

postgraduální nefrologie

číslo 4

nezávislý informační bulletin | ročník XIX | prosinec 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 Nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění

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

NÁZOR HOSTA

8 Jak antidiabetika mění léčbu onemocnění ledvin nejen u diabetiků: co již víme a co můžeme očekávat?

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

11 COVID-19 u dětí léčených imunosupresivní léčbou pro chronické onemocnění ledvin

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

14 První výsledky randomizované studie s metforminem u polycystické choroby ledvin autozomálně dominantního typu

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

16 Zátěž kardiovaskulárními a renálními chorobami u diabetu 1. typu versus 2. typu: celostátní observační studie ze dvou zemí

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

19 Kardiovaskulární a renální účinky efpeglenatidu, agonisty receptoru pro GLP-1, jsou aditivní k účinkům inhibitorů SGLT2

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

22 Riziková varianta promotoru genu pro akvaporin-1 podmiňuje poruchu volného vodního transportu asociovanou s ultrafiltračním selháním a vyšším rizikem úmrtí

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

24 Apixaban ve srovnání s warfarinem v prevenci trombózy u trombotického antifosfolipidového syndromu

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

KAZUISTIKY

26 Diseminovaná tuberkulóza po transplantaci ledviny

MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Janka Slatinská, Ph.D.;
prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

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.

Nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

V roce 2021 vyšla nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění, která jsou v tomto přehledu stručně shrnuta. Stejně jako vlastní doporučení je článek rozdělen do 11 podkapitol, z nichž jedna se věnuje obecným principům léčby glomerulárních onemocnění a deset dalších pak konkrétním onemocněním nebo skupině onemocnění. V obecné rovině lze v doporučeních vysledovat snahu o snížení expozice vysokým dávkám kortikosteroidů a zavedení novějších léčebných možností včetně biologické terapie do standardních terapeutických postupů. Silnější je např. postavení rituximabu v léčbě membranózní nefropatie či ANCA-asociované vaskulitidy, ale i u minimálních změn glomerulů.

KLÍČOVÁ SLOVA: biopsie ledviny – glomerulární onemocnění – imunosupresivní léčba – KDIGO – kortikosteroidy – rituximab

Úvod

Vzhledem k tomu, že od publikace prvních doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)¹ pro oblast glomerulárních onemocnění uplynulo téměř deset let a v řadě oblastí byly proti verzi z roku 2012 dostupné výsledky nových studií, byla v roce 2021 po několikaletém úsilí autorů týmu KDIGO publikována doporučení nová.² Cílem tohoto článku je přinést základní přehled doporučených postupů u glomerulárních onemocnění (glomerulonefritid, GN) se zdůrazněním nejdůležitějších změn, které nová doporučení přinesla. Kromě podrobného textu doporučení KDIGO vychází tento přehledový článek z komentovaného souhrnu, který publikaci vlastních doporučení doprovázel.³ Stejně jako v anglickém souhrnu nejsou ani v tomto článku citovány původní literární zdroje, které lze v případě zájmu dohledat v textu vlastních doporučení KDIGO. Vynechána je problematika případné následné transplantace ledviny a jen velmi okrajově jsou zmíněna doporučení pro léčbu dětí.

Doporučení jsou shrnuta v 11 kapitolách, z nichž jedna se zabývá obecnými principy péče o glomerulární onemocnění a dalších deset pak přímo jednotlivými onemocněními nebo skupinou onemocnění. Kromě vlastních „doporučení“ (recommendations) formulovaných na základě dostatečných důkazů a plynoucích obvykle z výsledků randomizovaných studií obsahuje dokument KDIGO

mnoho „praktických bodů“ (practice points), které jsou spíše radami expertů, jak postupovat v situacích, pro které nemáme dostatečné doklady, ale rozdělení přesahuje rozsah a cíl tohoto přehledového textu.

Kapitola 1: Obecné principy péče o glomerulární onemocnění

V kapitole je zdůrazněn význam biopsie ledviny, která zůstává „zlatým standardem“ pro diagnostiku GN. V určitých případech zmíněných v doporučeních je ale možné léčbu zahájit a stanovit i bez nutnosti potvrzení biopsií, např. v případě PR3 (proteináza 3) nebo MPO (myeloperoxidáza), ANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) vaskulitidy, anti-PLA2R (receptor pro fosfolipázu A2) pozitivní membranózní nefropatie, anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroby nebo u nefrotického syndromu u dětí. Opakovaná biopsie ledviny by měla být provedena, pokud je očekáváno, že by výsledek mohl změnit diagnózu, léčebný plán nebo přispět ke zhodnocení prognózy.

V další části kapitoly je diskutován optimální postup při měření proteinurie, kde preferovaným způsobem je 24hodinový sběr moči, pro odhad glomerulární filtrace je to pak výpočet ze sérové koncentrace kreatininu podle vzorce Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). U všech pacientů s GN by mělo být součástí vyšetření také zhodnocení močového sedimentu.

TAB. 1 Riziko progresu u membranózní nefropatie a doporučený léčebný postup (podle KDIGO 2021)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Kritéria	Normální eGFR, PRU < 3,5 g/d a S-alb. > 30 g/l NEBO normální eGFR, PRU < 3,5 g/d nebo pokles > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie	Normální eGFR, PRU > 3,5 g/d a bez poklesu o > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie A nesplňuje vysoké riziko	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² a/nebo PRU > 8 g/den po > 6 měsících NEBO normální eGFR, PRU > 3,5 g/d a bez poklesu o > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie A aspoň jedno z dalších kritérií: ■ S-alb < 25 g/l ■ Anti-PLA ₂ R > 50 RU/ml ■ U-α ₁ -mikroglobulin > 40 µg/min ■ U-IgG > 1 µg/min ■ U-β ₂ -mikroglobulin > 250 mg/d ■ Index selektivity > 0,2	Nefrotický syndrom s život ohrožujícími komplikacemi NEBO rychlý, jinak nevysvětlitelný, pokles renální funkce
Doporučený postup	Jen observace	Jen observace NEBO RTX NEBO CNI ± KS	RTX NEBO CYC + KS NEBO CNI + RTX	CYC + KS

CNI – kalcineurinové inhibitory; CYC – cyklofosfamid; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; KS – kortikosteroidy; PRU – proteinurie; RTX – rituximab.

Autoři se dále v této kapitole zmiňují o všeobecných léčebných principech u GN, léčbě komplikací a podpůrné terapii, např. v případě otoků u nefrotického syndromu, hypertenze, dyslipidemie, při riziku tromboembolických komplikací či infekcí. Obecně platí, že bychom se výběrem imunosupresivní terapie u GN měli snažit zvrátit morbiditu bezprostředně vyplývající z primárního onemocnění, zabránit progresi onemocnění a zároveň minimalizovat riziko nežádoucích účinků.

V poslední části se kapitola 1 věnuje dietním opatřením a také těhotenství, které by mělo být plánováno a řešeno ve spolupráci nefrologa a porodníka.

Kapitola 2: IgA nefropatie/IgA vaskulitida

Diagnózu IgA nefropatie (IgAN) je možno stanovit pouze na základě biopsie ledviny, jejíž hodnocení by mělo zahrnovat tzv. MEST-C skóre (hodnotící mesangiální a endokapilární hypercelularitu, segmentální sklerózu, tubulární atrofii/intersticiální fibrózu a přítomnost srpků). Užitečným nástrojem pro zhodnocení prognózy IgAN může být predikční vzorec dostupný pro rychlý výpočet také online (<https://qxmd.com/>).

Primárním léčebným postupem u IgAN zůstává optimalizace podpůrné terapie. Všichni pacienti by měli mít dobrou kontrolu krevního tlaku, pro pacienty s proteinurií > 0,5 g/den je doporučena jako první volba terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartany, která je také doporučena pro pacienty s takto vysokou proteinurií, i pokud nemají hypertenzi. U pacientů, kteří přes optimální podpůrnou terapii (po aspoň 90 dnů) zůstávají ve vysokém riziku progresu CKD (s proteinurií > 0,75–1 g/den) by měla být zvážena šestiměsíční léčba kortikosteroidy. S pacienty by měla

být diskutována možná toxicita terapie, zejména tam kde je GFR < 50 ml/min/1,73 m². Protože nejsou důkazy o prospěchu terapie kortikosteroidy z klinických studií úplně jednoznačné, je třeba terapii velmi pečlivě vážit nebo se jí i vyhnout v případě rizikových pacientů, např. s GFR < 30 ml/min/1,73 m², diabetem, obezitou, latentní infekcí, aktivní vředovou chorobou, osteoporózou apod. Cílem terapie IgAN by mělo být dosažení proteinurie < 1 g/den. Kombinovaná imunosuprese není (až na výjimky ve specifických případech) indikována, pro pacienty v našich podmínkách se nedoporučuje ani tonzilektomie. Pouze u pacientů s rychle progredující srpkovitou IgAN by měla být nabídnuta terapie cyklofosfamidem a kortikosteroidy (podle doporučení u ANCA-asociované vaskulitidy, viz dále).

U pacientů s IgA vaskulitidou a extrarenálním postižením by neměla být terapie kortikosteroidy zahajována jako prevence nefritidy, ale rozsah a závažnost extrarenálního postižení může ovlivňovat zvolenou imunosupresi. U pacientů s IgA vaskulitidou a postižením ledvin je vhodné využít podpůrnou terapii stejně jako u IgAN a v případě rizika progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) také zvážít terapii kortikosteroidy. U rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN) je léčba opět vedena jako podle doporučení u ANCA-asociované vaskulitidy.

Kapitola 3: Membranózní nefropatie (MN)

U pacientů s typickým obrazem – nefrotickým syndromem a pozitivitou anti-PLA₂R protilátek již není podle KDIGO 2021 nutná biopsie ledvin, nicméně i tak může biopsie přinést doplňující informaci. U všech pacientů s MN by měla být vyloučena sekundarita (malignita, infekce, sarkoidóza, lupus, poléková MN apod.).

Pro volbu dalšího postupu by mělo být u MN zhodnoceno riziko progresu a ztráty funkce ledvin a terapie pak tomuto riziku přizpůsobena (viz **tabulku 1**). Zatímco u nízkého rizika progresu není imunosupresivní terapie nutná, terapie by měla být zvážena u pacientů s aspoň jedním rizikovým faktorem či výskytem komplikací. Obecně lze volit mezi rituximabem, cyklofosfamidem v alternujícím režimu s kortikosteroidy nebo kalcineurinovými inhibitory. Po zahájení terapie se doporučuje sledovat hodnoty antiPLA₂R protilátek, které mohou napomoci v hodnocení odpovědi na terapii i při volbě dalšího léčebného postupu.

U pacientů s relapsem je možné opakovat původní terapii nebo pacienty (pokud dříve užívali cyklofosfamid či kalcineurinové inhibitory) převést na rituximab. Složitější je postup u pacientů refrakterních na terapii, ale obecně lze shrnout, že při klesající GFR by měla být zvážena terapie cyklofosfamidem a kortikosteroidy, při stabilní GFR pak rituximab (eventuálně, pokud již byl použit a nedostačoval, k němu lze přidat kalcineurinový inhibitor). Profylaktická antikoagulační terapie by u membranózní nefropatie měla být zvážena na základě zhodnocení poměru rizika tromboembolických komplikací a rizika krvácení.

Kapitola 4: Nefrotický syndrom u dětí

U dětí s nefrotickým syndromem není biopsie nutná, předpokládá se výskyt minimálních změn, a tedy steroid-senzitivní nefrotický syndrom. Oproti KDIGO 2012 byla doporučená doba léčby vysokodávkovanými kortikosteroidy snížena na 8–12 týdnů. Pro děti s často relabujícím nebo steroid-dependentním nefrotickým syndromem se jako prevence relapsu doporučuje během infekcí léčba kortikosteroidy v dávce 0,5 mg prednisonu/kg/den podávané 5–7 dní.

U často relabujícího nefrotického syndromu s projevy nežádoucích účinků kortikosteroidů nebo u steroid-dependentního nefrotického syndromu se doporučuje zvážit jiné imunosupresivum jako kortikosteroid-šetřící agens – např. cyklofosfamid, levamisol, mykofenolát-mofetil, rituximab nebo kalcineurinový inhibitor.

U dětí se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem se jako lék první volby doporučuje kalcineurinový inhibitor, role rituximabu v této indikaci se zdá limitovaná.

Kapitola 5: Minimální změny glomerulů u dospělých

Na rozdíl od dětí je u dospělých nefrotický syndrom indikací k biopsii. U pacientů s minimálními změnami, kteří odpoví na terapii kortikosteroidy, je prognóza velmi dobrá. Lékem volby jsou vysokodávkované kortikosteroidy, které by neměly být podávány déle než 16 týdnů a již dva týdny po dosažení remise by mělo být zahájeno snižování dávky. U pacientů s (relativní) kontraindikací terapie kortikosteroidy je možné zvážit cyklofosfamid, kalcineurinový inhibitor, mykofenolát a eventuálně rituximab.

Při ojedinělých relapsech se doporučuje terapie kortikosteroidy, v případě častých relapsů a/nebo steroid-dependentního nefrotického syndromu je možno volit mezi cyklofosfamidem, rituximabem, kalcineurinovým inhibitorem nebo mykofenolátem, s přihlédnutím k předchozí podané terapii i preferenci pacienta.

Kapitola 6: Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

V doporučeních je navržena nová klasifikace FSGS, která onemocnění dělí do čtyř skupin – na primární, genetické, sekundární a „nejasné příčiny“. Od termínu idiopatická FSGS se pak doporučuje upustit. U pacientů s nálezem FSGS v biopsii je při absenci nefrotického syndromu (proteinurie < 3,5 g/d nebo proteinurie > 3,5 g/d, ale s albuminem > 30 g/l) doporučeno vyloučit sekundární formy FSGS, zvážit genetický screening, nezahajovat imunosupresivní terapii a pacienta sledovat a léčit jen podpůrnou terapií.

Co se týče imunosupresivní terapie primární FSGS, základní doporučení zůstala stejná – lékem první volby jsou vysokodávkované kortikosteroidy, u pacientů steroid-rezistentních nebo těch netolerujících terapii je doporučena terapie kalcineurinovými inhibitory. Maximální délka iniciální vysoké dávky terapie kortikosteroidy je 16 týdnů, na této době ale není nutno trvat, pokud pacient vůbec nereaguje nebo vykazuje nežádoucí účinky. Pokud je rychle dosaženo remise, může být snížení zahájeno již dva týdny po ní. Celková doba léčby kortikosteroidy by měla být šest měsíců, doba léčby kalcineurinovými inhibitory (v případě jejich efektu) minimálně 12 měsíců. Jiné možnosti léčby rezistentní FSGS jsou v tuto chvíli omezené.

Kapitola 7: Glomerulonefritidy při infekcích

Kapitola je rozdělena na problematiku poškození glomerulů při nebo po bakteriálních infekcích (např. postinfekční GN, shuntová GN, GN při endokarditidě), virových infekcích (hepatitida C, hepatitida B, HIV) a u nás vzácných parazitárních infekcích (schistosomiáza, filarióza, malárie). Vzhledem k poměrně specifickému charakteru této kapitoly nebude její obsah v tomto článku dále podrobněji rozebírán.

Kapitola 8: Glomerulární onemocnění s membranoproliferativními rysy

Vzhledem k tomu, že membranoproliferativní rysy v biopsii jsou nacházeny u heterogenní skupiny onemocnění, která mohou vyžadovat zcela rozdílnou terapii, doporučení navrhla vynechat původní vžitý termín membranoproliferativní GN.

V úvodní diferenciální diagnostice nálezů je nápomocno imunofluorescenční vyšetření, biopsie. Při pozitivitě imunoglobulinů ± komplementu je třeba vyloučit monoklonální gamapatie, infekce a autoimunitní onemocnění, pokud se příčina neobjasní, hovoříme o idiopatické imunokomplexové GN, která je ale u dospělých poměrně vzácná.

Při dominantní pozitivitě komplementu se může jednat o C3 nebo C4 glomerulopatii a je třeba doplnit podrobné vyšetření komplementového systému. Při negativní imunofluorescenci zvažujeme několik onemocnění, na prvním místě jsou ale různé typy trombotické mikroangiopatie.

V případě známé etiologie je vhodná příslušná léčba základního onemocnění. U idiopatické imunokomplexové GN by léčba měla být přizpůsobena závažnosti klinických příznaků i nálezů v biopsii. U pacientů se subnephrotickou proteinurií a normální renální funkcí nebo naopak u pacientů s již významně sníženou funkcí ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je doporučena jen podpůrná terapie, u nephrotického syndromu s normální GFR léčba kortikosteroidy, u rychle progredující GN terapie kortikosteroidy a cyklofosfamidem a v ostatních případech (abnormální GFR, aktivní močový sediment, různé velké proteinurie) kombinovaná imunosupresivní terapie. U pacientů s C3 glomerulopatií je po vyloučení monoklonální gamopatie při středních a závažnějších nálezech na prvním místě indikována terapie mykofenolátem.

Kapitola 9: ANCA-asociované vaskulitidy (AAV)

AAV jsou nejčastější příčinou RPGN. Diagnóza RPGN by měla být zvažena u všech pacientů s rychlým zhoršením funkce ledvin a aktivním nálezem v močovém sedimentu, u pacientů by pak měla být zhodnocena přítomnost případných extrarenálních projevů, vyšetřen by měl být imunologický panel (kromě ANCA protilátek ještě anti-GBM, antinukleární protilátky a komplement), vyloučena infekce a, pokud to stav dovoluje, provedena biopsie ledviny. V případě positivity ANCA protilátek namířených proti proteináze 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáze (MPO-ANCA) a odpovídajícího klinického nálezu není nutné diagnózu potvrzovat biopsií, aby nedošlo ke zpoždění v zahájení terapie.

V indukční léčbě nové AAV je dnes doporučena terapie kortikosteroidy a buď cyklofosfamidem, nebo rituximabem. Léčba kortikosteroidy může být dle dnešních doporučení snižována rychleji, než bývalo dříve zvykem. Rituximab může být preferován např. u dětí a adolescentů, PR3-ANCA pozitivních, dále u mladších pacientů v riziku gonadotoxicity cyklofosfamidu nebo naopak u starších fragilnějších osob. Lékem volby je rituximab jednoznačně u relabující choroby. Cyklofosfamid může být (kromě nedostupnosti rituximabu) preferován u pacientů s koncentrací kreatininu $> 354 \mu\text{mol/l}$, kteří nebyli zařazeni do největší studie hodnotící účinnost rituximabu, i když je možné ho u těchto pacientů zřejmě bezpečně a účinně kombinovat s dvěma pulsy cyklofosfamidu. Spornější je dnes indikace k plazmaferéze u AAV, doporučení KDIGO navrhuje, aby nebyla u AAV rutinně využívána. Zvažena by měla být u pacientů s koncentrací kreatininu $> 500 \mu\text{mol/l}$ nebo se závažným plicním krvácením, indikována zůstává vždy u pacientů, kteří jsou zároveň anti-GBM pozitivní.

V udržovací léčbě AAV je doporučena terapie nízkodávkovanými kortikosteroidy a buď rituximabem (prefero-

ván jednoznačně u relabující vaskulitidy, dále PR3-ANCA pozitivních, starších fragilních pacientů nebo v případě intolerance či kontraindikace azathioprinu), nebo azathioprinem (preferován např. u hypogamaglobulinemie či pozitivní sérologie hepatitidy B). Délka udržovací terapie by měla být minimálně 18 měsíců, při vysazování je vhodné zohlednit známé rizikové faktory relapsu a terapii případně při vysokém riziku prodloužit.

Kapitola 10: Lupusová nefritida (LN)

U tohoto onemocnění se očekávají větší změny doporučených postupů v blízké budoucnosti, v současné verzi doporučení KDIGO jsou zatím změny stále relativně malé.

Všichni pacienti se SLE (systémový lupus erythematoses), kteří nemají kontraindikace, by měli být léčeni antimalariky. Vzhledem k systémovému charakteru SLE je při jeho léčbě doporučován holistický přístup se snahou o minimalizaci výskytu komplikací samotného onemocnění i podané terapie.

Změny v úvodní léčbě proliferativní LN (třídy III a IV) zahrnují zejména preferenci nižších (zhruba polovičních) dávek kortikosteroidů, než bývalo doporučeno dříve. Kromě kortikosteroidů je v imunosupresivní léčbě možné volit mezi i.v. cyklofosfamidem (nízkodávkovaným) a p.o. mykofenolátem, ale terapii je obecně možné přizpůsobit individuálním potřebám pacientů. Alternativou k běžným postupům může být tzv. multitarget terapie, která využívá kombinace nižší dávky mykofenolátu a kalcineurinového inhibitoru. Dle KDIGO 2021 je možné využít i nový kalcineurinový inhibitor voclosporin. Z biologik je u aktivní LN ke standardní terapii možné přidat belimumab; rituximab má u LN hlavní indikaci v případě perzistující aktivity nebo opakovaných relapsů.

Po ukončení úvodní léčby je lékem volby mykofenolát, ale dle individuálního posouzení může být volen i azathioprin nebo kalcineurinový inhibitor. Dávka kortikosteroidů by měla být snížena na dávky nižší než 5–7,5 mg/den. Celková délka imunosupresivní léčby LN má být alespoň 36 měsíců.

Léčba LN třídy V se v doporučeních nezměnila, imunosuprese je indikována u pacientů s nephrotickým syndromem a využít může být mykofenolát, cyklofosfamid, kalcineurinový inhibitor nebo rituximab, vždy spolu s kortikosteroidy.

Autoři doporučení zdůrazňují, že přestože definice kompletní či parciální odpovědi používá časové okno v délce 6–12 měsíců, při postupném zlepšování může být v běžné klinické praxi dosažení kompletní odpovědi u LN dostačující i po 18–24 měsících. V případě pochyb o aktivitě LN či zvažování vhodnosti vysazení/změny terapie je možné doplnit rebiopsii ledviny.

Kapitola 11: Anti-GBM choroba

Doporučení u anti-GBM choroby se proti původním doporučením prakticky nezměnila. Podobně jako u AAV platí, že biopsie není pro potvrzení diagnózy nutná a její

provedení by nemělo zdržet zahájení léčby. Základním léčebným postupem u anti-GBM choroby zůstává cyklofosfamid, kortikosteroidy a plazmaferézy. Zahájení terapie není doporučeno u pacientů, kteří jsou v době diagnózy dialyzováni, mají nepříznivý nález v biopsii

(100 % srpků nebo > 50 % zaniklých glomerulů) a nemají postižení plic, neboť naděje na zlepšení je mizivá. Udržovací terapie nebývá u anti-GBM choroby nutná, ale měla by být podávána, pokud jsou zároveň pozitivní i ANCA protilátky.

LITERATURA

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;(Suppl.2):1–143.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–S276.
3. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753–779.

Jak antidiabetika mění léčbu onemocnění ledvin nejen u diabetiků: co již víme a co můžeme očekávat?

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

SOUHRN

Diabetické onemocnění ledvin představuje u pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem 1. i 2. typu častou komplikaci, která může u řady nemocných vést až k terminálním stádiím renálního selhání. Přítomnost této komorbiditě zároveň významně zvyšuje riziko celkové i kardiovaskulární morbiditě a mortality a také riziko hypoglykemie. V tomto článku shrnujeme vliv různých typů antidiabetické léčby na vznik a progresi diabetického onemocnění ledvin a zaměřujeme se na perspektivy prevence této komplikace vhodnou volbou antidiabetické léčby. Specificky se věnujeme dvěma novějším skupinám antidiabetik – gliflozinům a agonistům receptoru pro GLP-1, jejichž podávání vede k významnému zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin a v případě některých gliflozinů i ke zpomalení chronického onemocnění ledvin u nediabetiků.

KLÍČOVÁ SLOVA: agonisté receptoru pro GLP-1 – diabetes mellitus – diabetické onemocnění ledvin – inhibitory SGLT2 – kardiovaskulární komplikace – nefroprotektivní účinky

Úvod

Diabetické onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD), které je častou komplikací u diabetiků 1. i 2. typu, má stále rostoucí prevalenci. Hlavní klinické projevy manifestního stadia diabetického onemocnění ledvin obvykle zahrnují proteinurii, přítomnost arteriální hypertenze a progredující poruchu renální funkce. Předpokládá se, že diabetické onemocnění ledvin je zodpovědné za 24 % případů všech chronických onemocnění ledvin, a přibližně dvě třetiny až jedna polovina pacientů s terminálním stádiem selhání ledvin léčeným hemodialýzou jsou diabetici a přítomnost diabetu se spolupodílí na vzniku renálního selhání. Celkově výskyt stoupá především z důvodu vyššího počtu starších diabetiků, kde riziko poklesu renální funkce výrazně vzrůstá.

Přítomnost diabetického onemocnění ledvin nejen zhoršuje celkovou a především kardiovaskulární prognózu diabetiků, ale zejména v pokročilých stádiích také velmi významně omezuje možnosti jejich léčby. Epidemiologická data ukazují, že u diabetiků s postižením ledvin je mortalita zvýšena z kardiovaskulárních příčin – v důsledku kumulace dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů i vyššího rizika hypoglykemie.

V tomto článku se podrobně věnujeme otázce, nakolik lze optimální kompenzací diabetu a/nebo vhodnou volbou antidiabetika dosáhnout snížení rizika vzniku a progresu diabetického onemocnění ledvin u diabetu 2. typu s hlavním zaměřením na dvě novější lékové skupiny s prokázanými nefroprotektivními efekty – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a agonisty receptoru pro GLP-1 (glucagon-like peptide 1 glukagonu podobný peptid 1).

Kompenzace diabetu a diabetické onemocnění ledvin: vliv „klasické“ antidiabetické léčby

Výskyt mikrovaskulárních komplikací – zejména diabetického onemocnění ledvin – jednoznačně klesá při dlouhodobém dosažení uspokojivé kompenzace diabetu. Prvním potvrzením tohoto faktu byla u diabetiků 1. typu studie DCCT, která prokázala snížení jak mikro-, tak i makrovaskulárních komplikací u diabetiků 1. typu pacientů léčených intenzifikovanou inzulinoterapií ve srovnání s konvenční léčbou (aplikace inzulinu 2× denně).¹ Ve studii UKPDS vedla intenzivnější léčba diabetu u nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu ke snížení výskytu kombinovaného mikrovaskulárního cílového ukazatele.² Rovněž ve studii ADVANCE a ACCORD – dvou velkých studiích

u dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem – došlo při těsnější kompenzaci diabetu k signifikantnímu snížení výskytu albuminurie. Naopak jiná studie s podobným uspořádáním – VADT – významný vliv těsnější kontroly glykemie na výskyt diabetického onemocnění ledvin neprokázala.³ I přes jasné údaje o protektivním vlivu těsné kompenzace diabetu na riziko diabetického onemocnění ledvin je poměrně obtížné nalézt přesnější údaje ke specifickému efektu jednotlivých antidiabetik. Obecně lze říci, že studie UKPDS i retrospektivní analýzy naznačují možnou nefroprotektivitu metforminu. Údaje z větších prospektivních studií ovšem chybí. Snížení mikroalbuminurie bylo popsáno i v některých studiích s podáváním agonisty PPAR γ pioglitazonu. U derivátů sulfonylurey nebyl jednoznačný nefroprotektivní vliv prokázán. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) byla kombinovaná intenzivnější léčba krevního tlaku a glykemie s použitím gliklazidu (v kombinaci s dalšími antidiabetiky) spojena se snížením výskytu renálních příhod. Zde ovšem nelze jednoznačně říci, nakolik byl významný specifický efekt gliklazidu. Poměrně velké naděje byly vkládány do možné nefroprotektivity gliptinů (inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4) na základě pozitivních výsledků experimentálních studií. Velké kardiovaskulární studie neprokázaly klinicky významnější nefroprotektivitu saxagliptinu, alogliptinu, linagliptinu či sitagliptinu ani zásadnější vliv vildagliptinu, u něhož se vychází z dat kombinovaných analýz účinnostních studií.⁴ Pro léčbu inzulinem u diabetiků 2. typu nejsou k dispozici údaje svědčící o specifickém nefroprotektivním vlivu.

Použití gliptinů u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin je však smysluplné primárně z jiného důvodu. Jejich nepochybnou výhodou oproti derivátům sulfonylurey je bezpečnost – obecně nízký výskyt nežádoucích účinků a minimální riziko hypoglykemie a možnost bezpečného využití i u pacientů s pokročilými stadii renální insuficience.

Ovlivnění diabetického onemocnění ledvin podáváním agonistů receptoru pro GLP-1

Agonisté receptoru pro GLP-1 zlepšují kompenzaci diabetu díky zvýšení sekrece inzulinu a snížení sekrece glukagonu. Zároveň účinně snižují hmotnost, hodnoty krevního tlaku a lipidů. Jejich efekty na renální funkci a rozvoj diabetického onemocnění ledvin pocházejí převážně z primárně kardiovaskulárních studií. Studie EXAMINE srovnávající lixisenatid vs. placebo neprokázala jeho signifikantní vliv na kardiovaskulární komplikace,⁵ avšak lixisenatid snížil riziko nově vzniklé makroalbuminurie.⁶ Studie LEADER srovnávající podávání liraglutidu vs. placebo u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázala pro liraglutid jako pro prvního z agonistů receptoru pro GLP-1 významné snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací i celkové

mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin.⁷ Kombinovaný renální cílový ukazatel – kompozit nově vzniklé perzistentní makroalbuminurie, zdvojení koncentrace kreatininu v séru, terminální fáze selhání ledvin nebo úmrtí z renálních příčin – byl při léčbě liraglutidem snížen o 22 %.⁸ Podobné výsledky přinesla studie SUSTAIN 6 srovnávající semaglutid s placebem (snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele oproti placebo o 26 % a snížení výskytu nové nebo zhoršení stávající nefropatie o 36 %).⁹ Kardiovaskulární studie HARMONY s dalším agonistou receptoru pro GLP-1 albiglutidem prokázala signifikantní snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele a numerický pokles zhoršení renální funkce a renálního selhání a numerické zpomalení poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR), nicméně žádný z rozdílů nedosáhl statistické významnosti.¹⁰

Ve studii REWIND vedlo podávání dulaglutidu k signifikantnímu snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele o 12 % ve srovnání s placebem. Došlo také k poklesu kombinovaného mikrovaskulárního cílového ukazatele o 21 %, přičemž tento pokles byl především důsledkem snížení výskytu nově vzniklé makroalbuminurie u pacientů léčených dulaglutidem.¹¹

Klinické studie s glifloziny

Glifloziny neboli inhibitory SGLT2 zlepšují kompenzaci diabetu díky zvýšení glykosurie při zablokování její reabsorpce v proximálním tubulu inhibicí SGLT2. Zároveň snižují tělesnou hmotnost a krevní tlak. Již výsledky první velké kardiovaskulární studie s empagliflozinem EMPA-REG Outcomes naznačily velký potenciál gliflozinů ve smyslu kardioprotektivních a nefroprotektivních účinků u diabetiků 2. typu. Tato studie prokázala u diabetiků 2. typu s neuspokojivou kompenzací a anamnézou kardiovaskulárních komplikací významné snížení výskytu kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody), celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin a hospitalizací pro srdeční selhání.¹² V následné publikaci zaměřené na výskyt renálních komplikací snížilo podávání empagliflozinu výskyt nové nebo zhoršení stávající nefropatie o 39 %, zdvojení koncentrací kreatininu v séru o 44 % a potřebu náhrady funkce ledvin o 55 %.¹³

Studie DECLARE-TIMI sledovala vliv podávání dapagliflozinu vs. placebo u diabetiků 2. typu na kardiovaskulární komplikace.¹⁴ V rámci studie došlo k významnému snížení výskytu jednoho ze dvou primárních cílových ukazatelů studie – kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání – o 27 %. Podávání dapagliflozinu vedlo oproti placebo k poklesu kombinovaného renálního cílového ukazatele – 40% pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m², renální selhání nebo úmrtí z renálních příčin – o 24 %.¹⁵ Rovněž v další rozsáhlé kardiovaskulární studii CANVAS s inhibitelem SGLT2

kanagliflozinem došlo ke statisticky významnému snížení kombinovaného kardiovaskulárního cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkové příhody) o 14 %.¹⁶ Podobně byl snížen i počet hospitalizací pro srdeční selhání a progresi diabetického onemocnění ledvin, nedošlo však k poklesu celkové mortality. Zároveň bylo v této studii zvýšeno riziko distálních amputací dolních končetin u pacientů léčených kanagliflozinem.

Následná studie CREDENCE provedená na populaci diabetiků 2. typu s albuminurií a sníženou hodnotou glomerulární filtrace prokázala jednoznačný přínos kanagliflozinu u této skupiny pacientů. Tyto výsledky byly jednoznačně potvrzeny také ve studii DAPA-CKD, kde byl nefroprotektivní účinek dapagliflozinu prokázán nejen u diabetiků, ale dokonce i u pacientů s onemocněním ledvin bez diabetu.¹⁷

Závěr a další perspektivy

Dapagliflozin má na základě studie DAPA-CKD již v souhrnu údajů o přípravku (SPC) uvedeno jako indikaci k zahájení léčby chronické onemocnění ledvin, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Silné důkazy pro nefroprotektivitu u diabetiků 2. typu má ze studie CREDENCE také kanagliflozin. U empagliflozinu specifická studie zaměřená na renální cílové ukazatele aktuálně probíhá. Podávání gliflozinů s prokázaným nefroprotektivním účinkem je dle aktuálních algoritmů u diabetiků s diabetickým

onemocněním ledvin jednoznačně indikováno. Z praktického hlediska však tato léčba stále není z této indikace hrazena, a k úhradě je tak stále nutné splnit kritéria indikace diabetologické nebo předepsat lék na úhradu pacienta.

Agonisté receptoru pro GLP-1 dosud nemají k dispozici výsledky specifických studií zaměřených na renální cílové ukazatele. Aktuálně však probíhá studie FLOW, která by měla prokázat nefroprotektivitu semaglutidu, který je v současné době nejúčinnějším agonistou receptoru pro GLP-1 u diabetiků 2. typu s diabetickým onemocněním ledvin. Na jednoznačné důkazy o klinicky významné nefroprotektivě agonistů receptoru pro GLP-1 si zatím musíme počkat. Předběžné výsledky však vypadají také nadějně, byť se efekt zdá méně výrazný než u gliflozinů.

Z pohledu ovlivnění renální prognózy diabetiků je podávání gliflozinů s prokázaným nefroprotektivním účinkem (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) jednoznačně indikováno zejména v sekundární a velmi pravděpodobně i v primární prevenci. Jediný dapagliflozin má v tuto chvíli potvrzenou nefroprotektivitu i u chronického onemocnění ledvin bez diabetu. Nabízí se samozřejmě také podávání kombinace gliflozinů/agonistů receptoru pro GLP-1, protože jejich působení je zjevně založeno na rozdílném mechanismu účinku. Zatím ovšem nejsou k dispozici výsledky studií zaměřených na otázku, nakolik by byl u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin nefroprotektivní efekt agonistů receptoru pro GLP-1 a gliflozinů aditivní.

LITERATURA

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:298–304.
4. Haluzik M, Mraz M, Svčina S. Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: focus on cardiovascular and pancreatic side effects. *Drug Saf* 2014;37:1003–1010.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
6. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:859–869.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
8. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–848.
9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851.
10. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529.
11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131–138.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
13. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;137:119–129.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
15. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606–617.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
17. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.

COVID-19 u dětí léčených imunosupresivní léčbou pro chronické onemocnění ledvin

Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases.

Arch Dis Child 2021;106:798–801.

Cílem této průřezové dotazníkové studie bylo zdokumentovat závažnost probíhající akutní infekce COVID-19 u dětí užívajících imunosupresivní terapii v souvislosti s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Členové Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění ledvin (ERKNet), Mezinárodní společnosti pro dětskou nefrologii (IPNA), Evropské společnosti pro dětskou nefrologii (ESPN) a Asijské společnosti pro dětskou nefrologii (AsPNA) byli cestou webového dotazníku vyzváni k tomu, aby do studie zahrnuli jedince, kteří splňovali vstupní

kritéria: pacienti mladší 20 let s CKD v péči dětského nefrologa užívající imunosupresivní terapii, kteří onemocněli akutně infekcí COVID-19. Diagnóza byla stanovena metodou polymerázové řetězové reakce (PCR), sérologicky, případně na základě vysoce suspektního klinického nálezu. Nábor pacientů trval 16 měsíců, od 15. března do 5. července 2020. Zaznamenávaly se demografické parametry, příčina CKD, komorbidita, užívaná imunosupresivní terapie, přítomnost a charakter symptomů, metoda diagnostiky infekce COVID-19, závažnost průběhu a stav dítěte po proděláním onemocnění. Byla získána data celkem 113 dětí ve věku 7–16 let (medián 13 let) ze 30 zemí s rovnoměrným zastoupením chlapců a dívek (49 %/51 %), jež byla poté statisticky zpracována. **Tabulka 1** shrnuje diagnózy účastníků studie. Medián doby podávání imunosupresivní léčby před nákazou COVID-19 byl 9,5 měsíce. Nebyl patrný rozdíl v průběhu onemocnění v závislosti na pohlaví nemocných. Většina pacientů měla známky respiračního infektu – horečku, kašel, rýmu a dušnost. U 15 % dětí se objevil průjem, pětina pacientů byla asymptomatická. **Tabulka 2** ukazuje četnost jednotlivých symptomů nemoci COVID-19. Dvacet nemocných (17 %) potřebovalo oxygenoterapii či neinvazivní plicní

TAB. 1 Počet pacientů s jednotlivými nefrologickými diagnózami

Diagnóza	Počet
Transplantace ledviny	53
Hemodialýza	9
Peritoneální dialýza	3
Nefrotický syndrom	30
Systémový lupus erythematoses	11
Další glomerulonefritidy/vaskulitidy	7
ANCA asociované vaskulitidy	2
IgA nefropatie	2
IgA vaskulitida	2
Atypický hemolyticko-uremický syndrom	2
C3 glomerulonefritida	1
Tubulointersticiální nefritida	1
Nespecifický střevní zánět s CKD	1
Tuberózní skleróza	1

ANCA – autoprotilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů; CKD – chronické onemocnění ledvin.

TAB. 2 Příznaky při manifestaci onemocnění COVID-19

Příznak	Počet dětí (procento)
Horečka	73 (65 %)
Kašel	59 (52 %)
Rýma	35 (31 %)
Průjem	17 (15 %)
Dušnost	20 (18 %)
Bez příznaků	21 (19 %)

ventilaci, u pěti dětí (4 %) bylo nutno přistoupit k umělé plicní ventilaci. Čtyři děti (3 %) zemřely, z nich všechny byly léčeny umělou plicní ventilací.

Tato práce ukázala, že většina dětí s CKD měla mírný průběh onemocnění COVID-19, což odpovídá i výsledkům dalších studií. Na závažnost průběhu onemocnění neměl vliv druh dialýzy, příčina CKD ani rozdíl v počtu

užívaných imunosupresiv. V diskusi autoři doporučují pro děti na imunosupresivní terapii dodržování preventivních opatření, která jsou shodná s opatřeními pro zdravé děti v závislosti na lokálním vývoji epidemie. Přísnější režim se jeví vhodnější pro děti v časném potransplantačním období, jelikož pro tuto skupinu pacientů nemáme zatím k dispozici dostatek relevantních dat.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Chronické onemocnění ledvin i transplantace ledviny představují u dospělých jedinců významné rizikové faktory závažného průběhu COVID-19 i mortality v souvislosti s touto infekcí. Data z registru European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) ukázala, že 21,2 % dialyzovaných pacientů s infekcí COVID-19 zemřelo v průběhu 28 dní od stanovení diagnózy infekce. Obdobně vysoká mortalita ve stejném časovém období (21,2 %) byla zjištěna i u pacientů po transplantaci ledviny. Ve významně vyšším riziku úmrtí se nacházeli jedinci vyššího věku. Navíc mužské pohlaví představovalo rizikový faktor ve skupině dialyzovaných, což je ve shodě s předchozími zjištěními, že dialyzovaní muži vyššího věku mají obecně vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací v porovnání se ženami.¹ Výše zmíněná komentovaná průřezová studie na vzorku dětských pacientů z celého světa prokázala, že průběh onemocnění COVID-19 u dětských pacientů s CKD, kteří užívají imunosupresivní medikaci, je ve většině případů mírný. Již první zprávy o průběhu COVID-19 ukazovaly, že onemocnění u nich probíhá mírněji ve srovnání s dospělou populací. Tyto závěry jsou ve shodě s výsledky dalších studií zaměřených na průběh COVID-19 u dětí s CKD. Antonio Mastrangelo se spolupracovníky provedli národní observační studii, do které zahrnuli 1 572 dětí z celé Itálie. Jednalo se o děti s hypertenzí, chronickými nefropatiemi, které byly léčeny imunosupresivy, a dále o pacienty s pokročilým CKD (stadium III–V), kteří onemocněli infekcí COVID-19. Žádný z pacientů nesplňoval kritéria závažného průběhu COVID-19.² K obdobným závěrům dospěli i autoři indické studie zabývající se průběhem infekce COVID-19 u dětí s CKD. Ti ale poukázali na významně vyšší riziko akutního poškození ledvin a potřeby umělé plicní ventilace u dětí s relapsem nefrotického syndromu. Tato studie dále upozornila na poměrně vysoký výskyt akutního poškození ledvin (40 %) v pediatrické populaci s CKD a infekcí COVID-19.³ Řada prací prokazuje, že akutní onemocnění COVID-19 probíhá u dětí obecně mírněji v porovnání s dospělou populací.⁴ Riziko hospitalizace a vzniku závažných komplikací je v dětském věku významně nižší. V počátcích epidemie se spekulovalo o tom, že děti se méně často nakazí infekcí COVID-19, posléze se ukázalo, že velká část z nich je asymptomatická, tudíž incidence může být v pediatrické populaci značně podhodnocena. Svoji roli hrála i strategie testování, kdy se zpočátku testy prováděly přednostně symptomatickým pacientům. Rozdíl průběhu

onemocnění je dán také odlišnou reakcí imunitního systému dětského a dospělého věku, u dětí významně vzácněji dochází k dysregulaci imunitního systému v podobě cytokinové bouře v rámci odpovědi na akutní virovou infekci COVID-19. Navíc imunosenescence, přirozený pokles funkce vrozené i získané imunity, která se projevuje obzvláště v pokročilém věku, může vést ke snížené schopnosti organismu vyrovnat se s probíhající infekcí. Dále se předpokládá, že děti nakažené COVID-19 jsou častěji ve stejné době infikovány dalšími viry včetně jiných typů lidských koronavirů, jež mohou interferovat s replikací viru SARS-CoV-2, jenž je vyvolavatelem COVID-19. V neposlední řadě je těžší průběh infekce COVID-19 v dospělé populaci dán významně vyšším výskytem komorbidit, jako jsou chronická plicní a srdeční onemocnění, hypertenze, CKD a další.^{5,6} Pro dětský věk je naopak typická vážná komplikace infekce COVID-19, rozvoj syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi (PIMS-TS). Jedná se o závažné onemocnění, jež se projevuje dysregulací imunitního systému a vznikem multisystémové zánětlivé reakce a objevuje se obvykle s odstupem čtyř týdnů po proběhlé akutní infekci COVID-19. Pacienti s PIMS-TS mají horečku a současně postižení alespoň dvou dalších orgánových systémů. Mezi závažné projevy patří kardiální a multiorgánové selhání. Tito pacienti vyžadují specifickou terapii a plnou intenzivní péči.⁷

Hlavní limitací práce je fakt, že studie nebyla zcela reprezentativní, jelikož řada pacientů bez příznaků či jedinců s mírnými symptomy nebyla do studie zařazena. Obzvláště počet asymptomatických jedinců byl nepochybně značně podhodnocen. Incidence COVID-19 u dětí mohla být také ovlivněna restriktivními opatřeními (izolace, domácí školní výuka), která byla v různých zemích nejednotně uplatňována.

Výše zmíněná studie prokázala, že u dětí je průběh COVID-19 zpravidla mírný, nicméně v souladu s dalšími pracemi poukázala i na možný vzácně se vyskytující závažný průběh akutní infekce. V souladu s těmito výsledky se obecně nedoporučuje přerušovat či významně redukovat chronickou udržovací imunosupresivní léčbu u dětí s CKD a infekcí COVID-19. Doposud nebyla objevena účinná kauzální léčba nemoci COVID-19. Nicméně v prevenci onemocnění COVID-19 i rozvoje těžkého průběhu nemoci je nyní možné v České republice očkovat vakcínou Pfizer-BioNTech děti starší pěti let. U dětí s CKD a prokázanou infekcí COVID-19 ve věku nad 12 let s hmotností alespoň 40 kg je v současnos-

ti také indikováno podání směsi monoklonálních protilátek (casirivimab a imdevimab). Tento přípravek je možné podat i v rámci postexpoziciční profylaxe rizikových osob. Směs monoklonálních protilátek prokázala dle informací výrobce

u velké skupiny pacientů významnou redukci rizika úmrtí či potřeby hospitalizace rizikových pacientů (o 70 %), při profylaktickém podání také signifikantní snížení (o 80 %) rizika vzniku symptomatického COVID-19.

LITERATURA

1. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98:1540–1548.
2. Mastrangelo A, Morello W, Vidal E, et al. Impact of COVID-19 Pandemic in Children with CKD or Immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:449–451.
3. Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, et al. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021 Sep 14:1–9. doi: 10.1007/s00467-021-05218-1. Epub ahead of print.
4. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr* 2020;109:1082–1083.
5. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2020 Dec 1: archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338. Epub ahead of print.
6. Cunha LL, Perazzio SF, Azzi J, et al. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Front Immunol* 2020;11:1748.
7. Case SM, Son MB. COVID-19 in Pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am* 2021;47:797–811.

První výsledky randomizované studie s metforminem u polycystické choroby ledvin autozomálně dominantního typu

Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD).

Kidney Int 2021;100:684–696.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je charakterizována tím, že se v obou ledvinách tvoří cysty, které se během života pacientů zvětšují a utlačují zbylý parenchym ledvin. Více než 50 % pacientů dospěje do renálního selhání v šesté dekádě života. Metformin je levný lék, který se používá roky k léčbě diabetes mellitus. Jednalo se o studii fáze II ve Spojených státech amerických.

Randomizované dvouleté studie (v letech 2018–2020) se zúčastnilo 97 pacientů z USA (Boston, Baltimore) ve věku 18–60 let s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m². Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání metforminu nebo placebo – metforminem bylo léčeno 49 pacientů a 39 pacientů dostávalo placebo. Převažovaly ženy. Dávka metforminu byla postupně titrována od 500 mg denně do 1 000 mg dvakrát denně dle tolerance. Pokud během studie došlo k poklesu eGFR, byla dávka metforminu snížena, pro eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² na maximální dávku 500 mg metforminu dvakrát denně. Pacienti nesměli být léčeni tolvaptanem, další zakázanou medikací byly léky interagující s metforminem jako nifedipin, furosemid, digoxin, trimetoprim, vankomycin, ranitidin. Krevní tlak byl u obou skupin dobře kompenzován. Vstupní objem polycystických ledvin byl v obou skupinách obdobný (s metforminem 625,5 ml/min, u placebo 750,9 ml/min). Průměrná eGFR dle Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) byla 86,1 ml/min/1,73 m² v metforminové větvi a 85,9 ml/min/1,73 m² ve větvi s placebem.

Prvních 24 týdnů byli pacienti kontrolováni jednou měsíčně, poté jednou za tři měsíce. Magnetická rezonance (MR) ledvin a jater byla provedena na začátku studie, za 6, 12, 18 a 24 měsíců po zahájení terapie. Primárním cílem bylo zjištění bezpečnosti metforminu (výskyt hypoglykemie a laktátové acidózy) a jeho tolerance především ze strany gastrointestinálního traktu.

Někteří pacienti metformin netolerují pro průjem. Dále byly monitorovány hodnoty vitamínu B₁₂, který je při podávání metforminu hůře resorbován. Sekundárním cílem bylo zjištění progresu ADPKD, které bylo hodnoceno poklesem eGFR a změnami objemu polycystických ledvin a jater dle MR. Pacienti dále vyplňovali dotazník kvality života a bolesti.

Metformin byl dobře tolerován. Výskyt bolesti břicha, nauzey a průjmu byl nevýznamně vyšší během titrace dávky metforminu. Po dosažení maximálně tolerovatelné dávky nebyly žádné rozdíly mezi pacienty užívajícími metformin a placebo. Jednadvacet pacientů bylo léčeno redukovanou dávkou metforminu pro intoleranci – 10 % pacientů bylo podáváno 500 mg, 5 % pacientů dostávalo 1 000 mg a 33 % pacientů užívalo dávku 1 500 mg metforminu. Jeden pacient ve větvi s metforminem spáchal sebevraždu. Jinak žádné významné nežádoucí události nebyly zjištěny ani v jedné větvi. Klinicky významná hypoglykemie ani laktátová acidóza nebyly zachyceny laboratorně u žádného pacienta. Roční pokles eGFR představoval ve větvi s metforminem $-1,71$ ml/min/1,73 m² a $-3,07$ ml/min/1,73 m² v placebové větvi. Tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,2$). Průměrné roční procentuální změny v objemu polycystických ledvin byly $+3,87$ % při léčbě metforminem a $+2,16$ % při podávání placebo ($p = 0,38$). Frekvence bolestí zad a břicha se v obou skupinách nelišila. V metforminové větvi došlo k významnému poklesu hmotnosti oproti placebu. Pokles hodnoty vitamínu B₁₂ byl vyšší u metforminové skupiny, k nutné suplementaci došlo ale u dvou pacientů jak ve skupině metforminu, tak ve skupině placebo.

Závěrem studie bylo, že metformin je u pacientů trpících ADPKD bez diabetes mellitus bezpečným, dobře tolerovaným lékem. Ke zpomalení poklesu eGFR došlo, ale nebyl statisticky významný. K potvrzení účinnosti metforminu u ADPKD jsou nutné rozsáhlejší a delší studie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Metformin je biguanid, který je používán jako lék první volby u diabetes mellitus 2. typu (DM). U ADPKD byla popsána zvýšená aerobní glykolyza, porucha oxidace mastných kyselin a snížená aktivita 5'AMP proteinkinázy (AMPK).¹ Všechny tyto parametry metformin pozitivně ovlivňuje. Metformin aktivuje AMPK, která po aktivaci inhibuje kanál CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) fosforylací, což vede ke snížení sekrece tekutiny do cyst. Dále AMPK fosforyluje i tuberin, a tak vede k nepřímé inhibici cesty mTOR. V preklinických studiích metformin inhiboval růst cyst a sekreci tekutiny do cyst in vitro i in vivo u myši s rychle progredující polycystózou.²

V této malé studii z USA došlo pouze k nevýznamnému ovlivnění eGFR, objem polycystických ledvin ovlivněn nebyl. Metformin byl shledán u ADPKD bez DM jako bezpečný a dobře tolerovaný lék. Stran metabolické laktátové acidózy byl metformin u pacientů s eGFR > 30 ml/min/1,73 m² stanoven endokrinologickými společnostmi jako bezpečný lék. Jistě jsou nutné další rozsáhlejší studie s metforminem. Studie METROPOLIS bude randomizovat 150 nediabetických pacientů s ADP-

KD s eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² k podávání metforminu nebo tolvaptanu. Studie potrvá 25 měsíců. Vzhledem k pomalému poklesu eGFR u ADPKD by jistě byla ke zvážení delší studie minimálně se 700 pacienty.

Od schválení tolvaptanu v roce 2018 v Evropě je řada pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD léčena tímto přípravkem. Do této studie nesměli být zařazeni pacienti užívající tolvaptan ani pacienti, kteří byli dříve tolvaptanem léčeni. Jistě stojí již dnes za zvážení studie, kde pacienti budou současně užívat tolvaptan. Část pacientů však tolvaptan pro polyurii a nykturii netoleruje a těmto pacientům zatím můžeme nabídnout pouze studijní medikace. Wash-out perioda tři měsíců po léčbě tolvaptanem je ve většině studií dostačující.

Metformin jako levný lék dlouhodobě používaný u diabetes mellitus by byl jistě v terapii pacientů s ADPKD, kde kromě symptomatických opatření, léčby hypertenze a podávání tolvaptanu nejsou jiné možnosti ovlivnění progresu této nejčastější dědičné choroby ledvin, velmi přínosný. Tato studie potvrdila jeho bezpečnost, pokud jde o prokázání jeho účinnosti, musíme počkat na výsledky delších, rozsáhlejších studií.

LITERATURA

1. Menezes LF, Lin CC, Zhou F, et al. Fatty acid oxidation is impaired in an orthologous mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *EBioMedicine* 2016;5:183–192.
2. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2462–2467.

Zátěž kardiovaskulárními a renálními chorobami u diabetu 1. typu versus 2. typu: celostátní observační studie ze dvou zemí

Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, et al. Cardiovascular and Renal Disease Burden in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes: A Two-Country Nationwide Observational Study.

Diabetes Care 2021;44:1211–1218.

Jedná se o rozsáhlou studii, která proběhla paralelně ve Švédsku a Norsku a ukázala, že existuje vyšší riziko kardiovaskulárních (KVO) a renálních onemocnění u dospělých pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1) v porovnání s pacienty s diabetes mellitus 2. typu (DM2).

Do studie bylo zařazeno velké množství pacientů, a to celkem 59 331 pacientů s DM1 a 484 241 pacientů s DM2, všichni ve věku 18–84 let vedení v celonárodním registru daných dvou zemí. Pacienti byli sledováni průměrně po dobu 2,6 roku a stratifikováni podle věku do skupin po pěti letech. Sledován byl výskyt infarktu myokardu (IM), srdečního selhání (HF), cévních mozkových příhod (CMP) a chronického onemocnění ledvin (CKD), dále celková mortalita a mortalita z kardiovaskulárních příčin.

Výsledky studie ukázaly, že celkově byli pacienti s DM1 mladší, měli nižší prevalenci KVO, podobnou prevalenci CKD a častější výskyt mikrovaskulárních komplikací, zejména diabetické retinopatie (**obr. 1**). Po stratifikaci dle

věkových skupin byla ovšem prevalence KVO podobná u pacientů s DM1 i DM2 a prevalence CKD vyšší u pacientů s DM1. Porovnání výskytu sledovaných příhod po úpravě na věk ukázalo u DM1 1,3–1,4krát vyšší riziko HF ve věku 65–79 let, 1,3–1,8krát vyšší riziko IM ve věku 55–79 let a 1,4–1,7krát vyšší riziko CMP ve věku 40–54 let. Riziko CKD bylo u DM1 ve všech věkových skupinách 1,4–3krát vyšší než u DM2. Mortalita byla u pacientů s DM1 starších 50 let 1,2–1,5krát vyšší než u pacientů s DM2 stejného věku a podobný trend vykazovala i mortalita z kardiovaskulárních příčin.

Autoři práci uzavírají, že dle výsledků této studie mají dospělí pacienti s DM1 v porovnání s pacienty s DM2 ve všech věkových skupinách vyšší riziko HF a CKD, ve středním věku vyšší riziko IM a vyšší mortalitu a v mladším věku vyšší riziko CMP. Autoři poukazují na potřebu lepších preventivních strategií, především u pacientů s DM1.

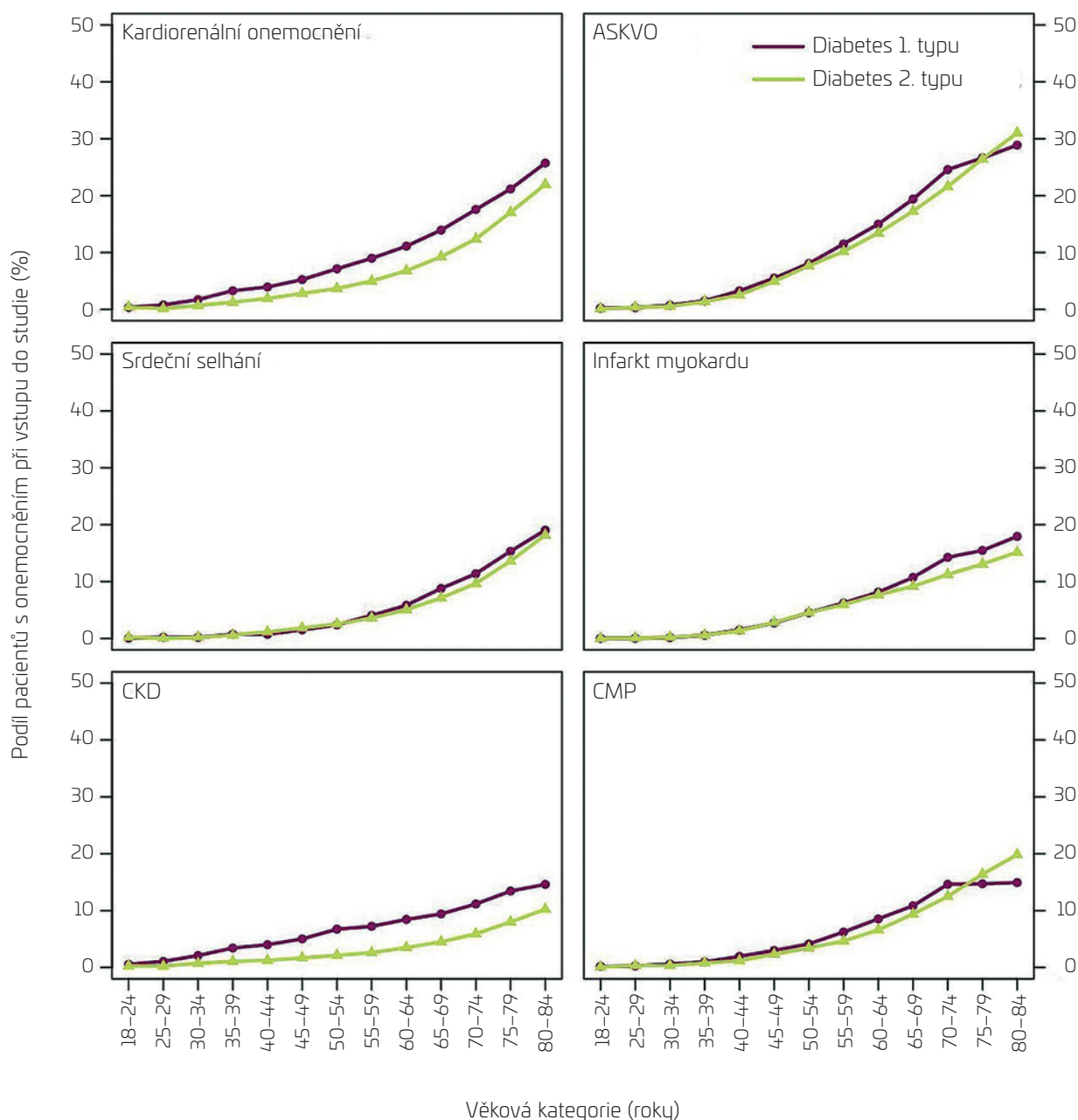
KOMENTÁŘ

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

Je dobře známo, že přítomnost diabetes mellitus nezávisle na jeho typu zvyšuje riziko kardiovaskulárních a renálních onemocnění (cardiovascular and renal diseases, CVRD) ve srovnání s populací bez diabetu. Přesto přímé srovnání mezi DM1 a DM2 nejsou četná.

V roce 2019 bylo celosvětově postiženo diabetem odhadem 463 milionů lidí a dle prognóz se celková prevalence do roku 2045 zvýší o 50 %, přičemž naprostá většina pacientů bude mít DM2. Nejvyšší frekvence výskytu DM1 je ve skandinávských zemích, často u mladých jedinců, tudíž tito pacienti žijí se svojí nemocí po mnoho let.¹ Celosvětově zůstávají hlavní příčinou

úmrtí KVO a bylo prokázáno, že jak DM1, tak DM2 jsou spojeny s výrazně zvýšeným rizikem KVO;² navíc DM2 je spojen s metabolickým syndromem, který dále potencuje rozvoj aterosklerotických KVO, včetně aterosklerotického postižení ledvin.³ Specifickou problematikou je kardiorenální syndrom, především pod obrazem chronického srdečního selhání s CKD.⁴ Naproti tomu tyto rizikové faktory nejsou u pacientů s DM1 tak běžné a zvýšené riziko CVRD u těchto pacientů je tradičně vysvětlováno tíží a dobou trvání hyperglykemie či přítomností nefropatie signalizující pokročilejší stupeň choroby.⁵ Navíc mimo to, že nefropatie je důležitou mikrovaskulární komplikací diabetu,



OBR. 1 Věkově stratifikovaná výchozí prevalence CKD, HF, kardioresnálního onemocnění (HF nebo CKD), cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a aterosklerotického KVO (IM nebo CMP). Signifikantní rozdíl byl především v prevalenci CKD, která je ve všech věkových kategoriích vyšší u DM1. Upraveno podle: Robin Kristófi et al. *Diabetes Care* 2021;44:1211–1218.

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda.

je CKD samo o sobě důležitým rizikovým faktorem morbidity a mortality KVO. I přes všechny výše uvedené skutečnosti však neexistuje dostatek studií přímo srovnávajících frekvenci CVRD mezi těmito dvěma hlavními formami diabetu, a tudíž není přesně známo, jak významně se riziko mezi nimi liší.⁶

Cílem referované studie, která byla provedena v roce 2013 jako observační, longitudinální, celopopulační a zahrnula všechny pacienty ve věku 18–84 let s DM1 a DM2 ve Švédsku a Norsku, bylo přímo srovnat prevalenci a incidenci CVRD u pacientů s DM1 a DM2 ve velkých celopopulačních registrech ve Švédsku a Norsku. Hlavní závěry autorů byly následující:

i/ věkově adjustovaný výskyt KVO byl obecně vyšší u DM1 než DM2, s mírně vyšším rizikem cévní mozkové příhody v mladším věku a s vyšším rizikem infarktu myokardu a selhání srdce ve vyšším věku; ii/ CKD byla častější u DM1 než u DM2 u všech věkových skupin; iii/ riziko budoucího rozvoje CVRD bylo modifikováno (ne-)přítomností již existujícího CVRD s téměř stejnou mírou rizika u DM1 a DM2, pokud vstupně není CVRD přítomno, versus s vyšší mírou rizika pro pacienty s DM1, pokud již v minulosti bylo CVRD přítomno.

Vysoké riziko KVO u jedinců s DM1 by mohlo vysvětlit několik faktorů. V minulosti provedené studie prokázaly důležitost

albuminurie, resp. CKD pro zvýšení rizika úmrtnosti a KVO u DM1.⁷ Je však třeba poznamenat, že tyto studie též ukázaly, že vyšší úmrtnost na DM1 je z velké části způsobena následky nefropatie. Z tohoto pohledu je též zajímavé, že pacienti s DM2, u nichž dojde k nástupu choroby v mladším věku, mají relativně vyšší riziko vzniku závažné nefropatie.⁸

Další nepominutelný parametr obecně představuje zavedená léčba KVO, resp. CKD. Ve studii byly pacientům s DM1 mnohem méně předepisovány léky obvykle užívané k prevenci KVO, jako jsou statiny, antihypertenziva a protidiabetické léky. Ve studii však (vzhledem k roku provedení) nebyly používány glifloziny (inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 [SGLT2]), u kterých byly v mezidobí v populaci DM2 se středním i vysokým rizikem⁹ prokázány příznivé účinky jak v prevenci progresu srdečního selhání, tak progresu CKD.

Mezi silné stránky této studie patří fakt, že jde o velké populační kohorty ze dvou zemí s vysokou úrovní zdravotní péče a pokrývající v podstatě všechny pacienty s DM1 a DM2. Proto tato studie představuje souhrn reálných dat z reprezentativní populace zahrnující pacienty širokého věkového rozmezí. Navíc se jedná o první studii provedenou na evropské populaci, která přímo porovnává KVO a renální komplikace u DM1 a DM2 v celoplošném/celostátním měřítku.

Na druhou stranu, referovaná studie má také řadu významných limitů. Zaprvé, vzhledem ke struktuře registrů a omezenému času zpětného sledování („follow-back time“) nebylo možné přesně určit dobu trvání diabetu u všech pacientů s DM2. Delší trvání DM2 bylo spojeno s vyšším rizikem KVO a/nebo úmrtí.¹⁰ V roce 2013 (tj. v době uspořádání studie) byl ve Švédsku medián trvání DM2 osm let. Naproti tomu ve sledované kohortě byla celková doba trvání DM1 delší, s mediánem 14 let (rozmezí o až > 27 let). Je zřejmé, že tento fakt přispěl k vyššímu riziku CVRD u pacientů s DM1. Dalším problémem je i fakt, že předkládaná studie nezahrnovala kontrolní populaci. Zadrhé, nebyla k dispozici žádná data týkající se několika důležitých rizikových faktorů spojených se zvýšenou mírou KVO u diabetu, především hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), krevních lipidů, krevního tlaku a přítomnosti/závažnosti obezity.⁷ Kromě toho nebyly k dispozici žádné informace týkající se socioekonomických rizikových faktorů a faktorů životního stylu. Zatřetí, autoři vycházeli z nemocniční dokumentace a neměli přístup k datům z primární péče. To mohlo vést k podhodnocení událostí u pacientů s DM2, neboť většina z nich je sledována v rámci primární péče.

Závěrem lze říci, že zátěž CVRD u pacientů s DM1 je při věkové stratifikaci přinejmenším stejně velká jako u pacientů s DM2. U několika kardiovaskulárních a renálních příhod, jako jsou selhání srdce, infarkt myokardu a zcela nepochybně přítomnost CKD, představuje přítomnost DM1 nejvyšší riziko. Proto minimálně u pacientů s DM1 je zcela zřejmé, že mimo běžné kontroly glykemie je nutné znovu zvážit a přehodnotit další preventivní přístupy.

Závěrem lze říci, že zátěž CVRD u pacientů s DM1 je při věkové stratifikaci přinejmenším stejně velká jako u pacientů s DM2. U několika kardiovaskulárních a renálních příhod, jako jsou selhání srdce, infarkt myokardu a zcela nepochybně přítomnost CKD, představuje přítomnost DM1 nejvyšší riziko. Proto minimálně u pacientů s DM1 je zcela zřejmé, že mimo běžné kontroly glykemie je nutné znovu zvážit a přehodnotit další preventivní přístupy.

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019. Navštíveno: 22. 11. 2020. Dostupné z: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetesatlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html>
2. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972–1982.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459–2502.
4. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1607–1618.
5. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2843–2863
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31:714–719.
7. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–1658.
8. Svensson MK, Tyrberg M, Nyström L, et al. The risk for diabetic nephropathy is low in young adults in a 17-year follow-up from the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Older age and higher BMI at diabetes onset can be important risk factors. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:138–146.
9. Birkeland KI, Bodegard J, Banerjee A, et al. Lower cardiorenal risk with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: a large multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:75–85.
10. Huo L, Magliano DJ, Rancière F, et al. Impact of age at diagnosis and duration of type 2 diabetes on mortality in Australia 1997–2011. *Diabetologia* 2018;61:1055–1063.

Kardiovaskulární a renální účinky efpeglenatidu, agonisty receptoru pro GLP-1, jsou aditivní k účinkům inhibitorů SGLT2

Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes.

N Engl J Med 2021;385:896–907.

Pacienti s diabetem 2. typu mají ve srovnání s pacienty bez diabetu třikrát větší incidenci kardiovaskulárních onemocnění a mají také vysoké riziko vývoje a progresy diabetického onemocnění ledvin. Kardiovaskulární a renální riziko roste u pacientů s diabetem 2. typu s trváním diabetu, vyšší glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), poměrem albumin/kreatinin v moči, poklesem glomerulární filtrace, anamnézou kardiovaskulárního onemocnění a přítomností dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů.¹

Příznivé kardiovaskulární a částečně i renální účinky agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) (GLP-1 RA) byly již ukázány v předchozích studiích,^{2,3} vzhledem k malému zastoupení pacientů léčených inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) nebylo ale dosud jasné, zda jsou kardiovaskulární a renální účinky GLP-1 RA aditivní k prokázaným účinkům inhibitorů SGLT2.

Efpeglenatid je agonista receptoru pro GLP-1, který byl vytvořen navázáním modifikované molekuly exendinu-4 na Fc fragment IgG.⁴

Do studie AMPLITUDE-O bylo zařazeno 4 076 pacientů s diabetem 2. typu starších 18 let s koncentrací HbA_{1c} vyšší než 7 % (dle Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], která odpovídá přibližně 53 mmol/mol dle u nás používaných jednotek International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [IFCC]), a s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (definovanou jako ischemická choroba srdeční, cévní mozková choroba nebo ischemická choroba dolních končetin) nebo s věkem vyšším než 50 let pro muže a 55 let pro ženy a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 25–59,9 ml/min/1,73 m² a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem.⁵

Hlavními vylučovacími kritérii byly gastroparéza, nekontrolovatelný gastroezofageální reflux, protrahovaná nauzea a zvracení, těžká retinopatie, pankreatitida a léčba

agonistou receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorem dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) v předchozích třech měsících.

Pacienti byli v poměru 1 : 1 : 1 randomizováni do tří větví: 1. efpeglenatid 2 mg jednou týdně subkutánně (s.c.) po dobu čtyř týdnů a pak 4 mg jednou týdně do konce studie, 2. efpeglenatid 2 mg čtyři týdny, poté 4 mg další čtyři týdny a pak 6 mg týdně do konce studie, 3. placebo. Pacienti byli stratifikováni podle současné nebo potenciální léčby inhibitorem SGLT2 (léčba inhibitorem SGLT2 v době zařazení do studie, pravděpodobné – nebo nepravděpodobné – zahájení léčby inhibitorem SGLT2 v průběhu studie). Pokud klesla v průběhu léčby hodnota HbA_{1c} pod 7,5 % (58,5 mmol/mol dle IFCC), bylo možno snížit dávku kteréhokoliv ze současně používaných antidiabetik (inzulinu, derivátů sulfonylurey či meglitinidu), aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie. V dalších 12 týdnech se neměly dávky antidiabetik měnit a poté mohla být naopak jakákoli antidiabetika s výjimkou agonistů receptoru pro GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 přidána.

Primárním cílovým parametrem bylo první objevení se závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE – ukazatele složené z nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulární či blíže neurčené příčiny). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly rozšířený složený kardiovaskulární cílový ukazatel (výše popsané MACE, a navíc koronární revaskularizace nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) a složený renální cílový ukazatel (nově vzniklá mikroalbuminurie [definovaná jako poměr albumin/kreatinin vyšší než 300 mg/g, a navíc vzestup poměru albumin/kreatinin o alespoň 30 % proti vstupním hodnotám]; trvalý pokles eGFR o více než 40 % po dobu delší než 30 dní; náhrada funkce ledvin po dobu trvající déle než 90 dní a trvalý pokles eGFR na méně než 15 ml/min/1,73 m²). Medián doby sledování pacientů ve studii byl 1,81 roku.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl $64,5 \pm 8,2$ roku, 47,9 % pacientů bylo mladších 65 let a 33 % pacientů byly ženy. Anamnézu kardiovaskulárního onemocnění mělo 89,6 % pacientů, 31,6 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 21,8 % pacientů mělo současně anamnézu kardiovaskulárního onemocnění a glomerulární filtraci nižší než 60 ml/min/1,73 m² a 15,2 % pacientů bylo vstupně léčeno inhibitory SGLT2.

Mezi skupinami nebyly vstupně rozdíly v další antidiabetické ani kardioprotektivní léčbě. Při poslední návštěvě v rámci studie ale užívalo více pacientů v placebové větvi inhibitor DPP-4 (1,9 % vs. 0,9 %, $p = 0,005$) a inhibitor SGLT2 (21,2 % vs. 17,6 %, $p = 0,004$).

V průběhu studie byl zaznamenán primární složený kardiovaskulární cílový ukazatel u 7 % pacientů léčených efpeglenatidem a 9,2 % pacientů léčených placebem (relativní riziko pacientů užívajících efpeglenatid bylo 0,73, $p < 0,001$). Léčba 46 pacientů efpeglenatidem tak během 1,8 roku zabránila vývoji jedné závažné kardiovaskulární příhody. Efekt byl úměrný dávce efpeglenatidu (relativní riziko bylo ve srovnání s placebem 0,82 pro pacienty léčené 4 mg efpeglenatidu a 0,65 pro pacienty léčené 6 mg

efpeglenatidu). Pacienti léčení efpeglenatidem měli také snížené riziko rozšířeného kardiovaskulárního cílového ukazatele (relativní riziko 0,79, $p = 0,02$) a renálního složeného cílového ukazatele (relativní riziko 0,68, $p < 0,001$). Vliv efpeglenatidu byl konzistentní ve všech predefinovaných podskupinách pacientů bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání diabetu, HbA_{1c}, index tělesné hmotnosti (BMI), eGFR, anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, léčbu inhibitory SGLT2 či léčbu metforminem.

Efpeglenatid snížil hodnotu HbA_{1c} o 1,24 % (DCCT), BMI o 0,9, tělesnou hmotnost o 2,6 kg a systolický a diastolický krevní tlak o 1,5/0,6 mm Hg. Tepová frekvence se zvýšila o 3,9, hodnota cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu) klesla o 0,07 mmol/l, poměr albumin/kreatinin byl nižší o 21 % a průměrná eGFR vyšší o 0,9 ml/min/1,73 m².

U pacientů léčených efpeglenatidem se častěji než u pacientů v placebové větvi vyskytovaly závažné nežádoucí účinky ($p = 0,009$), které zahrnovaly zácpu, průjem, nauzeu, zvracení a nadýmání. Jiné prespecifikované nežádoucí účinky se vyskytovaly v aktivní a placebové větvi stejně často.

KOMENTÁŘ

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

Efpeglenatid podávaný v dávce 4 mg nebo 6 mg jednou týdně tedy v této studii snížil u pacientů s diabetem 2. typu a anamnézou kardiovaskulárního onemocnění nebo chronického onemocnění ledvin ve srovnání s placebem o 27 % riziko MACE a o 32 % výskyt složeného renálního cílového ukazatele. Pozitivní účinek efpeglenatidu nebyl závislý na současné léčbě inhibitory SGLT2 nebo metforminem a na vstupní odhadované glomerulární filtraci.

V předchozích studiích s agonisty receptoru GLP-1 byl renoprotektivní účinek těchto léků spojen především s jejich efektem antialbuminurickým. Jediný agonista receptoru GLP-1, který má prokázaný vliv na vývoj odhadované glomerulární filtrace, je dulaglutid (studie AWARD⁶ a studie REWIND³).

Na základě dat publikovaných v komentovaném článku není možná detailní analýza renálního cílového ukazatele, ale recentně publikovaná sekundární analýza kardiovaskulárních a renálních cílových ukazatelů ve studii AMPLITUDE-O u pacientů léčených efpeglenatidem samotným a v kombinaci s inhibitorem SGLT2⁷ ukazuje, že samotný efpeglenatid měl významný vliv na albuminurii, ale vývoj glomerulární filtrace významně neovlivnil. Důvody pro rozdílný efekt efpeglenatidu a dulaglutidu není na základě dostupných dat snadné vysvětlit, jedním z možných důvodů může být vyšší renální riziko pacientů ve studii AWARD-7, průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace pacientů ve studii AMPLITUDE-O a ve studii REWIND ale byla velmi podobná.

Pacienti léčení efpeglenatidem měli častěji gastrointestinální nežádoucí účinky (podobně jako v předchozích studiích s agonisty receptoru pro GLP-1), v jiných nežádoucích účincích se ale ve srovnání s placebem nelišili.

V této studii byly tedy u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a vysokou prevalencí chronického onemocnění ledvin potvrzeny příznivé účinky agonistů receptoru pro GLP-1 pozorované v předchozích primárně kardiovaskulárních studiích u pacientů s nižším renálním rizikem.²

Efpeglenatid je dlouhodobý agonista receptoru pro GLP-1 strukturálně odvozený od exendinu-4 odlišný od agonistů receptoru pro GLP-1 strukturálně podobných lidskému GLP-1 (jako jsou např. liraglutid, semaglutid nebo dulaglutid). Studie tedy potvrdila, že pozitivní kardiovaskulární účinky nejsou omezeny jen na tuto užší skupinu agonistů receptoru pro GLP-1.

Více než 15 % pacientů bylo v této studii současně léčeno inhibitory SGLT2, takže bylo možno studovat efekt efpeglenatidu jak u pacientů léčených, tak i neléčených inhibitory SGLT2. Srovnatelný efekt efpeglenatidu v obou skupinách ukazuje, že účinek efpeglenatidu byl k účinku inhibitoru SGLT2 aditivní.

Příznivé kardiovaskulární účinky efpeglenatidu mohly souviset nejen s pozitivním působením efpeglenatidu na glykovaný hemoglobin, krevní tlak, index tělesné hmotnosti, LDL-cholesterol, ale také s poklesem poměru albumin/kreatinin a stabilizací odhadované glomerulární filtrace.^{3,8}

Příznivý vliv efpeglenatidu na složený renální cílový parametr ukazuje, že agonisté receptoru pro GLP-1 mají pozitivní efekt i na mikrovaskulární komplikace diabetu. Mezi další možné účinky agonistů receptoru pro GLP-1 patří i účinky protizánětlivé, vazodilatační, antiaterosklerotické a inhibice fibrózy.⁹

Nedostatkem komentované studie byla relativně krátká doba sledování pacientů a s tím částečně související relativně nízký počet kardiovaskulárních příhod (primárního složeného cílového ukazatele) a selekce pacientů s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem. Není tedy jisté, zda by bylo možno prokázat kardiovaskulární a renální benefit efpeglenatidu i u diabetiků 2. typu s nižším kardiovaskulárním a renálním rizikem. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že pacienti zařazení do studie byli současně léčeni všemi doporučenými kardiovaskulárními a renálními intervencemi, a prokázané pozitivní účinky efpeglenatidu lze tedy jistě zobecnit na diabetiky 2. typu s vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem.

Zatímco kardiovaskulární benefit agonistů receptoru pro GLP-1 je velmi konzistentní a byl opakovaně prokázán, renální benefit jednotlivých agonistů receptoru pro GLP-1 nemusí být stejný. Agonisté receptoru pro GLP-1 snižovali ve všech studiích podobně jako inhibitor DPP-4 linagliptin[®] albuminurii, jednoznačný vliv na vývoj glomerulární filtrace byl zatím prokázán jen pro dulaglutid.

Lze očekávat, že v nepříliš vzdálené budoucnosti budou alespoň někteří pacienti s diabetem 2. typu a vysokým renálním rizikem léčeni kombinací inhibitorů SGLT2 a agonistů receptoru pro GLP-1. Průkaz eventuálního přídatného renálního benefitu agonistů receptoru pro GLP-1 u pacientů léčených inhibitory SGLT2 má tedy zásadní význam.

LITERATURA

1. Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2020;51:74–82.
2. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–785.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131–138.
4. Sharma D, Verma S, Vaidya S, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements and challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952–962.
5. Gerstein HC, Branch K, Heenan L, et al. Design and baseline characteristics of the AMPLITUDE-O cardiovascular outcomes trial of efpeglenatide, a weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:318–323.
6. Tuttle KR, Lakshamanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605–617.
7. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Efpeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021 Nov 14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
8. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839–848.
9. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:227–244.
10. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69–79.

Riziková varianta promotoru genu pro akvaporin-1 podmiňuje poruchu volného vodního transportu asociovanou s ultrafiltračním selháním a vyšším rizikem úmrtí

Morelle J, Marechal C, Yu Z, et al. *AQP1 Promoter Variant, Water Transport, and Outcomes in Peritoneal Dialysis.*

N Engl J Med 2021;385:1570–1580.

Úspěšnost léčby peritoneální dialýzou závisí na schopnosti dosáhnout dostatečné ultrafiltrace k udržení normohydratace. Již po zahájení dialyzační léčby pacienti vykazují v transportu solutů a tekutin značnou variabilitu, která se ještě akcentuje v dlouhodobém horizontu. Faktory ovlivňující počáteční rozdíl v transportu látek a vody přes peritoneum nejsou příliš jasné. Nedávná data podporují teorii o podílu genetického vlivu na transport. Hlavní determinantou ultrafiltrace je volný vodní transport přes akvaporin-1 (free water transport, FWT). Předpokládá se, že jedním z faktorů majících vliv na ultrafiltraci by mohla být variabilita v genu *AQP1* kódujícím kanály označované jako akvaporin-1. Cílem komentované studie bylo na základě klinických a genetických informací analyzovat vliv různých variant genu pro *AQP1* na velikost ultrafiltrace a prospívání pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Jednalo se o retrospektivní studii 1 851 pacientů zahrzených do studijních kohort pěti států (Nizozemsko, Belgie, Španělsko, Velká Británie, Čína). Kromě základních demografických a klinických dat byly typizovány vzorky DNA z leukocytů periferní krve. K určení vztahu mezi transportními charakteristikami a variantami genu pro *AQP1* byla použita data z peritoneálních ekvilibračních testů (PET) provedených s 3,86% roztokem glukózy. Pouze při použití této koncentrace glukózy je možno validně vyšetřit volný vodní transport. Z identifikovaných variant genu *AQP1* je varianta rs2075574 asociovaná s volným vodním transportem, zatímco u jiných variant toto patrně nebylo. Asociace mezi rs2075574 a vodním transportem byla nezávislá na ostatních proměnných, tato varianta neměla vliv na reziduální renální funkci. Pacienti s TT genotypem této varianty dosahovali významně nižší čisté

i denní ultrafiltrace a sievingu sodíku oproti pacientům s CC genotypem (506 ml vs. 626 ml, $p < 0,007$), přestože rychlost peritoneálního transportu nízkomolekulárních látek a klinické charakteristiky byly u obou genotypů srovnatelné. TT genotyp byl identifikován u 14 % pacientů.

Ve skupině 144 pacientů s variantou rs2075574, kteří byli léčeni icodextrinem, byla porovnávána dosažená ultrafiltrace při použití glukózového roztoku a při použití icodextrinu. Zatímco při použití glukózového roztoku byla u pacientů s TT genotypem ultrafiltrace významně nižší než u pacientů s CC genotypem, při použití icodextrinu byla ultrafiltrace v obou skupinách srovnatelná.

Celkem 898 pacientů bylo dlouhodobě sledováno, průměrná délka sledování činila 944 dní. Pacienti byli sledováni do ukončení léčby peritoneální dialýzou z jakéhokoli důvodu (úmrtí, transfer na hemodialýzu, transplantace, ukončení dialyzační léčby); 139 pacientů (15 %) zemřelo, 280 (31 %) bylo transferováno na hemodialýzu. Pacienti s TT genotypem měli 1,89krát vyšší kompozitní riziko úmrtí nebo technického selhání metody (95% interval spolehlivosti [CI] 1,40–2,56, $p < 0,001$) než pacienti s CC genotypem varianty rs2075574 genu *AQP1*. Varianta rs2075574 nebyla asociovaná s vyšším rizikem peritonitidy nebo úmrtí na podkladě sepse.

Lze uzavřít, že u pacientů léčených peritoneální dialýzou, pokud je přítomna varianta rs2075574 genu pro *AQP1*, je tato varianta asociovaná s nižší ultrafiltrací při použití glukózových roztoků a s vyšším kombinovaným rizikem úmrtí nebo technického selhání metody. Tito pacienti tvoří odlišnou kohortu od ostatních pacientů léčených peritoneální dialýzou. Koloidní osmotické agens negativní vliv rizikové varianty *AQP1* na vodní transport zmírňuje.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Základním předpokladem peritoneální dialýzy (PD) je dostatečná ultrafiltrace k udržení euolemie. Ultrafiltrační kapacita ovlivňuje dialyzační režim i prospívání pacientů na peritoneální dialýze. Důvody variability v ultrafiltračních schopnostech peritonea mezi jednotlivými pacienty nejsou příliš známé, což negativně ovlivňuje možnost zlepšit přežití pacientů léčených PD.

Mechanismus ultrafiltrace a ultrafiltrační selhání jsou dány souhrou více faktorů, než se všeobecně předpokládalo, navíc se jejich role v čase mění. Po zahájení PD bývá ultrafiltrační selhání způsobeno velkým množstvím perfundovaných peritoneálních kapilár, což vede k rychlému poklesu krystaloidního osmotického gradientu, a tím k poklesu FWT, který je na osmotickém gradientu závislý. Během prvních let léčby peritoneální dialýzou nemívá peritoneální intersticiu na ultrafiltraci žádný vliv, s délkou PD a rozvojem intersticiální fibrózy nabývá na významu.

Podle třípórové teorie peritoneálního transportu je voda z mikrocirkulace ultrafiltrována skrz póry v endotelu kapilár. Přes 90 % všech pórů tvoří malé póry, jsou zodpovědné za 60 % celkové ultrafiltrace. Zároveň s vodou jsou transportovány nízkomolekulární látky. Transport je určen zejména hydrostatickým tlakovým gradientem. Krystaloidní osmotický gradient má význam přibližně jen první dvě hodiny po zahájení výměny, poté je jeho vliv nevýznamný. Druhým typem kanálů jsou akvaporiny-1 (AQP-1), jejichž anatomickým ekvivalentem jsou štěrbin v endotelu. Jsou tak malé, že umožňují pouze transport vody, nízkomolekulární látky štěrbinami neprojdou. Proto transport nazýváme volný vodní transport. Jejich funkce je závislá na dostatečném osmotickém gradientu, který vyvolá pouze koncentrovaný roztok glukózy (3,86/4,25%). Ten se během první hodiny sníží tak, že v pozdní fázi dialyzační výměny již je transport vody přes ně minimální. Vzhledem k tomu, že přes kanály je ultrafiltrována samotná voda, během první hodiny se v dialyzátu snižuje koncentrace sodíku, její míra poklesu vůči koncentraci sodíku v séru určuje funkčnost vodních kanálů (tzv. sodium sieving). Během první hodiny je přes 50 % tekutin filtrováno přes kanály akvaporin-1, po první hodině přispívají k ultrafiltraci přibližně 35 %. Při poruše akvaporinů z jakéhokoliv důvodu (neschopnost udržet osmotický gradient vyvolaný glukózou, tj. nízká osmotická konduktance, porucha strukturních proteinů kanálu) dochází k ultrafiltračnímu selhání.

Varianta rs2075574 je lokalizována na promotoru genu AQP1, což je sekvence DNA, na níž je vazbou transkripčního faktoru zahájena transkripce genů. Transkripční faktory jsou

proteiny, které vazbou na promotor usnadňují vazbu příslušné RNA-polymerázy, čímž ovlivňují míru genové exprese. Promotor je charakterizován specifickou sekvencí nukleotidů. T alela v porovnání s C alelou je asociována s významně nízkou aktivitou promotoru. U pacientů s TT genotypem je tak koncentrace messenger RNA akvaporin-1 o 27 % nižší a množství strukturního proteinu akvaporin-1 v peritoneu o 37 % nižší než u pacientů s CC genotypem, přičemž absence strukturních změn peritonea (neovaskularizace, fibróza, inflamace) u obou genotypů je srovnatelná. Důsledkem je významně snížený volný vodní transport u TT genotypu, což bylo potvrzeno na kryších modelech.

Komentovaná studie ukazuje, že pacienti s TT genotypem varianty rs2075574 mají výraznou poruchu akvaporinů vedoucí k ultrafiltračnímu selhání a s tím spojenému technickému selhání metody s vynuceným transferem na hemodialýzu. Zároveň jsou tito pacienti vystaveni vyššímu riziku úmrtí. Limitací studie je absence informací týkajících se stavu hydratace. Hyperhydratace je významným prediktorem úmrtí u dialyzovaných pacientů bez ohledu na kardiální status. U anurických nebo oligourických pacientů je pro udržení rovnovážné bilance tekutin peritoneální ultrafiltrace kauzální. Nabízí se, že u pacientů s rizikovou variantou genu AQP-1 nízká ultrafiltrace vedla k převodnění s následkem úmrtí ať už z jakékoliv příčiny. Samozřejmě vyvstává otázka, zda úpravou peritoneálního režimu lze rizika vyplývající z nedostatečné funkce akvaporinů snížit, nebo dokonce eliminovat. Jak bylo zjištěno ve studii, při použití icodextrinu, který indukuje transport vody převážně přes malé póry na podkladě koloidní (ne krystaloidní) osmózy, je dosaženo srovnatelné ultrafiltrace i u pacientů s rizikovou variantou genu AQP-1. Icodextrin je však možno použít v jedné, maximálně dvou výměnách za den. Nastavit dialyzační režim k dosažení adekvátní clearance solutů a zároveň zajištění dostatečné ultrafiltrace při dvou výměnách s icodextrinem není jednoduché.

Lze shrnout, že riziková varianta promotoru genu AQP-1 ovlivňuje expresi vodních kanálů v peritoneální membráně, transport tekutin, čistou ultrafiltraci i prospívání pacientů na peritoneální dialýze. Porucha akvaporinů patří mezi hlavní příčiny selhání PD a nutnosti transferu pacientů na hemodialýzu. Pokud by mohli být pacienti testováni s ohledem na genotyp rizikové varianty pomocí specifických primerů v rámci přípravy k pravidelné dialyzační léčbě, u pacientů s TT genotypem by mohlo být včas zváženo, zda PD je pro ně vhodnou metodou léčby, případně za jakých podmínek.

LITERATURA

1. Parikova A, Smit W, Struijk DG, et al. The contribution of free water transport and small pore transport to the total fluid removal in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2005;68:1849–1856.
2. Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2014;85:750–758.
3. Morelle J, Sow A, Fustin CA, et al. Mechanisms of Crystalloid versus Colloid Osmosis across the Peritoneal Membrane. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1875–1886.
4. Ni J, Verbavatz JM, Rippe A, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;69:1518–1525.
5. Krediet RT. Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2408–2415.

Apixaban ve srovnání s warfarinem v prevenci trombózy u trombotického antifosfolipidového syndromu

Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial.

Blood Adv 2021 Oct 18;bloodadvances.2021005808. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808. Online ahead of print.

U pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) a prokázanou trombózou je indikována doživotní antikoagulační terapie. Standardně se používá warfarin, který ale nemá stoprocentní účinnost a sledování pacientů vyžaduje časté laboratorní odběry. Ve většině indikací je nyní warfarin nahrazován novými perorálními antikoagulancií (NOAC). V léčbě antifosfolipidového syndromu však jejich účinnost nebyla prokázána.

Plán komentované studie byl publikován již v roce 2016.¹ Pacienti byli identifikováni pomocí elektronického systému Intermountain Healthcare Center v Utahu, jednoho pacienta zařadila po modifikaci studie Ohio State University. Pacienti byli zařazováni od 23. února 2015 do 7. března 2019 a byli sledováni po dobu 13 měsíců. Plánováno bylo zařadit 100 pacientů ve větvi s apixabanem a 100 ve větvi s warfarinem.

Zařazovacím kritériem byla přítomnost APS a antikoagulační léčba minimálně šest měsíců v době zařazení. Antifosfolipidový syndrom byl označen jako definitivní, pokud pacienti měli dokumentovanou trombotickou příhodu a dokumentované antifosfolipidové protilátky nejméně dvakrát s odstupem nejméně 12 týdnů. Pravděpodobný antifosfolipidový syndrom zahrnoval trombotickou příhodu a protilátky vyšetřené pouze jednou. Historický antifosfolipidový syndrom byl definován jako léčba antikoagulancií na podkladě hlášené trombotické příhody a pozitivitu protilátek, ale bez dostupného výsledku.

Vylučovací kritéria zahrnovala 1) antikoagulaci z jiného důvodu než APS, 2) duální antiagregaci nebo kyselinu acetylsalicylovou v dávce vyšší než 165 mg/den, 3) současné nebo plánované těhotenství, 4) předpokládanou délku života kratší než jeden rok, 5) hemoglobin < 8 g/l, trombocyty < $50 \times 10^9/l$, kreatinin > 2,5 mg dl (= 221 $\mu\text{mol/l}$, přepočteno autorkou komentáře), celkový bilirubin vyšší než 1,5násobek horního limitu normy, 6) vznik trombózy při podávání warfarinu a mezinárodním normalizovaném poměru (INR) $\geq 2,0$.

Cílem studie bylo srovnat podávání apixabanu v dávce $2 \times 2,5$ mg s dávkou warfarinu podávanou podle běžného klinického postupu. Studie byla otevřená, protože warfarin na rozdíl od apixabanu musel být laboratorně kontrolován a upravována dávka.

Po randomizaci měli pacienti kontrolu po 6 a 12 měsících. V měsíci 1, 3, 9 a 13 byli kontaktováni e-mailem nebo telefonicky a informace zaneseny do standardizovaného studijního dotazníku. Po ukončení ročního sledování byli pacienti převedeni zpět na léčbu warfarinem, pokud se na základě konzultace se svým lékařem nerozhodli pokračovat v užívání apixabanu.

Primárním klinickým výsledným ukazatelem byla kombinace trombózy (arteriální nebo venózní) a úmrtí z vaskulárních příčin. Primární bezpečnostní výsledný ukazatel představovalo závažné krvácení nebo nezávažné, ale klinicky významné krvácení.

Protokol byl modifikován poprvé po zařazení 25 pacientů, kdy v apixabanové větvi došlo ke třem cévním mozkovým příhodám. Tehdy bylo doporučeno zvýšit dávku apixabanu na 2×5 mg u všech zařazených a v budoucnu zařazovaných pacientů. Za další tři měsíce bylo zařazeno dalších pět pacientů a došlo k dalším třem cévním mozkovým příhodám, opět v apixabanové větvi. Poté byli pacienti s anamnézou arteriální trombózy převedeni na warfarin. Dále byli zařazováni pouze pacienti bez anamnézy arteriální trombózy a všichni další kandidáti museli mít vyloučení předchozí cévní mozkovou příhodu pomocí magnetické rezonance.

Výsledky: Celkem bylo randomizováno 48 pacientů, 23 k podávání apixabanu a 25 k podávání warfarinu. Adherence k apixabanu byla 97,3 %. U pacientů na warfarinu byla doba v terapeutickém rozmezí 60 % ($\pm 23,8$ %). V analýze intention-to-treat bylo zjištěno šest trombotických příhod (318/1 000 pacientoroků), ve všech případech se jednalo o cévní mozkové příhody v apixabanové větvi. Jedno závažné vaginální krvácení se vyskytlo ve warfarinové větvi (40 příhod na 1 000 pacientoroků).

V sekundární analýze (léčba podle protokolu) byly hodnoceny tři trombotické příhody při podávání dávky $2 \times 2,5$ mg apixabanu (603/1 000 pacientoroků) a tři příhody při podávání dávky 2×5 mg apixabanu (231 příhod/1 000 pacientoroků). Statistika pro závažná krvácení byla v této analýze stejná jako v primární analýze. Spokojenost pacientů s antikoagulací byla hodnocena standardizovanými dotazníky a byla od prvního měsíce soustavně vyšší u pacientů léčených apixabanem.

Studie byla ukončena předčasně po zařazení 48 pacientů pro nedostatečné zařazování pacientů a ztrátu financování.

KOMENTÁŘ

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

Antifosfolipidový syndrom nepředstavuje častou diagnózu, tím méně v ordinaci nefrologa. U nemocných s autoimunitními onemocněními, zejména s lupusem, se s ním však můžeme setkat. Podávání NOAC je nyní schváleno pojišťovnou i bez předchozí medikace warfarinem. Pro pacienty i lékaře jsou NOAC daleko komfortnější, protože nevyžadují časté laboratorní kontroly a nemají tolik lékových interakcí a dietní omezení. Pacienti jsou s nimi daleko více spokojeni, což bylo zjištěno i v komentované studii, a to přesto, že na rozdíl od warfarinu plná antikoagulace vyžaduje chronické dávkování $2 \times$ denně. APS je kromě mechanických chlopenních náhrad v současnosti jedinou diagnózou, kde se podávání vysloveně nedoporučuje.

Komentovaná studie má více slabých stránek, než autoři v závěru uvádějí. Základní z nich je definice antifosfolipidového syndromu. Podle současných doporučení² by diagnózu APS splňovali pouze pacienti s definitivním APS podle definice autorů studie. V reálném životě se samozřejmě setkáme i s pacienty s méně přesně definovanými onemocněními. Pokud by ovšem velká část pacientů neměla APS, mohla by studie pro NOAC vyjít méně nepříznivě, nebo dokonce srovnatelně s warfarinem, což by potenciálně ohrozilo následně léčené pacienty.

Další slabou stránkou studie je sledování adherence. Pacienti užívající warfarin měli pouze 60 % celkového času účinnou koagulaci, zatímco pacienti léčení rivaroxabanem udávali 97,3% adherenci, která ovšem nebyla kontrolována laboratorně, ale pouze dotazníky. Není samozřejmě žádný důkaz o tom, že adherence byla nižší, ale toto číslo je tak vysoké, že vzbuzuje pochybnosti, zejména pokud se hodnotí doba užívání dlouhá

Limitací studie je malý počet zařazených pacientů, zásadní modifikace protokolu v průběhu studie a časné ukončení zařazování. Silnými stránkami jsou naopak randomizace a prospektivní uspořádání studie, zaslepené hodnocení výsledků (i když nebyla možná zaslepená medikace) a ukončené roční sledování u všech zařazených pacientů.

Autoři uzavírají, že počet příhod ve studii byl nízký na to, aby bylo možné dělat definitivní závěry. Výsledky jsou však konzistentní s ostatními podobnými studiemi u APS, a apixaban tedy není vhodnou substitucí warfarinu u pacientů s APS.

jeden rok. Vynechání NOAC je vzhledem k jejich krátkému poločasů pravděpodobně rizikovější.

Už dva měsíce před komentovanou studií byl publikován přehled dosavadních výsledků studií s NOAC u APS a srovnání dostupných doporučení.³ Z něho vyplývá, že pacienti s antifosfolipidovým syndromem měli být léčeni pouze antagonisty vitamínu K, pokud mají v anamnéze arteriální trombotickou příhodu (ischemickou CMP, infarkt myokardu nebo systémovou embolizaci) bez ohledu na to, zda mají pozitivní pouze jeden, dva, nebo tři druhy protilátek. Pacienti s trojnásobnou pozitivitou protilátek (lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti β_2 -glykoproteinu I) a s jakoukoliv trombotickou příhodou by měli být léčeni stejně. U pacientů s venózní trombotickou příhodou v anamnéze a pouze s jedním nebo dvěma druhy protilátek zůstává warfarin stále první volbou. NOAC je možné zvážit u pacientů, kteří je již užívají a mají stabilní antikoagulaci, nejsou ochotni nebo nemohou podstupovat monitoraci INR, mají kontraindikaci warfarinu nebo při jeho užívání měli závažné nežádoucí příhody. Některá doporučení sem zahrnují i pacienty s nízkou adherencí k léčbě warfarinem. Jak bylo ale zmíněno výše, non-adherence k NOAC může být ještě větším rizikem.

Jak vyplývá z dosavadních informací, nahrazení warfarinu NOAC u pacientů s APS vystavuje tyto nemocné velkému riziku. Při stejné frekvenci trombóz jako ve zmíněné studii by z každého tisíce léčených pacientů téměř čtvrtina utrpěla během roku závažnou trombotickou příhodu i při dávce apixabanu 2×5 mg. Přestože nejsou k dispozici dostatečně kvalitní studie zejména pro venózní trombózy, je potřeba se podávání NOAC u pacientů s APS vyhnout.

LITERATURA

1. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). Clin Appl Thromb Hemost 2016;22:239–247.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
3. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. Front Cardiovasc Med 2021;8:715878.

Diseminovaná tuberkulóza po transplantaci ledviny

MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Janka Slatinská, Ph.D.; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: diseminovaná tuberkulóza – imunosuprese – komplikace transplantace ledviny – screening TBC

Kazuistika

Devětačtyřicetiletý pacient, který trpěl chronickou renální insuficiencí na podkladě IgA nefropatie a před 1,5 roku mu byla transplantována ledvina, byl přijat na naši kliniku pro měsíc trvající obtíže s hlasivkami, suchý dráždivý kašel a bolest v krku.

Anamnesticky byl pacient sledován pro renální insuficienci od roku 2016 a od roku 2019 byl léčen peritoneální dialýzou. Z epidemiologické anamnézy jsme zjistili kontakt s aktivní formou tuberkulózy u matky a sestry v roce 2007. V rámci předtransplantačního vyšetření byl opakovaně vyšetřen pomocí testu Quantiferon TBC i tuberkulinovým testem, jejichž výsledky byly vždy negativní, a léčba antituberkulotiky proto nebyla indikována.

Pacient podstoupil úspěšnou transplantaci ledviny v IKEM v roce 2019 a byl dlouhodobě léčen inhibitory kostimulačního signálu iscalimabem (monoklonální anti-CD40 protilátka), mykofenolát mofetilem a steroidy. První týden po transplantaci byl léčen indukci králičím antithymocytárním globulinem (rATG). První závažnější komplikací po transplantaci byla infekce COVID-19 v říjnu 2020 s mírným průběhem.

Současné onemocnění se projevilo kašlem a bolestmi v krku začátkem února 2021. Antibiotická terapie byla zahájena ambulantně týden před přijetím na kliniku. I při antibiotické léčbě došlo ke zhoršení stavu a byla doporučena hospitalizace. Při příjmu měl pacient teplotu 39 °C, krevní tlak 126/79 mm Hg a tepovou frekvenci 90/min. Na krku byly bilaterálně hmatné uzliny. Vstupní laboratorní vyšetření doložilo následující hodnoty: C-reaktivní protein (CRP) 109 mg/l, kreatinin 167 µmol/l, urea 8,9 mmol/l, hemoglobin (Hb) 109 g/l, leukocyty $11,4 \times 10^9/l$, trombocyty $410 \times 10^9/l$.

K další diagnostice byla provedena ultrasonografie břicha, rentgen srdce a plic, vedlejších dutin nosních a echokardiografie, vše bez významného patologického nálezu. Empiricky jsme zahájili antibiotickou terapii cefotaximem

a doplnili ORL vyšetření se závěrem akutní laryngotracheitidy. I přes přechodný pokles zánětlivých parametrů došlo během dalších dní k opětovnému zhoršení stavu s recidivujícími febriliemi, kašlem a nově i s intermitentní hemoptýzou. Proto bylo indikováno vyšetření plic pomocí HRCT (výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) s překvapivým nálezem miliárního rozsevu. Vzhledem k současné pozitivitě aspergilového antigenu v krvi jsme nejdříve pomýšeli na aspergilovou pneumonii, ovšem již následující den nám byla telefonicky hlášena silná pozitivita výsledku PCR (polymerázová řetězová reakce) ukazující na přítomnost *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) ve sputu.

Pacient byl proto s diagnózou miliární tuberkulózy přeložen na Pneumologickou kliniku 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze, kde byla zahájena terapie antituberkulotiky ve čtyřkombinaci isoniazid, rifampicin, pyrazinamid a etambutol. Imunosupresivní terapie byla redukována, ukončili jsme podávání iscalimabu a pacient byl převeden na standardní imunosupresi s takrolimem.

Po měsíci léčby antituberkulotiky bylo již PCR vyšetření MBT negativní. Stav byl ale komplikován recidivujícími průjmy při klostridiové kolitidě a alterací hodnot jaterních enzymů. Po přechodném vysazení antituberkulotik došlo k vymizení obtíží a pacient byl propuštěn po 2,5 měsíce na trojkombinaci antituberkulotik do domácího léčení.

Problémem v následujícím měsíci se znovu staly průjmy, které si vyžádaly hospitalizaci na Klinice nefrologie IKEM. Byla provedena gastroskopie s nálezem mírné chronické duodenitidy a reaktivní gastropatie. Při kolonoskopii byla popsána cirkulární tuhá stenóza nad Bauhinovou chlopní. Histologický náález svědčil pro kolitidu s mírnou defigurací sliznice, kryptitidu, kryptové pseudoabscesy a hluboké ulcerace. Lokálně byl nalezen shluk makrofágů s náznakem tvorby vágně formované granulomatózní formace. Plně vyvinutý epitelooidní granulom ale nalezen

nebyl. Vyšetření DNA pro MBT ze všech vzorků bylo negativní. Pro mírné zhoršení funkce štěpu ledviny jsme provedli biopsii, kde jsme zachytili překvapivý nález epi-
teloidního granulomu v perirenální tukově-vazivové tkáni.

Diferenciální diagnostika enteritidy u pacienta byla široká. Kromě fokální positivity PAS-pozitivních makrofágů v duodenu s možnou etiologií Whippleovy choroby byla laboratorně potvrzena pozitivita kalprotektinu v hodnotě 4 364 µg/g korelující s výskytem nespecifických střevních zánětů. Po domluvě s gastroenterologem jsme proto s odstupem opakovali gastroskopii i kolonoskopii. Nález byl

obdobný, s obrazem chronické aktivní kolitidy s kryptitidou, ulceracemi a ložiskovou fibrotizací stromatu. V ileu byl dále zachycen suspektní granulom. V tlustém střevě byla zjevná tvorba pablán, která ale korelovala s právě probíhající recidivou klostridiové infekce.

Po kompletizaci všech výsledků a konzultaci gastroenterologa, patologa a pneumologa byla vyloučena Whippleova choroba i mykotická a parazitární infekce. Stav byl uzavřen jako systémový projev TBC a terapie byla posílena o moxifloxacin. Terapie antituberkulotiky je indikována do konce roku 2021.

KOMENTÁŘ

Transplantace ledviny a současná imunosupresivní terapie jsou spojeny s vyšším výskytem infekčních komplikací. Toto riziko stoupá v případech depleční indukční terapie. Tuberkulóza ale u nás představuje velmi vzácnou komplikaci transplantací ledvin. Důvodem je fakt, že tuberkulóza s incidencí 3,4 případu na 100 000 obyvatel patří v České republice mezi vzácná onemocnění. Je dobře známo, že nemocní po transplantacích mají až 74násobně vyšší riziko rozvoje aktivní tuberkulózy oproti běžné populaci. Prevalence tuberkulózy po transplantaci je popisována v rozmezí 1,2–6,4 %, ovšem v endemických oblastech dosahuje dokonce 10 až 15 %.¹ Zjevně tak riziko závisí na zátěži konkrétní populace. Až u poloviny těchto pacientů dochází k postižení plic a u jedné třetiny z nich pak následně k diseminované infekci.² Imunosupresivní terapie je příčinou atypického průběhu, což znesnadňuje rychlou diagnostiku. Aktivní tuberkulóza po transplantaci ledviny může vzniknout reaktivací latentní tuberkulózy (LTB) nebo de novo. Proto klademe velký důraz na důkladné vyšetření a případnou léčbu tuberkulózy ještě před samotnou transplantací.

V roce 2020 byla publikována prospektivní studie z Tchaj-wanu, která analyzovala výskyt latentní tuberkulózy před transplantací a po transplantaci ledviny u 425 pacientů.³ Diagnostika byla prováděna pomocí opakovaného vyšetřování Quantiferonem TBC (u vstupně negativních testů Quantiferon TBC bylo vyšetřování opakováno každých šest měsíců po dobu dvou let). Multivariabilní analýza potvrdila vyšší prevalenci LTB v porovnání s kontrolní skupinou nemocných na čekací listině. Jako rizikové faktory byly identifikovány vyšší věk, absence BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vakcinace a přítomnost dárcovskými specifických protilátek v době transplantace ledviny.

Autoři opakovaným testováním zjistili vyšší výskyt nové positivity Quantiferonu po transplantaci. Falešná negativita

Quantiferonu před transplantací byla asociována s delším intervalem od infekce. Již dva roky po transplantaci byly zaznamenány nové positivity u 20 % nemocných. Zdá se tak, že vyšetření testem Quantiferon je vhodné provádět po orgánové transplantaci u nemocných v riziku.

*V našem případě byl nemocný v minulosti v kontaktu s TBC přímo ve své rodině. V rámci předtransplantačního vyšetření byl vyšetřen pomocí testu Quantiferon TBC, který byl ovšem negativní, rovněž rentgen hrudníku byl s normálním nále-
zem. Pneumolog proto nedoporučil chemoprophylaxi isoniazidem na čekací listině před plánovanou transplantací ledviny, protože nebyla prokázána latentní TBC infekce a od kontaktu uplynulo více než pět let, což je i v souladu s doporučením Světové zdravotnické organizace (WHO) a s českými doporučeními.^{4,5}*

*Z našeho případu je zjevné, že nemocný měl latentní TBC infekci, kterou jsme dostupnými testy před transplantací nedio-
agnostikovali. Po zahájení imunosupresivní terapie se onemocnění stalo klinicky manifestním, i když byla jeho přímá diagnostika obtížná. Kromě miliárního plicního rozsevu jsme později prokázali granulomy ve střevě i v transplantované ledvině. I když byly PCR testy z těchto tkání na přítomnost Mycobacterium tuberculosis při zavedené léčbě již negativní, klinický obraz, anamnéza a přímý průkaz granulomů jasně svědčí pro diseminovaný specifický proces. Náš případ také ukazuje na problematiku falešné negativity dostupných testů pro průkaz latentní tuberkulózy.⁵ Nemocným s prokázaným blízkým kontaktem s tuberkulózou by měl být po transplantaci podáván nídrazid bez ohledu na výsledky screeningových testů. Konečně, tento případ ukazuje na zásadní přínos správně vedené a interpretované anamnézy v diagnostice nemocí a stejně tak na nutnost multidisciplinárního přístupu v diagnostice závažných infekcí u imunokompromitovaných nemocných.*

LITERATURA

1. Anand M, Nayyar E, Concepcion B, et al. Tuberculosis in kidney transplant recipients: A case series. *World J Transplant* 2017;7:213–221.
2. Sasi S, Varghese MK, Nair AP, et al. Tuberculosis in an Allogeneic Transplant Kidney: A Rare Case Report and Review of Literature. *Cureus* 2020;12:e11661.
3. Shu CC, Tsai MK, Lin SW, et al. Latent Tuberculosis infection increases in kidney transplantation recipients compared with trans-
plantation candidates: a neglected prospective in tuberculosis control. *Clin Infect Dis* 2020;71:914–923.
4. WHO. Latent tuberculosis infection – updated consolidated guidelines for programmatic management; 2018b. <https://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
5. Polcová V, Vašáková M, Valentová-Bartáková L. Tuberkulóza (TB) a latentní tuberkulózní infekce (LTBI) u pacientů před a po trans-

plantaci solidních orgánů či hematopoetických kmenových buněk (Doporučený postup diagnostiky a léčby) [Kap. 4.5] Sekce pro tuberkulózu ČPFS [online]. Navštíveno 26. 11. 2021. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.

6. Hornum M, Mortensen KL, Kamper AL, Andersen AB. Limitations of the QuantiFERON-TB Gold test in detecting Mycobacterium tuberculosis infection in immunocompromised patients. *Eur J Intern Med* 2008;19:137–139.

Zdravotnictví



11. 11. 2021

Vývoj počtu hospitalizovaných s covidem je nepříznivý

Epidemie COVID-19 opět zahlcuje nemocnice, necovidová péče se v některých z nich odkládá. Počty hospitalizovaných s COVID-19 dynamicky rostou. Zátěž...

Stěhování České lékařské komory do Domu lékařů



10. 11. 2021

Česká lékařská komora se stěhuje. Vrcholí tak pětiletý projekt Domu lékařů, který prezident ČLK Milan Kubek vnímá jako svůj odkaz v této stavovské...

Koalice slibuje pravidelnou valorizaci plateb státu do zdravotnictví

9. 11. 2021

Budoucí vláda ve zdravotnictví plánuje posílení role zdravotních pojišťoven, reformu primární péče, reformu psychiatrie a podporu prevence. Slíbila...

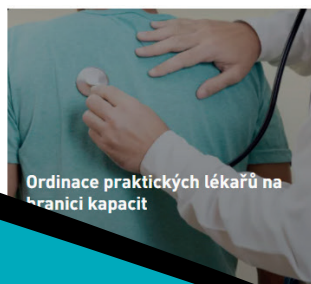
Ambulantní specialisté řešili vývoj úhrad. Jojko má podporu



8. 11. 2021

Sdružení ambulantních specialistů na svém sjezdu v Průhonicích u Prahy 5. listopadu znovuzvolilo do funkce předsedy MUDr. Zorjana Jojka a zvolilo...

VŠECHNY ZPRÁVY



Ordinace praktických lékařů na hranici kapacit



Tribune.cz v novém

4. 11. 2021



Seriózních dat o kvalitě péče konečně přibývá

2. 11. 2021



VÍCE

antivirový imunomodulátor

ISOPRINOSINE

Dva efekty

Časí souvisí s nárůstem

Lidé oceňují eRecept

Posl...

Spustili jsme
nový web