzních pacientů s ADPKD došlo ke statisticky významnému poklesu systolického, diastolického i průměrného krevního tlaku ve srovnání s hypertenzními pacienty s ADPKD, jimž bylo podáváno placebo. Nebyl zaznamenán rozdíl v množství a dávkách antihypertenziv. Přestože převažovaly inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a sartany, byla podávána antihypertenziva z různých skupin. Krevní tlak byl zjišťován ze dvou měření při kontrole po pěti minutách v klidu, nebyl ani jednou proveden 24hodinový monitoring krevního tlaku. Delší doba sledování by pravděpodobně vedla k dalšímu poklesu krevního tlaku danému hlavně zvýšenou natriurézou a sníženým cirkulujícím volem.

Tato post hoc analýza i přes řadu limitací ukazuje dlouhodobý příznivý efekt tolvaptanu na krevní tlak u pacientů s ADPKD a hypertenzí.

LITERATURA

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. TEMPO 3:4 Trial Investigators-tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.
2. Feng JJ, Arendshorst WJ. Enhanced renal vasoconstriction induced by vasopressin in SHR is mediated by V_1 receptors. *Am J Physiol* 1996;271:304–313.
3. Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, et al. Tolvaptan, an orally active vasopressin V_2 receptor antagonist – pharmacology and clinical trials. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:1–13.

Analýza studie DAPA-CKD ukazuje příznivý vliv dapagliflozinu na funkci ledvin u pacientů s IgA nefropatií

Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy.

Kidney Int 2021 Apr 18;S0085-2538(21)00396-3. doi:10.1016/j.kint.2021.03.033. Online ahead of print.

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritida se závažnou prognózou. I při využití blokátorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému a imunosupresivní léčby dochází u 30–50 % pacientů k nezvratnému selhání ledvin v průběhu 20–30 let. Mezinárodní dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie DAPA-CKD zhodnotila účinky dapagliflozinu (inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru 2 [SGLT2]) na ledviny a kardiovaskulární systém u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se současně přítomným diabetes mellitus (DM) 2. typu i bez DM 2. typu. Do studie bylo zařazeno 4 304 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–75 ml/min/1,73 m², poměrem albumin/kreatinin 200–5 000 mg/g (22,6–565 mg/mol), s DM 2. typu nebo bez DM 2. typu. Pacienti byli randomizováni k léčbě dapagliflozinem v dávce 10 mg nebo k podávání placeba. Primárními cílovými ukazateli byly pokles funkce ledvin (eGFR) o 50 % nebo více, renální selhání nebo úmrtí spojené s onemocněním ledvin či kardiovaskulárního aparátu. Z 270 pacientů s IgAN účastnících se studie (254 [94 %]

potvrzených renální biopsií) bylo 137 pacientů randomizováno k podávání dapagliflozinu a 133 k podávání placeba s mediánem doby sledování 2,1 roku. Průměrný věk byl 51,2 roku, průměrná eGFR 43,8 ml/min/1,73 m² a medián poměru albumin/kreatinin 900 mg/g.

Studie byla předčasně ukončena, protože ve skupině s dapagliflozinem dosáhli pacienti signifikantně méně primárních cílových ukazatelů. Konkrétně šest účastníků (4 %) ze skupiny s léčbou dapagliflozinem a 20 jedinců (15 %) v placebovém rameni (HR 0,29; 95 % interval spolehlivosti 0,12–0,73) dosáhlo primárního výsledného ukazatele. Průměrná rychlost poklesu eGFR v rameni s dapagliflozinem a placebem byla –3,5 a –4,7 ml/min/1,73 m² za rok. V rameni s dapagliflozinem došlo ke snížení poměru albumin/kreatinin o 26 % oproti skupině s placebem a bylo zaznamenáno méně závažných nežádoucích účinků. Studie s dapagliflozinem u pacientů s IgAN potvrdila bezpečné snížení rizika zhoršení onemocnění ledvin. Dapagliflozin snížil riziko selhání ledvin a prodloužil dobu přežívání u jedinců s chronickým onemocněním ledvin se současně přítomným DM 2. typu i bez DM 2. typu včetně pacientů s IgAN.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.

Nově revidovaná doporučení *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* pro léčbu IgAN¹ zdůrazňují na prvním místě intenzivní podpůrnou léčbu spočívající v důsledné kompenzaci krevního tlaku s využitím maximálně tolerované dávky inhibitorů renin-angiotenzinového systému (RAS) při udržování zdravého životního stylu, optimální hmotnosti a s vynecháním kouření. I přes tato doporučení ale dochází u velkého počtu pacientů k poklesu funkce ledvin až k renálnímu selhání, jak ukázala například studie STOP-IgAN.² Z tohoto důvodu nutně potřebujeme účinnou léčbu pro pacienty s IgAN s vysokým

rizikem progresu poklesu funkce ledvin. Nemáme k dispozici přesvědčivá data pro použití kombinované imunosupresivní terapie spojené navíc s rizikem toxicity.¹ Výše zmíněná publikace (Wheeler DC et al.) navrhuje použít inhibitory SGLT2 jako bezpečnou a efektivní léčbu k současným standardním léčebným postupům u pacientů s IgAN.

Jak se můžeme dívat na tato nová data v kontextu současných standardních doporučení pro léčbu IgAN? Jak zmiňují autoři Barrat a Floege,³ na rozdíl od studií zaměřených specificky na IgAN u studie DAPA-CKD pacienti s IgAN nebyli

léčení optimální podpůrnou léčbou minimálně tři měsíce před vstupem do studie. Z údajů ze studie není zcela jasné, jestli pacienti byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Z tohoto důvodu nevíme, jak velkého zlepšení by mohlo být dosaženo při využití optimálních standardních léčebných postupů ještě před přidáním dapagliflozinu. Wheeler a spol. ukazují, že zahájení léčby inhibitory SGLT2 v klinických studiích je spojeno s časným a reverzibilním snížením eGFR. Renoprotektivní a antiproteinurický efekt inhibitorů SGLT2 tak může být zprostředkován snížením intraglomerulárního tlaku. Maximální dávky inhibitorů RAS, optimalizace kontroly krevního tlaku, zdravá strava a dietní opatření s restrikcí sodíku zajistí snížení intraglomerulárního tlaku, a proto není jasné, co dalšího léčba inhibitory SGLT2 přinese pacientům s IgAN s již nastavenou maximální podpůrnou léčbou.³ Velmi dobře známe vztah mezi zlepšením kontroly krevního tlaku, snížením proteinurie a renoprotektivním účinkem. Pouze minimální změny krevního tlaku o 6–7 mm Hg mohou u pacientů s IgAN předurčit, zda dojde k progresi eGFR, či nikoliv.⁴ Ve studii DAPA-CKD byla léčba dapagliflozinem spojena se snížením krevního tlaku

o 3–4 mm Hg v průběhu sledování. Rovněž není jasné, zda by rozdíl v krevním tlaku mohl být ovlivněn úbytkem hmotnosti při léčbě inhibitory SGLT2, což je další klíčový faktor v podpůrné léčbě u pacientů s IgAN.³ Léčba dapagliflozinem u pacientů s IgAN byla hodnocena jako velmi bezpečná, bez závažných případů spojených s hypoglykemií či ketoacidózou. Ve studii nebyla popsána frekvence genitálních mykóz, které představují velký problém u pacientů s glykosurií, i když glykosurie bude nižší u nediabetických pacientů s IgAN oproti pacientům s diabetickým onemocněním ledvin.

Závěrem je nutné pográtulovat autorům za provedení jedné ze světově největších randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s IgAN. Jaká poučení pro nás vyplývají z této studie? Měli bychom přidat inhibitory SGLT2 ke standardním podpůrným opatřením s maximálně tolerovanou dávkou ACEI u všech rizikových pacientů s IgAN? Autoři Barrat a Floege³ to zatím nedoporučují a navrhuji vyčkat na výsledky studie EMPA-KIDNEY (NCT03594110) a na další studie zaměřené pouze na pacienty s IgAN, kde inhibitory SGLT2 budou přidány k optimálním podpůrným léčebným opatřením dle doporučení KDIGO.³

LITERATURA

1. Rovin BH, Caster DJ, Catratan DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:281–295.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236.
3. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int* 2021 Apr 17;S0085-2538(21)00385-9. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.002
4. Kanno Y, Okada H, Saruta T, et al. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000;54:360–365.

Avacopan – nová možnost v léčbě ANCA asociované vaskulitidy?

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis.

N Engl J Med 2021;384:599–609.

Pacienti s ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, antineutrophil cytoplasmic antibodies) asociovanou vaskulitidou (AAV) mohou být negativně ovlivněni nejen život ohrožujícími projevy svého onemocnění (krvácení do plic, selhání ledvin), ale i snížením kvality života z důvodu trvalého poškození funkce orgánů. To může být způsobeno jak samotným onemocněním, tak i toxicitou používané léčby, včetně dlouhodobě podávaných kortikosteroidů.¹

V patogenezi AAV hraje úlohu aktivace alternativní cesty komplementu s konečnou produkcí složky C5a. Avacopan je perorálně podávaná malá molekula, která jako antagonist receptoru pro C5a (C5aR) blokuje chemoatrakci a aktivaci neutrofilů. Účinnost avacopanu u AAV již byla ověřena na myším modelu i v předchozí menší klinické studii fáze 2.^{2,3}

Cílem nyní komentované mezinárodní, dvojité zaslepené, randomizované kontrolované studie fáze 3 (ADVOCATE) bylo zhodnotit, zda by avacopan mohl nahradit kortikosteroidy u pacientů s AAV léčených ještě další imunosupresivní terapií. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV s pozitivitou ANCA protilátek, glomerulární filtrací vyšší než 15 ml/min/1,73 m² a aktivitou onemocnění, u nichž byla indikována terapie cyklofosfamidem nebo rituximabem. Vylučovací kritéria zahrnovala mj. podávání více než 3 gramů intravenózních glukokortikoidů v posledních čtyřech týdnech nebo perorální dávky prednisonu vyšší než 10 mg/den po dobu delší než šest týdnů.

Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k léčbě buď avacopanem, nebo p.o. kortikosteroidy. Avacopan byl podáván v dávce 30 mg 2× denně po dobu 52 týdnů s následným osmitýdenním sledováním. V kontrolním rameni byl prednison podáván (v úvodní dávce 60 mg/den s následnou postupnou detrakcí) celkem 20 týdnů, po nichž byla terapie ukončena. Zároveň byli všichni pacienti léčeni buď intravenózním cyklofosfamidem, nebo perorálním cyklofosfamidem, nebo rituximabem. Ve skupinách léčených

cyklofosfamidem byla dále využita udržovací terapie azathioprinem, po rituximabu nebyla udržovací terapie podávána. Primárními cílovými ukazateli byla klinická remise v čase 26 týdnů (definovaná skórem aktivity vaskulitidy BVAS = 0 a nulovou dávkou kortikosteroidů) a setrvalá remise v čase 52 týdnů (vyžadující mj. žádné podané kortikosteroidy čtyři týdny před týdnem 52 a absenci relapsu po dosažení remise).

Do studie bylo zařazeno celkem 331 pacientů (166 randomizováno do větve s avacopanem a 165 do větve s prednisonem, z nichž 164 dostalo terapii) s průměrným věkem 61 let, 59 % (resp. 54 % ve větvi s prednisonem) bylo mužů, 43 % mělo pozitivní PR3 (proteináza 3) ANCA protilátky a 57 % MPO (myeloperoxidáza) ANCA. Většina pacientů (81 %) měla postižení ledvin. V obou skupinách byly asi dvě třetiny pacientů léčeny rituximabem a jedna třetina cyklofosfamidem. Remise v čase 26 týdnů bylo dosaženo u 120/166 (72 %) pacientů ve skupině s avacopanem a u 115/164 (70 %) pacientů léčených prednisonem ($p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,24$ pro superioritu), v čase 52 týdnů byla remise přítomna u téměř 66 % léčených avacopanem a u 55 % léčených prednisonem ($p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,007$ pro superioritu).

Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v obou skupinách obdobný (42 % pacientů na avacopan vs. 45 % pacientů na kortikosteroidech), ale celkový počet jednotlivých událostí byl vyšší při terapii kortikosteroidy (166 vs. 116) a pacienti užívající kortikosteroidy měli také vyšší výskyt škodlivých účinků kortikosteroidů měřený pomocí GTI (Glucocorticoid Toxicity Index, index toxicity glukokortikoidů). Průměrná celková dávka podaných kortikosteroidů byla 1349 mg ve skupině s avacopanem a 3 655 mg ve skupině s kortikosteroidy.

Závěrem autoři shrnují, že avacopan byl v léčbě AAV při současném podání rituximabu nebo cyklofosfamidu non-inferiorní (ale ne superiorní) ve srovnání s kortikosteroidy v čase 26 týdnů a superiorní vůči kortikosteroidům v čase 52 týdnů.

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 výrazně zlepšila, jedná se stále o závažné onemocnění, jehož celkové přežití je nadále horší než u stejně staré zdravé populace. Problémem i po zvládnutí akutní fáze jsou navíc opakovaně hrozící relapsy onemocnění. Standardně užívaná kombinovaná imunosupresivní léčba je zatížena mnoha možnými nežádoucími účinky a snížena je i kvalita života pacientů s AAV.^{1-4,5}

Od doby publikace prvních výsledků přímého porovnání léčby AAV cyklofosfamidem a rituximabem,^{6,7} který se mezitím stal nedílnou součástí terapie vaskulitidy, zaujala odbornou veřejnost stejná frekvence nežádoucích účinků v obou skupinách pacientů, která byla často připisována mj. kortikosteroidům užívaným v obou ramenech. Snaha o omezení nutnosti podávání (zejména vysokodávkovaných) kortikosteroidů se pak stala jedním ze základních cílů hledání nových léčebných možností u pacientů s AAV.⁸

Jednou z možných cest je prosté snížení dávky standardně podávaných kortikosteroidů; bezpečnost a účinnost takového kroku prokázala nedávná studie PEXIVAS.⁹ Druhou – velmi lákavou, ale také odvážnou a v podstatě donedávna nepředstavitelnou¹⁰ – možností je snaha kortikosteroidy zcela nahradit, a právě touto cestou se vydala nyní komentovaná studie ADVOCATE.

K dispozici byla předchozí data o významu alternativní cesty komplementu u AAV i účinnosti blokády receptoru C5a pomocí avacopanu z experimentálních i zvířecích modelů^{2,11} a také pozitivní data z menší randomizované studie CLEAR,³ kde byly ale kortikosteroidy nahrazovány postupně a režim zcela bez kortikosteroidů měla jen menší část pacientů. Bezpečnosti avacopanu bez nalezení důvodu k obavám se věnovala také studie CLASSIC,¹² kterou jsme v tomto časopise komentovali nedávno.

Studie ADVOCATE prokázala, že na pozadí léčby rituximabem nebo cyklofosfamidem je terapie avacopanem pro dosažení a udržení remise minimálně stejně účinná jako kortikosteroidy a její podání může být výhodnější zejména u pacientů ve vysokém riziku typických nežádoucích účinků kortikoterapie. V tomto ohledu se jedná o skutečně průlomové zjištění, které otvírá zcela nové pole možností léčby AAV, kam by mohly být zařazeny i ostatní léky a biologika ovlivňující komplement, používané či aktuálně zkoušené v jiných indikacích.

Co se týče uspořádání studie, lze spekulovat, zda vysazení kortikosteroidů v kontrolním rameni již po 20 týdnech a jejich poměrně rychlá detrakce mohly, stejně jako absence udržovací

léčby v rameni s rituximabem, do určité míry ovlivnit finální výsledky, jak ale autoři studie sami odpovídají, pozitivní efekt avacopanu ve srovnání s prednisonem začal být patrný již krátce po zahájení studie (přibližně po 40 dnech), v době, kdy se zmiňované ještě nemohlo projevit.¹³

Přestože bylo snížení dávky kortikosteroidů při terapii avacopanem výrazné, je dobré připomenout, že se nakonec nejednalo o terapii zcela bez kortikosteroidů – ty byly do určité míry povoleny před zařazením, během screeningu, ale i jako záchranná terapie po zahájení studie a v průměru není celková dávka kortikosteroidů v tomto rameni zanedbatelná.

Dalším limitem studie je heterogenita zařazených pacientů i benevolence ve výběru podané standardní terapie – i když to odpovídá reálné praxi, mohlo to ovlivnit výsledná data, a navíc to znesnadnilo podrobnější analýzy podskupin, přestože se do studie podařilo (na poměry vzácné choroby typu AAV) zařadit vysoký počet pacientů.

Pro klinickou praxi by pak bylo také velmi podstatné vědět, jaký byl dlouhodobý efekt avacopanu a dlouhodobá prognóza pacientů jím léčených, včetně jeho dlouhodobé bezpečnosti – to však nebylo ve studii hodnoceno, a údaje tedy scházejí, stejně jako data o možném dlouhodobějším či opakovaném podávání avacopanu např. při opakovaných relapsech. Zajímavé by také bylo zhodnotit jeho možné využití v udržovací terapii nebo v monoterapii méně závažných forem AAV. Do studie nebyli zařazováni ani pacienti v nejtěžším stavu – dialyzovaní či pacienti se závažným alveolárním krvácením, a i u nich tedy nejsou data o účinnosti a bezpečnosti avacopanu zatím k dispozici.

Pro běžné využití avacopanu bude nakonec jistě podstatná i jeho případná cena, a tím pádem dostupnost – poměr cena/přínos a nákladová efektivita určí, zda bude terapie indikována pouze u vybraných pacientů s nejvyšším rizikem toxicity kortikosteroidů, nebo bude podání avacopanu možné využít v širší míře.

Studie ADVOCATE, která využívala avacopan v indukční léčbě AAV spolu s cyklofosfamidem nebo rituximabem, ukázala nový způsob léčby AAV bez (nebo jen s minimální dávkou) kortikosteroidů; před využitím avacopanu v běžné denní klinické praxi by bylo vhodné získat další data a odpovědět na některé výše zmíněné otázky týkající se zejména dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti. Jako u každého nového léku i zde platí, že zkušenosti s jeho podáním jsou zatím limitované, a namísto je proto jistá ostražitost. Přesto je avacopan slibnou molekulou, která přináší nové možnosti do léčby ANCA asociovaných vaskulitid.

LITERATURA

1. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:471–481.
2. 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.
3. 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.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
5. Aitken M, Basu N. Improving quality of life in vasculitis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii132–iii135.

6. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
7. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
8. 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;45:784–791.
9. 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.
10. Warrington KJ. Avacopan – Time to Replace Glucocorticoids? *N Engl J Med* 2021;384:664–665.
11. 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.
12. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:662–671.
13. Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. Reply. *N Engl J Med* 2021;384:e81.

Léčba renální anémie u nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin inhibitorem prolylhydroxylázy vadadustatem

Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD.

N Engl J Med 2021;384:1589–1600.

Třicet až čtyřicet procent pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve fázi CKD3 a CKD4 trpí alespoň mírným stupněm anémie (poklesem hodnot hemoglobinu pod 130 g/l u mužů a 120 g/l u žen).¹ Současná léčba renální anémie zahrnuje korekci deficitu železa a podávání derivátů erythropoetinu (látek stimulujících erytropoézu, ESA) s cílem udržet hemoglobin v rozmezí 90–120 g/l bez nutnosti podávat krevní převody. Snaha o dosažení vyšších cílových hodnot léčbou ESA může být spojena s vyšší kardiovaskulární morbiditou.²

Alternativou k podávání ESA by mohla být inhibice degradace transkripčního faktoru indukovatelného hypoxií (hypoxia inducible transcription factor, HIF), který v rámci odpovědi na hypoxii mj. také stimuluje tvorbu erythropoetinu v ledvinách a játrech. HIF je degradován v závislosti na tenzi O_2 v proteazomech enzymaticky prolylhydroxylázami. Perorálně podávané inhibitory prolylhydroxylázy (roxadustat, vadadustat a daprodustat) stabilizují HIF, zvyšují produkci erythropoetinu a zvyšují hodnotu hemoglobinu.

Vadadustat byl nedávno testován u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a renální anémií v několika klinických studiích. Dvě velké studie fáze 3 proběhly u dialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin (INO₂VATE),³ dvě studie u pacientů dosud nedialyzovaných (PRO₂TECT).

Obě komentované otevřené randomizované kontrolované studie (PRO₂TECT) studovaly kardiovaskulární bezpečnost a účinnost vadadustatu u dosud nedialyzovaných pacientů s CKD, do jednoho ramene byli zařazeni pacienti dosud neléčení ESA, do druhého pacienti, kteří v době randomizace léčbu ESA již dostávali. Léčba vadadustatem byla srovnávána s léčbou darbepoetinem alfa. Cílem bylo prokázat non-inferioritu vadadustatu ve vztahu k darbepoetinu.

Primárním bezpečnostním cílovým parametrem byl (na základě sloučených dat z obou studií) čas do první závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (major adverse cardiovascular event, MACE), definované jako ukazatel složený z celkové mortality (mortality z jakékoli příčiny), nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Sekundární bezpečnostní cílový parametr byl rozšířen o hospitalizace pro srdeční selhání nebo tromboembolické příhody. Primárními a sekundárními účinnostními cílovými parametry byly průměrné změny koncentrace hemoglobinu mezi vstupní hodnotou a týdnem 24–36, resp. týdnem 40–52.

Do obou studií byli zařazeni dospělí pacienti (starší než 18 let) s chronickým onemocněním ledvin (odhadovanou glomerulární filtrací ≤ 60 ml/min/1,73 m² kalkulovanou dle vzorce CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]). Pacienti dosud neléčení ESA museli mít hodnotu hemoglobinu < 100 g/l; ve studii, do které byli zařazeni pacienti léčení ESA, byla podmínkou koncentrace hemoglobinu 90–120 g/l (resp. 80–110 g/l ve Spojených státech amerických). Sérová koncentrace feritinu musela být alespoň 100 µg/l a saturace transferinu alespoň 20 %. Do studie nebyli zařazováni pacienti s anémií jiné než renální etiologie a s nekontrolovanou hypertenzí nebo nedávnou kardiovaskulární příhodou.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě vadadustatem nebo darbepoetinem alfa se stratifikací dle geografie (USA vs. Evropa vs. ostatní), klasifikace srdečního selhání NYHA (0 vs. I vs. II nebo III) a koncentrace hemoglobinu v době zařazení do studie.

Vstupní dávka vadadustatu byla 300 mg jednou denně a tato dávka mohla být dle terapeutické odpovědi upravena v rozmezí 150–600 mg jednou denně. Darbepoetin byl podáván subkutánně nebo intravenózně v dávkách dle regionálních doporučení. Od šestého týdne bylo možno pa-

cientům léčeným vadadustatem s hemoglobinem < 90 g/l podat ESA jako záchrannou terapii. V rameni s darbepoetinem byla pokládána za záchrannou terapii nutnost zdvojnásobit dávku darbepoetinu.

Studie byla rozdělena do dvou fází (korekce, resp. konverze – týden 0–23, udržovací léčba – týden 24–52).

Randomizováno bylo celkem 3 476 pacientů (1 751 pacientů do studie pro dosud neléčené ESA, 1 725 pacientů do studie pro pacienty, kteří byli na léčbě ESA). Střední doba sledování byla v těchto studiích 1,63 roku, resp. 1,8 roku.

Průměrný věk zařazených pacientů byl přibližně 65 let, přibližně dvě třetiny nemocných byly bílé rasy, přibližně 17 % představovali Afroameričané a přibližně 33 % Hispánci. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace dosahovala 21 ml/min/1,73 m², více než 60 % pacientů byli diabetici, 46 % pacientů mělo v anamnéze kardiovaskulární onemocnění, průměrná vstupní hodnota hemoglobinu byla u pacientů dosud neléčených ESA 91 g/l, u pacientů léčených v době randomizace ESA 104 g/l.

Ve sloučené bezpečnostní analýze obou studií bylo hodnoceno celkem 1 739 pacientů léčených vadadustatem a 1 732 pacientů léčených darbepoetinem alfa. V této analýze se první MACE vyskytla u 22 % pacientů v rameni s vadadustatem a u 19,9 % pacientů v rameni s darbepoetinem (relativní riziko 1,17, interval spolehlivosti 1,01–1,36). Vadadustat byl spojen s vyšším rizikem MACE pouze u pacientů mimo USA, v USA nebyl rozdíl v čase do MACE mezi pacienty léčenými vadadustatem a darbepoetinem patrný.

Z hlediska jednotlivých komponent MACE se jednalo u 18,3 % vs. 17,7 % o úmrtí z jakékoli příčiny, u 3,9 % vs. 2,8 % o infarkt myokardu a u 2 % vs. 1,6 % o cévní mozkovou příhodu. Čas do první závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody a do úmrtí byl v obou ramenech srovnatelný, stejně jako čas do progresu chronického onemocnění led-

vin, která byla definována jako nutnost zahájení dialýzy, transplantace ledviny nebo pokles odhadované glomerulární filtrace pod 15 ml/min/1,73 m² nebo pokles odhadované glomerulární filtrace o alespoň 40 % (v obou posledních případech musel být pokles odhadované glomerulární filtrace potvrzen opakovaným měřením s intervalem alespoň čtyři týdny). Srovnatelný byl v obou ramenech v průběhu studie i systolický a diastolický krevní tlak.

Průměrný vzestup hodnoty hemoglobinu u pacientů dosud neléčených ESA ze vstupní hodnoty na hodnotu dosaženou v týdnu 24–36, resp. 40–52 byl u pacientů léčených vadadustatem 14,3 g/l, resp. 15,2 g/l a u pacientů léčených darbepoetinem 13,8 g/l, resp. 14,8 g/l, tedy srovnatelný a prokazující non-inferioritu vadadustatu ve srovnání s darbepoetinem. Srovnatelný byl také v obou ramenech podíl pacientů, kteří museli v obou sledovaných obdobích dostat krevní transfuzi (lehce nad 2 %).

U pacientů, kteří byli již před vstupem do studie léčeni ESA, došlo v týdnu 24–36, resp. 40–52 ke zcela srovnatelnému mírnému vzestupu koncentrace hemoglobinu o 0,41, resp. 0,43 g/l u pacientů léčených vadadustatem a o 0,42, resp. 0,44 g/l u pacientů léčených darbepoetinem. I v této studii byl také podíl pacientů, kteří museli být léčeni krevní transfuzí v týdnu 24–36, resp. 40–52 zcela srovnatelný (mezi 1,2–2,4 %). U pacientů léčených vadadustatem bylo nižší riziko nutnosti „záchranné“ terapie ESA. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly srovnatelně často (přibližně v 10 %) v obou ramenech studie. Záchrannou terapií bylo nutno podávat méně často v rameni pacientů léčených vadadustatem.

Vadadustat byl tedy z hlediska hematologické účinnosti non-inferiorní darbepoetinu. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti však vadadustat ve srovnání s darbepoetinem non-inferioritu nedosáhl.

KOMENTÁŘ

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

Studie s inhibitory prolylhydroxylázy jsou očekávány s velkým zájmem nefrologické veřejnosti. Perorální podávání by mohlo zlepšit ve srovnání se subkutánně podávanými ESA adherenci (nedialyzovaných) pacientů k léčbě anémie, a tím i zlepšit její výsledky.⁴

Silnými stránkami komentovaných studií byl relativně velký počet randomizovaných pacientů, široká populace pokrývající různé skupiny pacientů dle věku, pohlaví, rasy, etnicity nebo primární příčiny chronického onemocnění ledvin a také významný podíl pacientů ve stadiu chronického onemocnění ledvin CKD4 a CKD5. Za silnou stránku lze pokládat i použití regionálně specifických vstupních kritérií i cílové koncentrace hemoglobinu, na druhé straně ale tento přístup vedl k tomu, že studie neprobíhala v různých regionech zcela stejně.

Za nedostatek lze pokládat, že studie nebyly prováděny proti placebo, to však nedovolily regulační orgány.

Hlavním závěrem obou těchto studií u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin tedy je, že inhibitor prolylhydroxylázy vadadustat byl srovnatelně účinný jako darbepoetin z hlediska hematologické účinnosti (úpravy, ev. udržení cílové hodnoty hemoglobinu), ale měl nižší kardiovaskulární bezpečnost hodnocenou podle složeného cílového parametru mortality z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody.

Předchozí menší studie neukázaly, že by léčba vadadustatem mohla být spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem.^{5,6} Výsledky studií PROTECT s vadadustatem u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin jsou také v rozporu s výsledky podobně koncipovaných studií s vadadustatem u pacientů na dialýze – INNOVATE,³ a to jak u 3 554 pacientů v chronickém dialyzačním programu léčených ESA, tak u 369 pacientů, kteří teprve zahájili dialyzační léčbu

a měli omezenou předchozí expozici ESA. U těchto pacientů bylo kardiovaskulární riziko vadadustatu a ESA zcela srovnatelné (vždy mírně nižší než 1,0 bez statisticky významného rozdílu).

U dosud nedialyzovaných pacientů bylo tedy (na rozdíl od pacientů dialyzovaných) riziko závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody významně vyšší u pacientů léčených vadadustatem než u pacientů léčených darbepoetinem.

Podobný rozdíl v kardiovaskulární bezpečnosti nových způsobů léčby renální anémie byl mezi chronicky diazovanými pacienty a dosud nedialyzovanými pacienty s chronickým onemocněním ledvin zaznamenán i ve studiích se syntetickým analogem ESA peginesatidem.

Ve studii EMERALD byl u dialyzovaných pacientů peginesatid non-inferiorní epoetinu alfa,⁷ zatímco ve studii PEARL u dosud nedialyzovaných pacientů bylo riziko složeného cílového parametru (podobného primárnímu sledovanému parametru v komentované studii) vyšší u pacientů léčených peginesatidem ve srovnání s pacienty léčenými darbepoetinem alfa.⁸

Příčina těchto rozdílů není zcela jasná. Předchozí studie s ESA u dosud nedialyzovaných pacientů (CHOIR, TREAT) ukázaly asociaci vyššího kardiovaskulárního rizika s vyšší cílovou hodnotou hemoglobinu.

V komentované studii PRO₂TCT byla cílová hodnota hemoglobinu rozdílná pro různé geografické oblasti tak, aby byla zohledněna regionální doporučení a léčebná praxe. V USA byl ve studii PRO₂TCT vadadustat non-inferiorní z hlediska závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod darbepoetinu alfa, kardiovaskulární riziko bylo významně vyšší u pacientů

léčených vadadustatem ve srovnání s pacienty léčenými darbepoetinem alfa mimo USA. Není jasné, zda je tento rozdíl způsoben rozdílem v doporučené cílové hodnotě hemoglobinu.

Bližší analýza ukázala, že vyšší riziko MACE u pacientů léčených vadadustatem bylo způsobeno zejména vyšším výskytem nefatálních infarktů myokardu a zvýšenou mortalitou z jiných než kardiovaskulárních příčin. Důvod zvýšené mortality z jiných než kardiovaskulárních příčin v rameni s vadadustatem není jasný. Výskyt plicní hypertenze a nádorů, jejichž riziko by teoreticky mohlo být zvýšeno u pacientů léčených inhibitory prolylhydroxylázy jako důsledek dlouhodobé aktivace HIF, byl v obou ramenech srovnatelný.

Interpretace studií, které mají prokázat non-inferioritu jednoho způsobu léčby s jiným, není vždy úplně snadná.⁴ Lék může být ve vztahu ke kontrolnímu rameni non-inferiorní (protože nebyla překročena předem definovaná hranice inferiority, v komentovaných studiích to bylo 1,25), ale přesto může být z hlediska účinnosti či bezpečnosti horší než léčba používaná v kontrolním rameni studie. Otázkou je, zda je uspořádání studie založené na non-inferioritě ideální k posouzení přínosu a rizik této léčby. Není např. jisté, že stejné cílové hodnoty hemoglobinu dosažené léčbou ESA a inhibitorem prolylhydroxylázy jsou spojeny se srovnatelnou prognózou.

Vadadustat byl ve studiích PRO₂TCT i INO₂VATE srovnatelně účinný jako ESA, problémem může být u nedialyzovaných pacientů bezpečnost této léčby. Další informace o účinnosti a bezpečnosti léčby inhibitory prolylhydroxylázy brzy získáme po publikaci dat z probíhajících studií s dalším inhibitorem prolylhydroxylázy daprodustatem (ASCEND).

LITERATURA

1. Hsu C, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504–510.
2. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
3. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;384:1601–1612.
4. Levin A. Therapy for anemia in chronic kidney disease – new interventions and new questions. *N Engl J Med* 2021;384:1657–1658.
5. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al. Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2017;45:380–388.
6. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartmann CS, et al. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:1115–1122.
7. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2013;368:307–319.
8. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013;368:320–332.

Komplikace hemodialýzy – update 2021

Greenberg KI, Choi MJ. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021.

Am J Kidney Dis 2021;77:796–807.

Rubrika „Core Curriculum“ v časopise Americké nadace pro nemoci ledvin (American Kidney Foundation) přináší už řadu let excelentní edukační a odborný přehled o vybraném odborném nefrologickém tématu. Téma možných kritických stavů, resp. nežádoucích reakcí spojených s hemodialyzační procedurou je zpracováno formou krátkých kazuistik, s navazující otázkou s volbou mezi navrženými odpověďmi a následně s tradičně vynikajícím vysvětlením podstaty problému. Kazuistiky však doprovázejí jen některé okruhy.

Autoři prezentují celkem osm vybraných možných problémů spojených s vlastní dialýzou. Podstatou těchto komplikací je buď přímo technická chyba (v současnosti již výjimečně), či komplikace v důsledku neoptimálního dialyzačního předpisu, případně kombinace obou těchto okolností.

I Reakce na dialyzátor a jiné alergické reakce

Žena se selháním ledvin zahajuje svou první hemodialýzu. Po deseti minutách si stěžuje na silné svědění celého těla a bolesti na hrudi. Je dušná, slyšíme pískoty. Krevní tlak klesl z úvodních 145/90 mm Hg na 86/50 mm Hg.

V tomto případě se jedná o alergickou reakci na dialyzátor (v širším slova smyslu alergickou reakci na některou z komponent přítomných v dialyzačním okruhu). Z pěti otázek, z nichž tři nabízejí za těch či oněch okolností pokračovat v dialýze, zvolíme jednu ze dvou, které naopak žádají v dialýze nepokračovat, konkrétně tu, která zní „zastavte dialýzu a pacientovi nevracejte krev z dialyzačního okruhu“. Jde o jediný správný postup!

Alergické reakce (na membránu dialyzátoru, na zbytky sterilizačního činidla, případně na uvolněné jiné částice) jsou dnes pouze výjimečné. Přesto však nejsou vyloučeny. K již popsaným klinickým příznakům se ještě řadí i bronchospasmus a edém laryngu, alergický kožní výsev, hypoxemie, a dokonce i srdeční zástava. K terapii kromě základního opatření (zastavit hemodialýzu [HD] a krev nevracet) patří antihistaminika, kortikoidy, tekutiny a případně i adrenalin/norepinefrin. Termín „first-use“ syndrom pak napovídá, že daný typ dialyzátoru (membrány/způsobu sterilizace) již nesmí být použit. Pro úplnost je třeba uvést, že s alergickými reakcemi byla spojena „kuprofanová“ celulózová dialyzační membrána a sterili-

zace etylenoxidem (nic z toho se dnes u nás nepoužívá). Specifická reakce u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a dialyzovaných s membránou AN69 byla důsledkem extenzivního uvolnění bradykininu. I když nejčastěji reakce nastává během 10 (až 20) minut po napojení (ale i dříve), může nastat i později a její příznaky mohou být méně nápadné; dělení na typ A a B založené na časovém aspektu není klinicky důležité, zásadní je terapeutický postup a změna dialyzátoru a také pečlivá diagnostická rozvaha – alergická reakce může nastat i např. na podání léků (včetně heparinu). Současně nadále platí, že před zahájením dialýzy musí být sestavený dialyzační okruh co nejpečlivěji vypláchnut.

I Dialyzační dysekvilibrum

K dialýze přichází pacientka s laboratorními hodnotami: S-kreatinin 1 100 μ mol/l, močovina 50 mmol/l, Na^+ 128 mmol/l, kalium 7,2 mmol/l, hydrogenuhličitan 12 mmol/l a s hyperglykemií (pozn. – laboratorní hodnoty zde v textu neodpovídají hodnotám v komentované publikaci).

Dialyzační předpis pro tuto low-flux HD obsahuje požadovanou délku dialýzy 120 minut, rychlost průtoku krve mimotělním okruhem (Q_b) 400 ml/min, průtok dialyzátu (Q_d) 800 ml/min, „standardní“ koncentraci sodíku v dialyzačním roztoku a ultrafiltraci 2 000 ml.

Před koncem HD si pacientka stěžuje na nově vzniklé bolesti hlavy, následně nastaly (generalizované) křeče a dialýza byla ihned ukončena.

Není třeba vysvětlovat, že se jednalo o dialyzační dysekvilibrum (autorka komentáře věří, že takový předpis by u nás žádný lékař nesestavil). Otázka pro čtenáře se zaměřuje na to, který z parametrů by bylo vhodné stanovit jinak, a nabízí tyto varianty: (i) snížit požadovanou ultrafiltraci; (ii) snížit koncentraci sodíku v dialyzačním roztoku, (iii) snížit rychlost Q_b , (iv) prodloužit požadovanou délku dialýzy

Dialyzační dysekvilibrum (dialyzační dysekvilibrační syndrom) je charakterizován souborem zejména neurologických příznaků, které se rozvíjejí během dialýzy či krátce po jejím skončení. K projevům patří vzestup krevního tlaku, nauzea, zvracení, zmatenost, neklid, porucha vědomí až kóma. Stav může skončit i úmrtím. Podstatou je

edém mozku vyvolaný přestupem vody do buněk centrálního nervového systému (CNS). Očištění krve je v těchto případech natolik rychlé, že intersticiem je v porovnání s intracelulárním prostorem příliš hypotonické, přestup vody do buněk se snaží tuto nerovnováhu kompenzovat. Logickým požadavkem na prevenci (i léčbu) je vyhnout se této nerovnováze, tj. vycházet z předpokladu, že rychlost eliminace látek nesmí překročit určitou mez.

Z uvedených čtyř variant odpovědi je správná ta třetí; požadovaný průtok krve byl příliš vysoký, dialýza byla „příliš účinná“. Prodloužení dialýzy samo o sobě beze změn dalších parametrů by situaci pouze prohloubilo. Snížení koncentrace sodíku by též stav pouze zhoršilo (hypotonicitu by byla ještě větší); ultrafiltrace v tomto případě není důležitá. Doplněním okruhem je ještě i vysoký průtok dialyzátu (obvyklá hodnota je 500 ml/min), avšak vliv průtoku dialyzátu je mnohem nižší než vliv průtoku krve.

Dialyzační dysekvilibrační syndrom je vždy spojen s neoptimálním dialyzačním předpisem. V jeho „klasické“ podobě ho dnes vidíme již jen velmi vzácně, pokud vůbec. Pozor však na jeho méně vyjádřené formy s jen mitigovanými projevy. Zejména pozor u pacientů, kteří dialýzu zahajují s velmi vysokými hodnotami katabolitů – dialyzační dysekvilibrium bychom mohli snadno vyvolat ve snaze upravit co nejdříve a co nejlépe vnitřní prostředí. Avšak právě naopak – v těchto situacích požadavek na adekvátnost dialýzy prostě neplatí!

Při dysekvilibračním syndromu se snažíme zvýšit osmolalitu extracelulární tekutiny. Lze podat koncentrovaný solný roztok (10% NaCl), avšak pozor na (vysoce) pozitivní sodíkovou bilanci. Jinou možností (kterou však text neuvádí, zřejmě proto, že glykemie byla příliš vysoká?) je podání 40% glukózy (do návratového setu). V každém případě snížíme rychlost průtoku krve a následně dialýzu ukončíme. Pacient musí být nejméně několik hodin sledován!

I Uremická perikarditida

Již v polovině 19. století (Richard Bright, 1836) se vědělo, že pokud se objeví perikarditida při uremii, nastává brzy úmrtí. V současné době rozlišujeme dvě okolnosti: (i) perikarditida uremická (= perikarditida, která nastala v období mezi osmým týdnem před zahájením a osmým týdnem po zahájení dialyzační léčby); (ii) perikarditida dialyzační, resp. spojená s dialýzou (= perikarditida, která se rozvinula nejdříve po osmi týdnech po zahájení dialýzy).

Uremická perikarditida je spojena s retencí uremických toxinů a upraví se dialýzou. Dialyzační perikarditida může signalizovat neadekvátní dialýzu (je příznakem poddialyzovanosti), ale také se zvažuje možná virová či jiná etiologie (autoimunitní příčiny, malignita, infarkt myokardu). Při jakémkoliv výpotku v perikardu, i stopovém, u dialyzovaných pacientů je chybou se opřít o hemodynamickou nevýznamnost – žádná perikarditida není součástí klinického nálezu při nekomplikovaném dialyzačním léčení.

Klinická manifestace uremické i dialyzační perikarditidy může být odlišná ve srovnání s osobami se zachovanou

funkcí ledvin. I když perikardiální třecí šelest je častý, bolest na hrudi častá není a typické EKG změny jsou zaznamenány jen u desetiny dialyzovaných pacientů. Může se objevit kašel, teploty, zimnice, únava. Případná tamponáda (u 10–20 % dialyzovaných pacientů s perikarditidou) má charakteristické projevy. Diagnóza perikarditidy se provádí pomocí echokardiografie.

V léčbě je důležité již neodkládat dialýzu, resp. zesílit její intenzitu (např. denní HD po dobu dvou týdnů). Uremická perikarditida se intenzivní dialýzou upraví prakticky vždy; dialyzační perikarditida se upraví přibližně v polovině případů, což znamená, že u (druhé) poloviny pacientů je její příčina jinde než v retenci uremických toxinů. Pro riziko krvácení je důležité dialyzovat bez heparinu! Při ultrafiltraci ve snaze odstranit tekutinu z perikardu ve smyslu tekutiny ve třetím prostoru při převodnění je potřeba respektovat jen pozvolný fyziologický transfer tekutiny ze třetího prostoru do intersticia a posléze do cév, neboť až z cévního řečiště je tekutina odstranitelná (platí obecně).

I Vzduchová embolie

Pacient s akutním selháním ledvin krátce po koronární intervenci zahajuje dialýzu prostřednictvím dočasného centrálního žilního katétru. Náhle a rychle začne silně kašlat, nastává hypotenze a hypoxemie. Poslechové je nápadný kontinuální systolicko-diastolický šelest v prekordiu. Dialýza je ihned přerušena.

Otázky směřují k volbě dalšího postupu: (i) podání 100% kyslíku, (ii) intravenózní trombolýza, (iii) parenterálně kortikosteroidy a antihistaminika, (iv) echokardiografické vyšetření, (v) umístění pacienta do revezní Trendelenburgovy pozice.

I když se to může jevit velmi nepravděpodobně, vzduchová embolie je potenciální komplikací každé hemodialýzy, byť její riziko je při současné bezpečnosti přístrojů velmi nízké. Stále však zůstává „lidský faktor“ jako určitý rizikový moment. Vzhledem k tomu, že do dialyzačního okruhu je krev „nasávána“ pumpou, může se stát, že při přerušení celistvosti okruhu je stejnou pumpou nasán vzduch. Přerušení celistvosti z technických příčin je samozřejmě mimořádně vzácné, ne-li vyloučené. Ovšem okruh je přerušen například cíleně při ukončování dialýzy. Pro okamžité rozpoznání přítomnosti vzduchu v setech a zejména pro okamžité zastavení okruhu je návratový set vybaven váčkem, který prochází (zjednodušeně napsáno) snímačem vzduchu. Při diskontinuitě detekce krve v setu se okamžitě zaškrtí návratová krevní cesta distálně od snímače. Mikrobubliny při „pěnění“ krve zachyceny nejsou; nedochází ani k projevům vzduchové embolie, avšak v dlouhodobém pohledu je pravděpodobné mitigované poškození CNS.

Centrální žilní katétry mají vnitřní konec zaveden hluboko do centrální žíly, obvykle do vena cava superior, až k pravé síni. Pouze při významně negativním centrálním žilním tlaku je riziko vstupu vzduchu do žil, a to ještě jen

v určité tělesné poloze. Trendelenburgova poloha směřuje pacienta (mírně) hlavou dolů, tj. vzduch se nedostane do CNS. Reverzní Trendelenburgova poloha by naopak vstup vzduchu do CNS umožnila, tj. poslední varianta odpovědi je nesprávná. Nesprávná je i cesta časového upřednostnění echokardiografického vyšetření. Trombolýza zde představuje nonsens, a neuplatní se ani postup při alergické reakci (kortikosteroidy a antihistaminika), neboť o alergickou reakci nejde. Správným postupem je podání vysoce koncentrovaného kyslíku.

Kromě oxygenoterapie lze podat tekutiny a případně vazopresory, je-li markantní pokles krevního tlaku. A pozor – ani zde pacientovi nikdy nevracíme krev z mimotělního okruhu! Navazující opatření jsou dána závažností stavu. Důležité je správně polohovat pacienta, nikdy ne hlavou nahoru (pozor – trvalá poloha hlavou dolů je nevhodná!). Při embolii do žilního systému umístíme pacienta šikmo na levý bok. Vlastní klinická manifestace je různá a je mimo jiná dána i objemem (množstvím) vzduchu. Za letální se považuje 100–300 ml vzduchu. V prevenci je zásadní edukace personálu.

I Dislokace venózní dialyzační jehly

V případě dislokace venózní jehly hrozí až vykrvácení (ztráta dosahuje 300–400 ml krve za minutu), ovšem přístroje jsou vybaveny bezpečnostními prvky, takže okruh se při (kritickém) poklesu tlaku krve ve venózním snímači okamžitě zastaví. Avšak i malá krvácení jsou vysloveně nežádoucí, stejně tak jako možné hematomy a porušení cévní stěny při dislokaci nikoliv celé jehly, ale její špičky. Zcela zásadní je prevence a spočívá v pečlivé práci dobře vyškoleného personálu.

I Krvácení z cévního přístupu

Na rozdíl od předchozích dvou komplikací není krvácení z cévního přístupu nijak vzácné. V jedné z průřezových analýz dokonce vedlo ke čtyřem z tisíce úmrtí dialyzovaných pacientů (data USA); non-fatálních příhod je pochopitelně mnohem víc. Za krvácení z cévního přístupu můžeme považovat dobře známou situaci, kdy se nedaří „odmačkat“ vpich po vyjmuté dialyzační jehle na konci dialýzy a pacient je v té době stále ještě na dialyzačním středisku; ale bohužel i situace, kdy se již ošetřené nekrvácející vpichy (jeden nebo oba) rozkrvácejí až mimo dialyzační středisko, např. když je pacient již doma. Pro pacienta a pro celou rodinu je tento stav velmi nepříznivý, vede nejen k ohrožení pacienta, ale stupňuje obavy a nedůvěru všech v bezpečnost dialýzy.

Připomeneme, že je absolutně nevhodné, aby vpich jehly směřoval skrz již porušenou cévní stěnu („aneurysmata“), vpichy pak (pokud není možné fistuli chirurgicky rekonstruovat) mají směřovat z jiných směrů, v místech neporušené kůže. Platí též, že požadavek na snížení heparinizace nic neřeší, pokud je krvácení „jen někdy“ či jen z jednoho vpichu. Dále vpichy blízko k sutuře se snáze rozkrvácejí, neboť v těchto místech je ještě turbulentní proudění krve – vpichy lokalizujeme alespoň několik centimetrů od sutury. Krvácející vpichy z místa návratové jehly

mohou signalizovat i poruchu žilního odtoku. Logicky je s větším rizikem krvácení spojen cévní graft než fistule. V prevenci je důležitá především správná praxe a edukace nejen personálu, ale i pacientů (péče o cévní přístup).

Aktuální postup je především konzervativní; pokud však selhává, lze naložit jednorázově malý chirurgický steh. Jak již bylo zmíněno, velká a riziková aneurysmata řeší cévní chirurg, riziková jsou aneurysmata nejen často krvácející, ale i pokud jsou provázena vizuálními změnami s progresí v čase – napjatá lesknoucí se kůže apod.

I Hemolýza

Během dialyzační směny se ve stejném čase a u více pacientů objevily nauzea a zvracení spolu s hypertenzí a bolestmi břicha. Krev v dialyzačních setech změnila barvu do světlejší („cherry red“). Dialýza byla ukončena a postižení pacienti převezeni na vyšetření, kde byla zjištěna hemolýza (mírná hyperkalemie a hodnoty hemoglobinu mezi 50–80 g/l).

Otázka cílí na vysvětlující příčinu hemolýzy a dává tyto možnosti odpovědi: (i) hypotonický dialyzační roztok, (ii) zalomení krevního setu, (iii) expozice chloraminu, (iv) všechny uvedené možnosti.

Správná odpověď je, že potenciál hemolýzy mají všechny uvedené možnosti. Není sice pravděpodobné, že by dialyzační set byl souběžně zalomen u více pacientů ve stejné době, avšak anekdotická práce z roku 1998 tuto příčinu popisuje (chyba při výrobě setů). Jinou technickou, rovněž u nás prakticky vyloučenou chybou je nesprávná úprava vody pro dialýzu (příměs chloraminu, ale také mědi, nitrátů...). Stojí za zmínku, že takováto hemolýza se může manifestovat i jen jako (nepoznaná) rezistence na erythropoetin. Jinou krajní možnost představuje přehřátý dialyzát. Hemolýzu mohou velmi vzácně precipitovat i některé léky (mj. takrolimus). Ke klinické manifestaci kromě již zmíněných faktorů patří bolesti nejen břicha, ale i beder, průjem a křeče či třesavka. Mírná hemolýza je oligosymptomatická či i bezpříznaková.

Při jakékoliv suspekci na hemolýzu musí být dialýza okamžitě přerušena a pozor – opět – krev z okruhu se nesmí vracet do krevního řečiště (mimo jiné pro riziko těžké hyperkalemie). Pacient musí být následně monitorován. Je třeba počítat s rizikem hyperkalemie se všemi projevy a včas koncentraci kalia upravit (mj. dialýzou).

Z hlediska prevence je nutné trvale dodržovat standardizované protokoly kontroly vody pro dialýzu (nejen z hlediska chemických příměsí, ale také možných endotoxinů), ale současně věnovat pozornost i pečlivé přípravě přístroje a kontrole všech parametrů v průběhu dialýzy. Pro minimalizaci rizika je potřeba respektovat výběr dialyzační jehly (G) vzhledem k předepsanému dialyzátoru a neakceptovat extrémní hodnoty ve snímačích tlaků v krevní cestě.

I Arytmie

Náhlá srdeční smrt představuje polovinu všech úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů v dialyzačním programu,

přítom na kardiovaskulární komplikace umírá polovina dialyzovaných. Hemodialyzační procedura sama o sobě může být arytmogenní. Text komentované publikace se velmi instruktivně tomuto tématu věnuje v celé šíři. Z této kapitoly uvádíme zejména tři spolu propojené strategie, jak riziko (maligní) arytmie co nejvíce snížit, resp. vyloučit.

Minimalizovat kardiomyopatii, resp. vlastní srdeční poškození, které je samo o sobě rizikové a při kterém případný infarkt znamená větší rozsah vzniklých komplikací.

Minimalizovat precipitační faktory s arytmogenním potenciálem.

Zvažovat přínosy a rizika („cost-benefit“) pro specifické kardiologické postupy (např. ICD a další).

Arytmogenní potenciál v průběhu dialýzy je spojen zejména

- s koncentrací draslíku a jejími změnami;
- se změnami koncentrace kalcia (roztoky s koncentrací difuzibilního kalcia méně než 1,25 mmol/l nejsou doporučovány);

■ riziková je i metabolická alkalóza (riziko po dialýze při použití nepřiměřeně vysoké koncentrace hydrogenuhličitanu v dialyzačním roztoku; pozor na další zhoršení hypokalemie);

■ rychlá ultrafiltrace, resp. vysoká ultrafiltrační rychlost – nedoporučuje se ultrafiltrační rychlost vyšší než 10 ml/kg/h, tj. u člověka o hmotnosti 70 kg je za „bezpečnou“ považována ultrafiltrace do 700 ml/h; pro požadavek ultrafiltrace 3 500 ml je z tohoto pohledu potřeba prodloužit dialýzu na pět hodin;

■ je třeba zmírnit riziko myokardiální ischemie při dialýze – kromě vysoké ultrafiltrační rychlosti jde i o všechny další příčiny hypotenze během HD; přitom je uvedeno doporučení nižší teploty dialyzačního roztoku k udržení periferní cévní rezistence, a tedy i hemodynamické stability. Samostatným aspektem je (vi) uvážlivá medikace – pozor na léky snižující hemodynamickou stabilitu (antihypertenziva), ale také na léky s potenciálem prodloužit interval QT.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Rubrika Core Curriculum představuje velmi užitečný zdroj informací nejen z hlediska prohloubení znalostí, ale i pro jejich utřídění, nehledě na možnost poznat profesionální didaktický styl. Dané téma je, byť se to tak nemusí jevit, stále vysoce aktuální. I když většina zde uvedených komplikací je již extrémně vzácná, neboť dialýza je nejen vysoce účinná, ale také již i velmi bezpečná, jiné komplikace mohou být naopak stále časté. Možná i častější než dříve, neboť vyplývají z technologických prvků dovolujících nejen vysokou účinnost, ale i individualizaci řady prvků dialyzačního předpisu (viz např. zde zmíněná kazuistika dialyzačního dysekvilibračního syndromu).

Znalosti dialyzační technologie jsou bohužel v současné době často jen základní, neboť lékař se na dialyzační techniku může z bezpečnostního pohledu prakticky úplně spolehnout. Vzhledem k tomu, že každý pacient má svá specifika, která lze dialýzou upravit, ale i akcentovat, je třeba znát detaily nejen toho, co sestava dialyzačního předpisu nabízí, ale i principy rizik s tím spojených.

Dějiny dialýzy jsou plné paradoxů mezi bezpečností a účinností procedury, mezi dopadem klinických problémů na rozvoj technologie a naopak mezi technologickým pokrokem a jeho dopadem na klinický stav, a to v obou významech, pozitivním i negativním. Dějiny dialýzy jsou plné i poznání mimo oblast dialýzy – příkladem náhodně vybraným je (s textem nesouvisící) historka o podstatě intoxikace hliníkem z dialyzačního roztoku z menšího regionu ve Velké Británii, kdy vodárny prostě změnily princip úpravy vody pro vodovodní řad a přidaly více hliníku, aniž by to oznámily koncovým uživatelům (o dialýze neměli pracovníci zřejmě ponětí). Či o tom, proč se dialýze říkalo smrtící stroj. – Ano, pacient (sice v rozvinuté uremii) zahájil dialýzu a jeho stav se během této dialýzy významně

zlepšil. Dialýza trvala dlouho, ale na jejím konci, či po skončení, pacient zemřel. Snaha využít možnost dialýzy co nejlépe a co nejvíce vedla k tragickému konci. O dysekvilibriu tehdy nikdo nevěděl nic, neboť jiný model léčby čehokoliv, kde by v čase bylo vnitřní prostředí kompletně změněno, nebyl znám ani tehdy, a dokonce ani nyní.

Dialyzační léčení si nese jednu originální charakteristiku. Bylo nejprve uvedeno do praxe, a až následně prozkoumáno. Není divu, že v těch prvních letech bylo úspěchem to, že pacient (dialýzu) přežil. Sledování biochemických a fyziologických změn, odezvy na dialýzu se datuje až od sedmdesátých let (období zkoumání), souběžně se vznikem slavného principu „urea kinetic modelling“ (kinetické modelování močoviny), které mimochodem dosud nebylo překonáno, i když mnozí již index Kt/V zatratili. Období zkoumání („period of issue“) dalo podklad pro rozvoj moderní dialyzační technologie s cílem dosáhnout nejvyšší bezpečnosti i účinnosti, obojí v jednom. Poté, co byl zahrnut i princip online kontinuálních změn v odezvě na dialyzační proceduru, a dokonce jejich zpětnovazební řízení na principu zpětné vazby (biofeedback), je možná dialýza nejen účinná a bezpečná, vedená podle guidelines, ale i dialýza individualizovaná, s dodržením obou atributů – bezpečnosti i účinnosti.

Proč vlastně by dialýza měla být individualizovaná? Nejen proto, že technologie to umožňuje, ale především proto, že jakákoliv komplikace během dialýzy je nežádoucí. Nejde jen o její dopad na organismus, na fyziologické funkce, či dokonce na život pacienta, ale také na adaptaci pacienta na léčbu, včetně adaptace psychické. Pacient, který má během dialýzy arytmiie, kterému během dialýzy padá krevní tlak, či i ten, který se po dialýze cítí velmi unaven, ti všichni se na dialýzu špatně adaptují, a dokonce svou adaptaci v čase ztrácejí. Tím

se logicky zhoršuje i jejich spolupráce a to opět vede k dalším indukovaným komplikacím.

Dialyzační lékař má znát dialyzační technologii co nejlépe. Aby věděl, kdy a komu předepsat ten či onen prvek z velmi košatého stromu možností. Byť se dialyzační léčba svou bezpečností jistě vymanila z označení „smrtící stroj“ (a pokud někdo tento termín byť jen průměrem používá, není orientován v realitě) a tzv. intradialyzační hypotenze (spadající pod označení „hemodynamická nestabilita“) se nevyskytuje u třetiny dialyzačních procedur, ale v několika málo procentech, její výskyt stále nevymizel. Stále jsou dialyzační komplikace, kterým, pokud se o jejich podstatě ví, je možné předcházet.

Kromě technologických možností pro bezpečnost dialýzy jsou někdy tytéž technologické možnosti z hlediska bezpečnosti kontraproduktivní. Dialyzační dysekvilibrium již bylo zmíněno, ale podcenit nelze zejména arytmogenní potenciál dialyzační procedury. Připomeňme riziko nejen hyperkalemie, ale i riziko prudkých (vysoce nefyziologických) změn koncentrace kalía v krvi. Pokud přichází pacient s hyperkalemií, je (paradoxně? Nikoliv – logicky!) pro něj bezpečnější roztok s koncentrací kalía 3–4 mmol/l než roztok s koncentrací kalía nižší (např. 2 mmol/l), neboť právě změna koncentrace kalía je vlastním

precipitujícím arytmogenním potenciálem. Navíc při rozvaze o korekci kalemie dialýzou je nutno vzít v úvahu i vliv hydrogenukarbonátu, navýšení jeho koncentrace v krvi během dialýzy při difuzi z dialyzačního roztoku do krve. Čím vyšší koncentrace hydrogenukarbonátu, tím vyšší a zejména rychlejší úprava kalemie nastane, jde však pouze o vliv přechodný.

Denní komplikací je prodloužené odmačkávání vpichů dialyzačních jehel. Téma je poměrně podrobně popsáno, stále je však třeba připomínat, že heparin jako takový rozhodně není jedinou možnou příčinou. Dialyzační cévní přístup, nativní arteriovenózní fistule, má stále delší životnost. Je to dáno i opakovanými radiointervenčními zákroky (PTA) při včas rozpoznání stenózy (termodiluční měření průtoku krve cévním přístupem a detekce jeho změn). Při delším používání zkratu se však zvyšuje riziko rozvoje aneurysmat. Vhodně volit místa vpichů pro mimotělní krevní okruh bylo vždy důležité a neméně významné je to i nyní.

Z vlastního textu byly převzaty prakticky všechny poučky a pravidla, včetně jejich zdůvodnění. Přesto však považuji za důležité neváhat a najít si text celý, včetně literárních odkazů. Ty nejzajímavější, nejvíce inspirující a nejvíce důležité jsou uvedeny v literárních odkazech.

LITERATURA

1. Dat T, Sarnak M. Pericarditis and pericardial effusions in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2016;29:366–373.
2. Gottschalk CW. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 1997;17:289–298.
3. Saha M, Allon M. Diagnosis, treatment and prevention of hemodialysis emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:357–369.
4. Samanta R, Chan C, Chauhan VS, et al. Arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease: epidemiology, risk factors and management. *Can J Cardiol* 2019;35:228–240.

Doporučené postupy ČNS a ČHS ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.¹; MUDr. Pavla Libicharová²; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA¹; doc. MUDr. Jan Šperl, CSc.²; MUDr. Pavel Trunečka, CSc.²; prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.²; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA¹

¹ Česká nefrologická společnost, z.s. (ČNS)

² Česká hepatologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČHS ČLS JEP)

SOUHRN

Hepatorenální syndrom (HRS) představuje jednu z nejzávažnějších komplikací péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou. Během posledního desetiletí došlo k významnému pokroku v diagnostice různých forem akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) u jaterní cirhózy, který následně vedl k přehodnocení původních diagnostických kritérií HRS.

Autoři předkládají společnou publikaci doporučených postupů České nefrologické společnosti a České hepatologické společnosti zaměřených na diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy.

KLÍČOVÁ SLOVA: AKI – doporučené postupy – hepatorenální syndrom – HRS – jaterní cirhóza

Úvod a terminologie

Hepatorenální syndrom představuje jednu z nejzávažnějších komplikací péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou se současně se vyskytujícím ascitem. Problematice snížené funkce a poškození ledvin u jaterní cirhózy nebyla v minulosti věnována dostatečná pozornost, a proto se všechny formy deteriorace funkce ledvin shrnovaly pod jednotný pojem hepatorenální syndrom (HRS). Během posledního desetiletí došlo k významnému pokroku v diagnostice různých forem akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) u jaterní cirhózy, který následně vedl k přehodnocení původních diagnostických kritérií HRS.

HRS 1. typu byl tradičně definován rychlým rozvojem renálního selhání s velmi špatnou prognózou a vysokou mortalitou, s mediánem přežití jeden měsíc. Původní klasifikace HRS 1. typu byla založena na dosažení konkrétní koncentrace kreatininu v séru (SCr), a tak vedla k opožděné diagnostice renálního poškození při již velmi snížené glomerulární filtraci (SCr $\geq 1,5$ mg/dl, resp. SCr ≥ 133 μ mol/l odpovídající zhruba eGFR 30 ml/min/1,73 m², resp. 0,5 ml/s/1,73 m²). Použití absolutních hodnot SCr ke stanovení HRS navíc nezohledňovala premorbidní koncentra-

ce SCr, a tedy stupeň preexistujícího chronického snížení renální funkce.

HRS 2. typu byl naopak charakterizován pozvolným zhoršováním renální funkce a lepší prognózou, typicky u pacientů s refrakterním ascitem. HRS 2. typu však v současné době nereflektuje definici HRS-AKI, ale řadí se spíše mezi formy chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD, tedy HRS-CKD),¹ proto se v těchto doporučeních problematice HRS 2. typu nebudeme věnovat.

V současné době došlo u HRS 1. typu ke změně diagnostických kritérií, která lépe zohledňují dynamiku rozvoje, a došlo ke změně terminologie – tento stav by se měl nyní správně nazývat HRS-AKI, ale v literatuře se i nyní setkáme se starším označením HRS 1. typu.

Akutní poškození ledvin u jaterní cirhózy

AKI je častou komplikací u nemocných s jaterní cirhózou a je popisováno u 20–50 % pacientů přijatých k hospitalizaci pro známky dekompenzace jaterního onemocnění.²

Rozvoj jakékoliv formy AKI u cirhózy je nepochybně spojován s horší prognózou v závislosti na příčině AKI. Může se jednat o AKI se vstupně normální renální funkcí nebo o AKI nasedající na preexistující CKD s již přítom-

nou sníženou glomerulární filtrací a eventuálně současně s přítomnými známkami parenchymového poškození ledvin, tj. s výskytem glomerulární hematurie či proteinurie. U jaterní cirhózy byl zaznamenán častější výskyt depozice IgA v ledvinách u nefropatie asociované s kryoglobulinemií při chronické hepatitidě C nebo jiných forem chronických onemocnění ledvin vázaných na další, současně přidružená onemocnění (např. diabetické poškození ledvin).

Jednoznačně nejčastější formou AKI u pacientů s jaterní cirhózou je **AKI prerenální etiologie**, které je přítomno u téměř 70 % těchto případů AKI. Mezi nejčastější vyvolávající faktory patří např. předávkování diuretiky, velkoobjemová paracentéza ascitu bez následné aplikace albuminu, krvácení do gastrointestinálního systému, bakteriální infekce. Samozřejmě se AKI může vyvinout i v souvislosti s běžnými typy dehydratace, např. při průjmu, febrilním stavu, vysokých zevních teplotách atd.

Po AKI z prerenálních příčin je další častou příčinou AKI na podkladě **akutní tubulární nekrózy (ATN)**. ATN je nejčastěji způsobena ischemickým poškozením tubulů následkem hypotenze (tzv. postischemická ATN), např. z důvodu proběhlého krvácení z jícnových varixů nebo sepse. Klinická manifestace je velmi podobná HRS-AKI, a tak rutinní vyšetření velmi často tyto dvě klinické jednotky neodliší. V této souvislosti stoupá zájem o studie zkoumající úlohu močových biomarkerů v diferenciální diagnostice AKI.

AKI jako projev hepatorenálního syndromu (HRS-AKI) tvoří menšinu forem AKI u jaterní cirhózy (8–12 % případů), která je spojena se sekundárně navozenou vazokonstrikcí v ledvinách, jež vzniká v důsledku komplexních cirkulačních změn spojených s portální hypertenzí.

V současné době je v hepatologii velká pozornost věnována problematické klinické jednotce akutního zhoršení chronického jaterního selhání – **acute-on-chronic liver failure (ACLF)**. ACLF je charakterizováno akutním jaterním selháním a současně přítomným jedním nebo vícečetným extrahepatálním orgánovým selháním, jež vzniká v důsledku dysregulace imunitní odpovědi na známý či dosud nepoznaný spouštěcí faktor, dále se současným podílem systémové zánětlivé reakce. Přítomnost AKI je jednou ze součástí definice ACLF, nejčastějším samostatným orgánovým postižením a hlavní komponentou v hodnocení závažnosti ACLF. Stupeň renální dysfunkce u ACLF koreluje s hodnotami prozánětlivých mediátorů interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 8 (IL-8), naopak nereflexuje koncentraci plazmatického reninu, markeru poruchy v systémové cirkulaci. Tyto nálezy potvrzují klíčovou úlohu zánětu v patogenezi ACLF.³

Hodnocení renální funkce u jaterní cirhózy a biomarkery AKI

Výpočet odhadu glomerulární filtrace s použitím hodnoty SCr je u jaterní cirhózy značně limitován. Koncentrace kreatininu v séru je snížena v důsledku snížené syntézy kreatininu při redukci svalové hmoty. Dále je koncentrace

SCr ovlivněna zvýšenou tubulární sekrecí kreatininu při snížené renální funkci, navíc může být však také významně modifikována retencí tekutin a soli, s následným zvýšením distribučního objemu, který vede k dilučnímu efektu. A tak už i **malá změna koncentrace SCr může reflektovat i větší změnu renální funkce**. Avšak vzhledem k výrazné intraindividuální variabilitě a významné chybě měření (až 30 %) se o vzestupu SCr lze při jeho malém zvýšení spolehlivě přesvědčit jen opakovaným měřením a sledováním trendu jeho hodnot. Často používaná frakční exkrece sodíku v moči není rovněž pro diagnostiku HRS-AKI relevantní, neboť je zkreslena již zmíněnou retencí tekutin a soli a především současným užíváním diuretik, kdy zcela ztrácí výpovědní hodnotu.⁴

Citlivějším markerem v hodnocení glomerulární filtrace se zdá být využití stanovení koncentrace cystatinu C v séru – neglykosylovaného nízkomolekulárního proteinu z rodiny inhibitorů cysteinových proteáz, jež je filtrován glomeruly a plně reabsorbován tubuly ledvin. Koncentrace cystatinu C není zkreslena věkem, množstvím svalové hmoty a přítomností hyperbilirubinémie. Je však ovlivněna sníženou koncentrací albuminu v séru, zvýšeným počtem bílých krvinek a hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP). Mnohé studie poukazují na výhody současného stanovování koncentrací kreatininu v séru a cystatinu C v hodnocení odhadu glomerulární filtrace.⁵

Studie z posledních let se soustředí ují na výzkum ostatních močových biomarkerů v diferenciální diagnostice forem AKI u jaterní cirhózy. Zatím nejčastěji vyšetřovaným a nejslibnějším markerem se jeví NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – protein lipokalinové rodiny vázaný na gelatinázu ve specifických granulech leukocytů. NGAL se zdá přínosný v diagnostice zejména ATN, u které byly zaznamenány výrazně zvýšené hodnoty.⁶ Mezi další biomarkery AKI patří interleukin 18 (IL-18), KIM-1 (kidney injury molecule-1) a L-FABP (liver-type-fatty-acid binding protein), jejich přínos nebyl adekvátně validován a jejich rozsáhlejší použití je však stále kontroverzní. Podobně jako NGAL je IL-18 také mediátorem zánětu exprimovaným v ledvinných tubulech a makrofázích a uvolňovaným do moči při tubulárním poškození.⁷ Zavedení stanovování močových biomarkerů do rutinní klinické praxe zabráňují kromě vysokých nákladů se zavedením jednotlivých laboratorních metod také nejasná interpretace nálezů v důsledku chybění dostatečně velkých validačních studií a jasných hraničních hodnot, které jsou navíc u AKI závislé na čase od vzniku AKI.

Diagnostická kritéria AKI u jaterní cirhózy

V roce 2015 byla společností ICA (International Club of Ascites) publikována diagnostická kritéria AKI u jaterní cirhózy (ICA-AKI). Na rozdíl od guidelines RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Failure) a AKIN (Acute Kidney Injury Network) není v kritériích ICA-AKI zařazeno hodnocení diurézy, která je u pacientů s jaterní cirhózou značně ovlivněna retencí tekutin, diuretickou

TAB. 1 Diagnostická kritéria AKI podle kritérií ICA-AKI¹⁰

„Baseline“ (vstupní) SCr	Koncentrace SCr zjištěná v předchozích třech měsících před přijetím, při známosti více hodnot koncentrace SCr v úzké návaznosti na přijetí k hospitalizaci, při neznámé předchozí hodnotě koncentrace SCr při přijetí	
Definice AKI	Zvýšení SCr $\geq 0,3$ g/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 h a/nebo zvýšení SCr o 50 % oproti výchozí známé hodnotě během posledních sedmi dnů	
Stadia AKI		
AKI 1	Zvýšení SCr $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) nebo zvýšení SCr \geq jedenapůl- až dvojnásobek od výchozí koncentrace	
I AKI 1A	SCr v době diagnózy $< 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l)	
I AKI 1B	SCr v době diagnózy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l)	
AKI 2	Zvýšení SCr nad dvoj- až trojnásobek výchozí hodnoty	
AKI 3	Zvýšení SCr na trojnásobek od výchozí hodnoty nebo SCr $\geq 4,0$ mg/dl (353,6 μ mol/l) s akutním zvýšením $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) nebo zahájení metody náhrady funkce ledvin	
Odpověď na léčbu	Žádná odpověď Bez známek regrese AKI	Parciální odpověď Regrese stadia AKI s poklesem SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) nad výchozí koncentrací

AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury); SCr – koncentrace kreatininu v séru.

léčbou a obecně i obtížně hodnotitelná pro všeobecný problém se správným sběrem moči. Současná diagnostická kritéria jsou založena na malých změnách hodnot SCr v krátké časové periodě, zdůrazněna je potřeba znalosti a hodnocení předchozích („baseline“, „vstupních“) koncentrací SCr, včetně její dynamiky. **Vstupní SCr je definována jako koncentrace SCr známá v posledních třech měsících před přijetím, při známosti více hodnot je nejvíce vypovídající koncentrace SCr v úzké návaznosti na přijetí k hospitalizaci.** Při neznámé předchozí koncentraci je za vstupní SCr považována hodnota při přijetí. Tato modifikace vedla k časnějšímu zachytu akutního renálního poškození a k lepšímu odhadu prognózy.⁸

Podle ICA-AKI je AKI definováno jako zvýšení koncentrace SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) během 48 hodin nebo

její vzestup o 50 % oproti známým výchozím hodnotám během posledních sedmi dnů. Tato kritéria stratifikují AKI do tří stadií s ohledem na míru vzestupu koncentrace SCr. Stadia AKI umožňují stratifikovat prognózu pacientů s cirhózou a AKI.⁹ Výsledky studií ukázaly výraznou heterogenitu skupiny nemocných s AKI 1. stadia, proto byla tato skupina rozdělena do dvou skupin s výrazně odlišnou prognózou (tab. 1). Ke skupině pacientů stadia 1B je doporučováno přistupovat jako k pacientům s pokročilejším stadiem AKI.¹⁰

Diagnostická kritéria HRS-AKI

Diagnóza HRS-AKI je stanovena při současném splnění diagnostických kritérií ICA-AKI a dalších bodů (tab. 2). Sporné je vyloučení parenchymových změn v ledvinách

TAB. 2 Diagnostická kritéria HRS-AKI (podle ICA)

Přítomnost jaterní cirhózy s ascitem, akutního jaterního selhání či ACLF
Přítomnost AKI podle kritérií ICA-AKI a/nebo výdej moči $\leq 0,5$ ml/kg těl. hmotnosti ≥ 6 hodin
Nepřítomnost poklesu SCr po dvoudenním vysazení diuretické léčby a volumexpanzi se současnou aplikací albuminu (1,0 g/kg/den, max. 100 g/den)
Nepřítomnost šokového stavu
Vyloučení recentního užívání nefrotoické medikace (např. NSA, aminoglykosidy) nebo aplikace kontrastní látky
Vyloučení parenchymového poškození ledvin:
I Nepřítomnost proteinurie (> 500 mg/den)
I Nepřítomnost mikroskopické hematurie (> 50 erytrocytů/zorné pole)
I Normální nález na sonografii ledvin
Podezření na renální vazokonstrikci při FENa $< 0,2$ % (hodnoty $< 0,1$ % pak znamenají vysoké podezření)

ACLF – akutní zhoršení chronického jaterního selhání (acute-on-chronic liver failure); AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury); FENa – frakční exkrece sodíku; ICA – International Club of Ascites; NSA – nesteroidní antiflogistika; SCr – koncentrace kreatininu v séru.

Zdroj: Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. J Hepatol 2019;71:811–822.

u pacientů s výrazně sníženou funkcí ledvin, u kterých lze očekávat významné glomerulární změny, poškození cév a tubulointersticiálního prostoru. Z důvodu omezené možnosti histologické verifikace renální biopsií nelze také opominout možnost poškození ledvin při jiných přidružených onemocněních.

Patogeneze HRS-AKI

Během uplynulých let došlo k výrazné změně v pohledu na patogenезi HRS-AKI, které ještě do nedávné doby bylo považováno za čistou formu funkčního selhání ledvin vznikající v důsledku komplexu cirkulačních změn při portální hypertenzi. Velká úloha je nyní přisuzována vlivu zánětlivých změn, které významně ovlivňují terapeutické výsledky s běžně používanými vazokonstriktory ve splachnickém řečišti.

Při rozvoji HRS-AKI se uplatňuje několik patofyziologických mechanismů (tab. 3):

TAB. 3 Patofyziologické mechanismy uplatňující se při rozvoji HRS-AKI

Vazodilatace ve splachnickém řečišti (vlivem nadprodukce NO)

- I Hyperkinetická cirkulace
- I Arteriální hypovolemie + arteriální hypotenze
- I Aktivace RAS, aktivace ADH
- I Retence Na a vody
- I Diluční hyponatremie
- I Renální vazokonstrikce

Kardiální dysfunkce

- I Abnormální/snížená kardiální odpověď na stres (cirhotická kardiomyopatie)
- I Neadekvátní srdeční výdej
- I Negativní vliv neselektivních betablokátorů

Insuficience nadledvin

- I Relativní adrenální insuficience
- I Snížení počtu β-adrenergických receptorů v srdci
- I Ovlivnění účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévní stěny

Úloha zánětu

- I Systémová zánětlivá odpověď (SIRS)
- I Redistribuce průtoku krve v ledvinách → ischemie tubulů → ATN

Další možné mechanismy

- I Zvýšená exprese toll-like receptorů 4 (TLR4) v ledvinách
- I Endotoxiny nebo lipopolysacharidy (LPS) gramnegativních bakterií
- I Přirozené ligandy pro TLR4
- I Stimulují produkci TNFα
- I Zvýšení portálního tlaku → nekróza hepatocytů → akutní jaterní dekompenzace → snížení perfuze ledvin → ischemie tubulů → ATN

ADH – antidiuretický hormon; ATN – akutní tubulární nekróza; NO – oxid dusnatý; RAS – systém renin-angiotenzin-aldosteron; TNFα – tumor nekrotizující faktor alfa.

Vazodilatace ve splachnickém řečišti

V důsledku změn při portální hypertenzi dochází k celému komplexu cirkulačních změn s následnými změnami ve splachnické a systémové hemodynamice, jež vedou v konečné fázi k renální vazokonstrikci. Nadprodukce oxidu dusnatého a dalších vazoaktivních působků vede k vazodilataci ve splachnickém řečišti a ve většině periferního řečiště. Důsledkem je hyperkinetická cirkulace, která představuje kompenzační mechanismus pro udržení krevního tlaku. Hyperkinetická cirkulace však později nedokáže kompenzovat arteriální hypovolemii, a tak v důsledku arteriální hypotenze dochází k aktivaci sympatického nervového systému, systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a později také ADH (antidiuretický hormon, vazopresin), s následnou retencí sodíku a vody a vznikem diluční hyponatremie. Krevní tlak se udržuje zejména v důsledku vazokonstrikce v některých orgánech, např. v ledvinách. Při extrémně vystupňované renální vazokonstrikci dochází k poklesu glomerulární filtrace a rozvoji HRS-AKI. O aktivaci vazopresinu vypovídají zvýšené hodnoty kopeptinu – fragmentu prekurzoru vazopresinu, které jsou typicky zvýšené u dekompenzované cirhózy s ascitem. Zvýšené hodnoty kopeptinu korelují s tíží hemodynamických změn u cirhózy a jsou prediktorem rozvoje AKI s horší prognózou.^{11,12} Současná terapie HRS-AKI je založena na ovlivnění cirkulujícího objemu aplikací albuminu a splachnických vazokonstriktorů. Roli jiných patofyziologických mechanismů nebo podíl tubulárního poškození potvrzuje skutečnost, že pouze 40 % případů HRS-AKI je reverzibilních.¹³

Kardiální dysfunkce

U více než 50 % pacientů s jaterní cirhózou je popsána abnormální nebo snížená kardiální odpověď na fyziologický nebo patologický stres označovaná jako cirhotická kardiomyopatie. Ta společně se sníženým srdečním výdejem přispívá k rozvoji HRS-AKI. V případě již přítomné hyperkinetické cirkulace je naopak srdeční výdej zvýšen a „pseudonormalizace“ při kardiomyopatii může být příčinou rozvoje HRS. Preskripce neselektivních betablokátorů u pacientů s ascitem může predisponovat k rozvoji HRS-AKI, a tím k horší prognóze. Dávka těchto léků by měla být titrována k udržení středního arteriálního tlaku (MAP) a současně k zabránění rozvoji HRS-AKI.¹⁴

Insuficience nadledvin

Relativní insuficience nadledvin je popisována u 20 % nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou, s vyšším zastoupením u pokročilých forem cirhózy. Relativní adrenální insuficience může přispívat k cirhotické kardiomyopatii snížením počtu β-adrenergických receptorů v srdci a ovlivněním účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévní stěny.¹⁵

Úloha zánětu

Systémová zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) představuje další z důležitých aspek-

tů v patogenezi dekompenzace jaterní cirhózy a hraje klíčovou roli v rozvoji orgánové dysfunkce asociované s ACLF.¹⁶ Konečně i přítomnost spontánní bakteriální peritonitidy může hrát roli. SIRS a sepse vedou k redistribuci průtoku krve v ledvinách (zhoršený průtok zevní částí dřeně) navozující ischemii a posléze poškození tubulů ve formě ATN.

Další mechanismy

V experimentálních studiích byla prokázána zvýšená exprese toll-like receptoru 4 (TLR4) v ledvinách u pacientů s AKI a cirhózou, pravděpodobně v reakci na zánětlivý inzult.¹⁷ Endotoxiny (nebo lipopolysacharidy, LPS) jsou za normálních okolností obsaženy ve střevě jako rozpadové produkty gramnegativních bakterií, jejichž stěny jsou součástí. Portální hypertenze zvyšuje permeabilitu střevní stěny pro endotoxiny, endotoxemie koreluje přibližně s tíží portální hypertenze. Endotoxiny mají silný prozánětlivý účinek a stimulují tvorbu tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α) v jaterních makrofázích prostřednictvím TLR4. Dlouhodobá stimulace neutrofilů vlivem TNF α vede k jejich exhausti a zvýšenému riziku závažných bakteriálních infekcí u cirhotiků s portální hypertenzí, s rizikem dalšího zvýšení produkce TNF α . U jaterní cirhózy pak

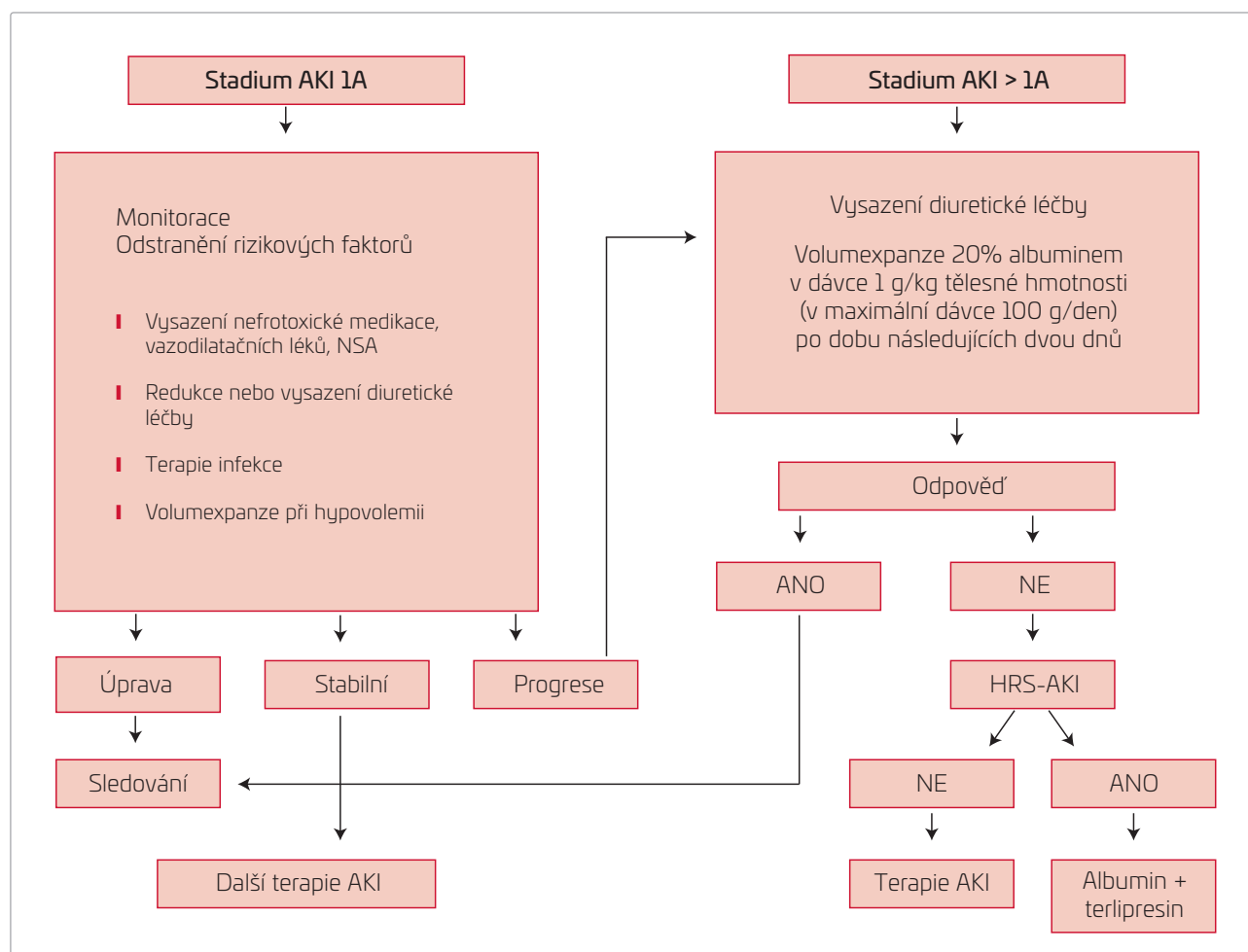
vysoké hodnoty TNF α , např. u spontánní bakteriální peritonitidy či sepse, mohou způsobit nekrózu hepatocytů s následným navozením obrazu akutní jaterní dekompenzace.¹⁸ Nelze ani vyloučit podíl tubulárního renálního poškození indukovaného žlučovými kyselinami.

Vedení léčby AKI u jaterní cirhózy

Základem léčebné strategie u jakékoliv formy a stadia AKI je včasná identifikace a eliminace potenciálního spouštěcího faktoru.

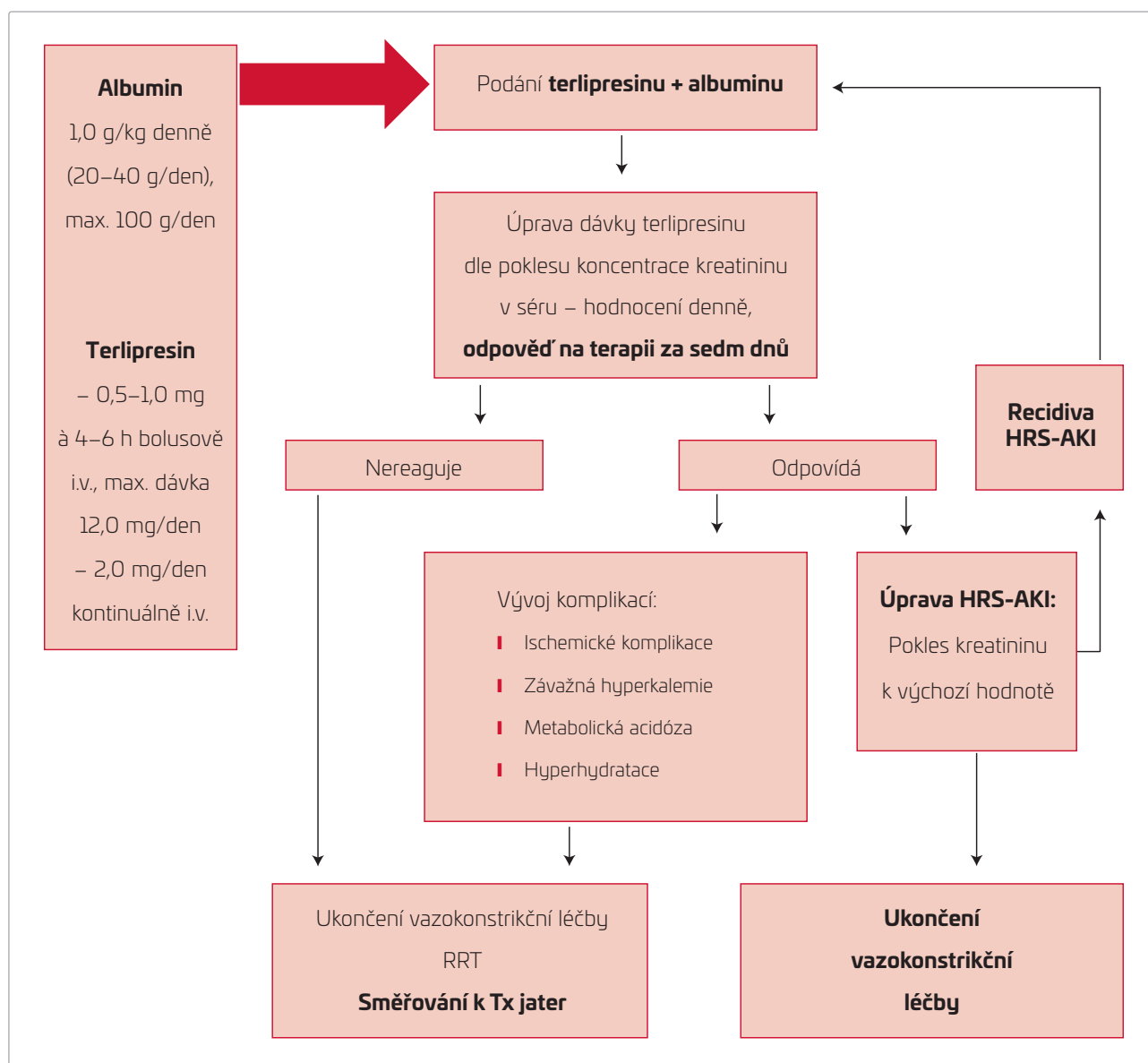
Měly by být dodrženy následující postupy (viz **obr. 1**):

- pečlivá monitorace vývoje renálních parametrů, sledování diurézy, eliminace rizikových faktorů vedoucích k hypovolemii;
- vysazení diuretik a dalších léků, které mohou vyvolat či zhoršit arteriální hypotenzi (vazodilatátory, neselektivní betablokátory);
- po každé velkoobjemové paracentéze ascitu je nutné aplikovat albumin i.v. cestou (u punkcí více než pět litrů ascitu), avšak u rozvíjejícího se HRS-AKI paracentézu raději neprovádět;
- vysazení potenciálně nefrotoxické medikace – nesteroidní antiflogistika;



OBR. 1 Vedení léčby AKI u jaterní cirhózy¹⁰

AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury); HRS-AKI – hepatorenální syndrom-akutní poškození ledvin; NSA – nesteroidní antiflogistika.

OBR. 2 Praktický postup při terapii terlipresinem a albuminem²⁰

HRS-AKI – hepatorenální syndrom-akutní poškození ledvin; i.v. – intravenózně; RRT – metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy); Tx – transplantace.

- nefrotoxická antibiotika podávat jen v případě, že není jiná volba z hlediska citlivosti;
- při podezření na bakteriální infekci provést diagnostickou punkci ascitu k vyloučení spontánní bakteriální peritonitidy (SBP) a ihned zahájit empiricky antibiotickou léčbu;
- po vyloučení jiného spouštěcího faktoru je již od stadia AKI 1B indikována aplikace 20% albuminu i.v. v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti (v maximální dávce 100 g/den) po dobu následujících dvou dnů.

Vedení léčby HRS-AKI

Již od stadia AKI 1B při současně splněných kritériích HRS-AKI je od počátku základním pilířem léčby ovlivnění alterované cirkulace s docílením zvýšení nízkého srdečního výdeje a MAP zvýšením efektivního cirkulujícího

objemu aplikací albuminu v kombinaci se systémovým vazokonstriktorem.

- U rozvinutého HRS-AKI má být pacient umístěn na monitorované lůžko se sledováním vitálních funkcí, diurézy, bilance tekutin, ideálně i s monitorací centrálního žilního tlaku.

Zahájit podání vazokonstriktoru s albuminem v doporučené dávce:

Z vazoaktivních látek je v randomizovaných studiích nejlépe dokumentován efekt léčby terlipresinem, a to jak na zlepšení renálních funkcí, tak na snížení mortality. Terlipresin (N-triglycyl-8-lyzin-vazopresin), syntetický analog vazopresinu s biologickým poločasem 3,5 hodiny, má afinitu k V_1 i V_2 receptorům. Stimulace V_1 receptorů působí arteriolární vazokonstrikci převážně ve splanchnickém řečišti, aktivace V_2 receptorů

stimuluje transport ve sběrných kanálcích zvýšením počtu akvaporinových (vodních) kanálů. Kromě potlačení aktivity jednotlivých vazokonstrikčních mechanismů (sympatického nervového systému, RAS) dochází zvýšením efektivního cirkulujícího objemu a síňového plnicího tlaku ke zvýšení sekrece atriálního natriuretického peptidu (ANP) a jeho účinkem ke zvýšení natriurézy. **Terlipresin se podává bolusově v iniciální dávce 0,5–1 mg i.v. po 4–6 hodinách s postupným navyšováním dle klinické odpovědi za sledování možných nežádoucích účinků (NÚ) až na 2 mg/den do maximální dávky 12 mg/d.** Recentní studie ukázala nižší výskyt nežádoucích účinků a dosažení stejného účinku při aplikaci terlipresinu v kontinuální infuzi (2,0 mg terlipresinu ředěného v 250 ml roztoku 5% glukózy), navíc s podáním nižší celkové kumulativní dávky.^{19,20} **Aplikace terlipresinu by měla být vždy v kombinaci s parenterálním albuminem, a to v dávce 1,0 g/kg/den, první 2 dny léčby, maximálně v dávce 100 g/den, poté pokračovat v dávce 20–40 g/den.** Z výsledků studií je zřejmé, že efekt parenterální aplikace albuminu v prevenci a léčbě HRS-AKI koreluje s dávkou, s lepšími výsledky při vyšší kumulativní dávce.^{21,22} Praktický postup při terapii terlipresinem a albuminem je znázorněn na **obrázku 2**.

Alternativu k léčbě terlipresinem představuje léčba noradrenalinem, u kterého byl v randomizovaných studiích prokázán srovnatelný efekt a náklady za léčbu.²³ Naopak mnohem menší úspěšnost léčby je dokumentována u léčby midodrinem společně s oktreotidem, jež jsou běžně používány v zemích s nedostupností terlipresinu.²⁴

I Monitorovat výskyt komplikací při terapii vazokonstriktorem:

Terlipresin by měl být s opatrností podáván u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, neboť může navodit celou řadu ischemických komplikací (ischemické srdeční příhody, střevní ischemie, ischemie akrálních částí končetin, cévní mozkové příhody), závažné arytmie či minerálový rozvrat ve formě těžké hyponatremie. Z těchto důvodů se před nasazením terlipresinu doporučuje podrobné klinické vyšetření včetně EKG.

I Sledovat odpověď na terapii stanovením SCr denně, dále po sedmi dnech zhodnocení celkové odpovědi na léčbu:

Léčebná odpověď je definována snížením koncentrace SCr o minimálně 25 % oproti výchozí hodnotě, při níž byla léčba terlipresinem zahajována. Prediktory příznivé odpovědi na léčbu terlipresinem jsou efekt na dosažení zvýšení systémového krevního tlaku a současná přítomnost systémové zánětlivé reakce. Za negativní prognostické faktory v úspěšnosti léčby jsou naopak považovány vysoké vstupní hodnoty SCr a bilirubinu (pravděpodobně jako projev selhávání jaterní funkce).

Podávání by mělo trvat do dosažení kompletní remise (dosažení hodnoty SCr < 1,5 mg/dl) nebo maximálně v celkové délce po dobu 14 dnů při dosažení parciální remise (pokles hodnoty SCr ≥ 50, s konečnou hodnotou SCr ≥ 1,5 mg/dl) či u non-respondérů.

I U pacientů s HRS-AKI (zvláště při ACLF) lze zvážit podání širokospektrých antibiotik i bez průkazu zřejmé bakteriální infekce.

I V případě recidivy HRS-AKI je možné léčbu terlipresinem opakovat.

I Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS) může za určitých podmínek zlepšit renální funkci a prodloužit přežití u pacientů s HRS-AKI. Ukázala to metaanalýza celkem devíti prací, které hodnotily vliv TIPS na osud pacientů s diagnózou HRS 1. typu dle původních kritérií.²⁵ V běžné klinické praxi je nicméně využití TIPS většinou limitováno pokročilostí jaterního onemocnění.

I RRT a transplantace jater u HRS-AKI:

Metoda nahrazující funkci ledvin (renal replacement therapy, RRT) u HRS-AKI v celé řadě studií neprokázala vliv na prognózu a mortalitu nemocných. RRT by měla být zvažována pouze jako přemosťující léčba k transplantaci jater, která představuje jedinou kurativní léčbu HRS-AKI v pokročilém stadiu jaterní cirhózy. Kombinovaná transplantace jater a ledvin by měla být indikována v případech nutnosti RRT pro HRS-AKI po dobu více než 12 týdnů.²⁶

I Prevence HRS-AKI:

Prevence HRS-AKI se týká především pacientů s ascitem a spontánní bakteriální peritonitidou. Výskyt HRS-AKI u těchto pacientů může snížit použití intravenózního albuminu v léčbě SBP a také dlouhodobé podávání norfloxacinu v rámci prevence SBP. Podle některých studií může frekvenci renálního selhání u pacientů s cirhózou snížit podávání pentoxifylinu; k obecnému doporučení k jeho podávání by však bylo potřeba více údajů.

Dalším opatřením v prevenci HRS-AKI je důsledné vyloučení nefrotoxických léků (např. NSA) z léčby pacientů s refrakterním ascitem.

Závěr

Problematika akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy představuje jednu z nejzávažnějších komplikací péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou, zejména při přítomnosti ascitu. Tomuto tématu nebyla v minulosti věnována patřičná pozornost a poslední doporučení v České republice byla publikována v roce 2005.²⁷ Současně došlo v poslední dekádě ke změně v terminologii a v diagnostických kritériích renálního selhání při jaterní cirhóze. Proto jsme považovali za důležité provést inovaci těchto doporučení a pevně věříme, že z toho budou profitovat jak naši kolegové léčící tuto skupinu komplikovaných pacientů, tak vlastní pacienti, jejichž prognóza i tak je obvykle velmi závažná.

LITERATURA

1. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:986–994.
2. Huelin P, Piano S, Solà E, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438–445.
3. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, et al. Acute kidney injury in acute-on chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int* 2017 92:1058–1070.
4. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology Report* 2017;5:127–137.
5. Krones E, Fickert P, Zitta S, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol* 2015;16:1–10.
6. Barreto R, Elia C, Solà E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014;61:35–42.
7. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622–632.
8. Solé C, Pole E, Solà E, et al. Hepatorenal syndrome in the era of acute kidney injury. *Liver Int* 2018;38:1891–1901.
9. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–762.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
11. Sola E, Kerbert AJ, Verspaget HW, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:914–920.
12. Kerbert AJ, Verbeke L, Chiang FW, et al. Copeptin as an Indicator of Hemodynamic Derangement and Prognosis in Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0138264.
13. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int* 2015;87:509–515.
14. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680–1690.
15. Theodoridou E, Krag A, Bendtsen F, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis – does adrenal function play a role? A hypothesis. *Liver Int* 2012;32:1327–1332.
16. Weichselbaum L, Gustot T. The Organs in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:174–180.
17. Shah N, Mohamed PE, Jover-Cobos M, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:398–409.
18. Gustot T, Durand F, Lebrech D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.
19. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–992.
20. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patients with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717–735.
21. Afriogenova Y, Tapper EB. The efficacy and safety profile of albumin administration for patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome is dose dependent. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015;3:216–221.
22. Salerno F. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;55:1–11.
23. Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293–1298.
24. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567–574.
25. Song T, Rössle M, He F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018;50:323–330.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
27. ČHS ČLS JEP. Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu hepatorenálního syndromu (6. 12. 2005). <https://www.ces-hep.cz/file/323/doporučený-postup-chs-hepatorenální-syndrom.pdf>

Článek vyšel v časopise *Aktuality v nefrologii*, ročník 27, 2021, číslo 1 a v časopise *Gastroenterologie a hepatologie*, ročník 75, 2021, číslo 2.

Glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Martin Kačer, Ph.D.

I. interní klinika LF v Plzni UK Praha a FN Plzeň

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní glomerulonefritida – akutní poškození funkce ledvin – infekce – transplantace ledviny

Třiašedesátiletý pacient s chronickým onemocněním ledvin na podkladě IgA nefropatie (IGAN), čtyři roky po transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, v minulosti po náhradě aortální chlopně bioprotézou byl přijat na naše pracoviště pro septický šok. Při přijetí několikahodinová anamnéza febrilií bez orgánově specifické symptomatologie, laboratorně byly přítomny známky prudké (bakteriální) infekce. Pacient byl v úvodu, po odběru kultivačních materiálů, zajištěn empiricky piperacilinem-tazobaktamem a přijat zprvu na standardní interní oddělení, záhy byl však pro volum-refrakterní hypotenzi při rozvíjejícím se septickém šoku přeložen na jednotku intenzivní péče. V hemokulturách byl zachycen dobře citlivý zlatý stafylokok (meticilin senzitivní *Staphylococcus aureus* [MSSA]) a antimikrobiální terapie byla změněna na vysokodávkový oxacilin. Vzhledem k perakutnímu průběhu onemocnění a rozsahu orgánového poškození (akutní poškození funkce štěpu [AKI], kolitida příčného tračníku dle výpočetní tomografie, trombocytopenie, koagulopatie, deskvamace kůže dlaní a plosek) byla uvažována diagnóza stafylokokového syndromu toxického šoku, molekulárně-genetické určení MSSA však tuto úvahu nepotvrdilo. Jícnovou echokardiografií byla potvrzena infekční endokarditida (IE) bioprotézy v aortální pozici, spíše diskrétní nález ale nebyl indikací ke kardiochirurgickému výkonu. Antimikrobiální léčba byla dle platných doporučení posílena o rifampicin a ciprofloxacin. Při zavedené terapii došlo ke zlepšení stavu nemocného, reparaci orgánových poškození, včetně vstupně přítomného AKI.

Necelý týden po změně antimikrobiální medikace došlo znovu k rozvoji subfebrilií/febrilií, současně se objevuje i akutní oligoanurické poškození funkce štěpu. Z hlediska diferenciální diagnózy byl zvažován zejména nežádoucí

účinek rifampicinu (který byl vysazen) a glomerulární poškození (relaps IGAN či akutní glomerulonefritida).

V následné biopsii transplantované ledviny bylo přítomno 13 vitálních glomerulů majících rozšířené glomerulární bazální membrány se segmentálními rozštěpy, přítomna byla endokapilární proliferace a četné neutrofilní granulocyty v kapilárních kličkách (bez mezangiální proliferace), u dvou glomerulů byla přesvědčivě prokázána přítomnost čerstvé fibrinoidní nekrózy kapilárních kliček, t. č. bez tvorby crescens. Imunofluorescenčním vyšetření dominovala intenzivní (3+) granulární pozitivita v C3 především na glomerulární bazální membráně, méně v mezangiu a dále relativně silná (až 3+) granulární pozitivita glomerulární bazální membrány a segmentálně mezangia v IgA.

Morfologický nález společně s výsledky imunofluorescenčního vyšetření a s aktuálním laboratorním (hypokomplementemie C3) a klinickým obrazem stonání (MSSA septikemie, rozvoj oligoanurického AKI transplantované ledviny) vedl k diagnóze „glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí“.

Navzdory pokračující antimikrobiální a podpůrné léčbě došlo k progresi onemocnění transplantované ledviny s potřebou zahájení náhrady její funkce hemodialýzou. V rámci „rescue“ postupu ve snaze o ovlivnění probíhajícího pravděpodobného imunopatologického děje byly podány tři pulsy přípravku Solu-Medrol (à 500 mg). V průběhu následujícího týdne došlo ke vzestupu diurézy, dusíkaté katabolity se postupně navrátily do chronických hodnot, perzistovala však významná (nefrotická) proteinurie.

Při příznivém klinickém a echokardiografickém nálezů byla po sedmi týdnech ukončena cílená protistafylokoková léčba. Během dalšího půlročního sledování byl pacient v dobrém klinickém stavu, bez recidivy infekce MSSA, se stabilní glomerulární filtrací; pozorovali jsme i signifikantní pokles proteinurie.

KOMENTÁŘ

Zatímco prototypická akutní postinfekční glomerulonefritida (APIGN) – poststreptokoková – je v posledních desetiletích v rozvinutých zemích dramaticky na ústupu a příliš se s ní nesetkáváme, v roce 2003 popsali Nasr a spol. případy akutního selhání ledvin u diabetiků s aktivní stafylokokovou infekcí/sepsí na podkladě tzv. IgA dominantní APIGN; v literatuře je dále rovněž označována jako glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí (*Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis*; SAGN).¹ V roce 2017 pak byla SAGN poprvé popsána i u příjemce ledvinového transplantátu.²

Charakteristickým obrazem SAGN je vznik akutního onemocnění ledvin při současně probíhající stafylokokové infekci; popisovány jsou dramatické průběhy s oligoanurickým selháním nebo nefrotickým syndromem. Pro diagnózu onemocnění je považováno za klíčové splnění alespoň dvou z následujících kritérií: průkaz stafylokokové infekce před rozvojem glomerulonefritidy nebo na jejím počátku; snížená sérová koncentrace C3 složky komplementu; morfologický nález endokapilární proliferativní/exsudativní glomerulonefritidy; C3 dominantní nebo kodominantní glomerulární pozitivita při imunofluorescenčním (IF) vyšetření a obraz subepiteliálních depozitů při ultrastrukturálním vyšetření.^{3,4} Základem léčby je efektivní antimikrobiální terapie s eradikací stafylokokové infekce doplněná o podpůrná a symptomatická opatření, včetně eventuální náhrady funkce ledvin. Přínos použití imunomodulačních léčiv není jednoznačně doložen, zejména v případech dosud nezvládnutého primárního onemocnění (infekce) může mít naopak jednoznačně škodlivý efekt; přesto se s použitím zejména kortikosteroidů v literatuře opakovaně setkáváme.^{2,4}

V námi prezentovaném případě bylo zásadní odlišení SAGN od intraintfekčního relapsu IGAN. Naplnění výše uvedených laboratorních (MSSA septikémie, hypokomplementemie) a morfologických kritérií (endokapilární proliferace, IF dominance C3) společně s klinickým obrazem akutního oligoanurického selhání transplantované ledviny, které se objevilo dříve než dva týdny od počátku infekce, dle našeho názoru a literárních dat jednoznačně podporuje diagnózu SAGN. K použití vysokodávkovaných kortikosteroidů jsme přistoupili po třech týdnech účinné antimikrobiální terapie s cílem nespecificky ovlivnit intrarenální inflamaci, nicméně o podílu tohoto kroku na finálním příznivém výstupu lze jen spekulovat.

SAGN je vzácné renální onemocnění, s ohledem na relativně nespecifický histologický nález však pravděpodobně poddiagnostikované. Z hlediska diferenciální diagnózy je potřeba jej zvažovat zejména u akutních „parainfekčních“ selhání ledvin a biopsicky verifikovaných glomerulopatiích s endokapilární proliferací či IgA a C3 kodominancí při imunofluorescenčním vyšetření.

SAGN je vzácné renální onemocnění, s ohledem na relativně nespecifický histologický nález však pravděpodobně poddiagnostikované. Z hlediska diferenciální diagnózy je potřeba jej zvažovat zejména u akutních „parainfekčních“ selhání ledvin a biopsicky verifikovaných glomerulopatiích s endokapilární proliferací či IgA a C3 kodominancí při imunofluorescenčním vyšetření.

Podpořeno projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, vybraným k udělení podpory MŠMT ČR, financovaným z EFRR a projektem PROGRES Q39.

LITERATURA

1. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA-dominant acute post-staphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Human Pathology* 2003;34:1235–1241.
2. Anand M, Arroyo JP, Alhalabi H, et al. IgA-Dominant Acute Post-infectious Glomerulonephritis Presenting as Acute Renal Failure in a Kidney Transplant Recipient. *Kidney Int Rep* 2017;2:766–769.
3. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis: A New Twist on an Old Disease. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c18–c26.
4. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013;83:792–803.



**MEDICAL
TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE

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



minuty^{MT}



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 medicínských časopisů / distribuován všem členům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP / originální práce českých autorů / v každém čísle je vědomostní test odměňovaný dvěma kredity České lékařské komory / časopis je zařazen do celosvětové databáze EBSCO



ReMedia



časopis ReMedia je na seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR / aktuální informace z oblastí 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

