

# postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XX | březen 2022

## 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.  
Nefrologická klinika LF UK a 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 Viklický, 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 Vysoce kvalitní léčba pohledem doporučení  
Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu

MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.

## ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

- 9 AA amyloidóza – nejenom získaná, ale i hereditární forma je možná

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; MUDr. Jakub Sikora, Ph.D.

- 12 Léčba fibrilace síní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

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

- 15 Xenotransplantace: nová éra transplantační medicíny právě začala

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA

- 18 Fertilita, těhotenství a kontracepce po transplantaci ledviny

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

- 21 Jakou ochranu před onemocněním covid-19 přináší pacientům  
po transplantaci solidního orgánu vakcinace proti SARS-CoV-2?

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

- 23 Nová klasifikační kritéria pro ANCA asociované vaskulitidy

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

- 26 Když se nedaleko od nás katastroficky zboží péče  
o nefrologické pacienty – jsme připraveni?

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

## KAZUISTIKY

- 29 Syndrom TINU – tubulointerstiální nefritida s uveitidou

MUDr. Tomáš Parváz Mirchi; MUDr. Vladimíra  
Bednářová, CSc.; MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

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

**CKF** Česká nadace  
pro nemoci ledvin™  
Czech Kidney Foundation



**ALEXION**®  
AstraZeneca Rare Disease

**Swixx** BioPharma  
Modern Medicines for All

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 © 2022 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.

# Vysoce kvalitní léčba pohledem doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu

MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

## SOUHRN

V roce 2020 byla publikována nová doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD). Přinášejí nový pohled na léčbu, její cíle a hodnocení kvality. Akcentují vnímání léčby nemocným, kterého i s jeho blízkými vtahují do rozhodovacího procesu při nastavování léčby a jejích realistických cílů. Přes trvalý nedostatek kvalitních randomizovaných studií v rámci peritoneální dialýzy nás současná doporučení upozorňují na celou řadu faktorů, které jsou pro léčbu našich pacientů důležité, a měli bychom jim proto věnovat pozornost. Zároveň nejde o doporučení, jež by nás příliš svazovala, ale naopak akcentují potřebu samostatného klinického uvažování, úprav léčby pro potřeby nemocného a ve spolupráci s ním a jeho blízkými. Ve svém článku se pokusím ve stručnosti shrnout nejdůležitější body.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** adekvátnost – dialyzační léčba – guidelines – peritoneální dialýza

V roce 2020 byla publikována nová doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD).<sup>1</sup> Přinášejí nový pohled na léčbu, její cíle a hodnocení kvality. Akcentují vnímání léčby nemocným, kterého i s jeho blízkými vtahují do rozhodovacího procesu při nastavování léčby a jejích cílů.

Ve svém článku se pokusím ve stručnosti shrnout nejdůležitější body. Cíleně pak vynechávám doporučení týkající se peritoneální dialýzy (PD) v zemích s nízkým příjmem a PD u dětí.

Na počátku tohoto tisíciletí se zájem nefrologů, pokud jde o dialyzační léčbu, koncentroval na adekvátnost léčby hodnocenou především jako clearance malých solutů. Byly publikovány výsledky několika zásadních prací zabývajících se PD i hemodialyzační (HD) léčbou z tohoto pohledu (ADEMEX, CANUSA...)<sup>2,3</sup> Když však v roce 2006 ISPD publikovala doporučení pro léčbu PD, bylo v nich již uvedeno, že by adekvátnost léčby měla být hodnocena spíše klinicky než pouze podle odstraňování solutů a objemu ultrafiltrace.<sup>4</sup> Pro vyšší názornost tehdy dokonce sousloví „adekvátnost léčby“ v názvu doporučení ani nebylo použito. Doporučeny však byly poměrně jasné cíle, pokud jde o  $Kt/V_{urea}$ , resp. týdenní clearance kreatininu, byť byla úroveň evidence hodnocena jako sporná. Nutnost hledání rovnováhy mezi dosažením těchto cílů a možným negativ-

ním vlivem navyšování dávky léčby na život nemocného se tehdy již také objevila, i když jako poslední bod.

Cílové hodnoty vyjádřené prostřednictvím  $Kt/V_{urea}$  a clearance kreatininu, resp. objemu vypuštěného roztoku, jsou lákavé a snadno pochopitelné, a byť je někdy obtížnější jich dosahovat, jsou pro nastavení léčby jasným vodítkem. Dávají pevnou oporu, která v každodenní péči o pacienta umožňuje oddělit léčbu adekvátní/správnou od léčby neadekvátní/nedostatečné/nesprávné.

Je však dosažení těchto hodnot tím správným cílem, který našim nemocným zajistí nejlepší přežití a kvalitu života?

Ukazuje se, že chápat adekvátnost peritoneální dialýzy pouze jako dosahování cíle ve smyslu odstraňování malých solutů a objemu ultrafiltrátu je nedostatečné a neodpovídající realitě.

Stejně jako jiné metody náhrady funkce ledvin (RRT), tedy hemodialýza a transplantace, by se ani PD neměla stát smyslem života našich nemocných, resp. jejich blízkých. Naše léčba by měla vést k zajištění života v jeho maximální možné kvalitě. Jakkoliv je nezbytná, zatěžující a časově náročná, je RRT pouze jednou z mnoha komponent jejich životů.

Právě z tohoto pohledu se na nastavení léčby PD dívají zatím poslední doporučení ISPD publikovaná v roce 2020.<sup>1</sup>

Tým autorů se v nich snaží reflektovat potřeby měnící se populace vyžadující RRT, resp. PD. Tedy nemocných, kteří jsou často již vstupně výrazně polymorbidní, staří a křehcí. Narůstá počet nemocných, kteří jsou nesoběstační a jsou odkázáni na asistovanou PD. Při stanovení realistických cílů léčby je tedy kladen důraz na komunikaci s nemocným a jeho blízkými, poskytovateli přímé péče.

Jako zásadní požadavek je zde opakovaně zmiňována nutnost spokojenosti nemocného s léčbou, slučitelnosti léčby a běžného života.

Nízká kvalita dostupné evidence se od publikování posledních doporučení příliš nezměnila, a proto je většina doporučení uvedena v úrovni practice points.

**I** Nastavení preskripce PD by mělo být výsledkem společného rozhodnutí pacienta/jeho pečovatелů a PD týmu. Smyslem je stanovení a dosahování realistických cílů, které umožní zachování maximální kvality života a individuální spokojenosti, minimalizují symptomy i zátěž léčbou při zajištění vysoce kvalitní péče.

**I** Při tvorbě předpisu PD bychom měli brát v úvahu místní zdroje, přání a životní styl lidí, kteří léčbu potřebují, včetně jejich blízkých/pečovatelů, zejména pokud se tito na péči podílejí.

Dobrá informovanost pacienta o jeho nemoci (diagnostice, léčbě, prognóze) se stává standardem všech oborů současné medicíny. Neméně to platí o pacientech trpících chronickým onemocněním ledvin (CKD).<sup>5,6</sup> S progresí renální dysfunkce je potřeba nemocného v predialýze, v ideálním případě s dostatečným předstihem, připravit na rozhodnutí, kterou metodu RRT zvolí. Hovoříme s ním a osvětlujeme mu klady a zápory jednotlivých možností, které přicházejí v jeho případě v úvahu. Srozumitelně popisujeme, proč je některá s ohledem na jeho stav více či méně vhodná, resp. kontraindikována. Je to chvíle, kdy se životní očekávání nemocného střetnou s limity danými onemocněním a léčebnými modalitami.

V komentovaných doporučeních autoři kladou důraz na společné rozhodnutí, pokud jde o nastavení léčby.<sup>7,8</sup> Léčba PD nepochybně zásadně ovlivní život nejen našeho pacienta, ale i jeho rodiny, zejména pokud jde o již zmiňované nemocné omezeně soběstačné, s potřebou asistované PD. Zde je tedy třeba hledat a nacházet konsenzus ohledně nastavení léčby. Jedním ze základních rozhodnutí je, zda volit automatizovanou PD (APD), kontinuální ambulantní (CAPD), nebo zda bude v úvodu dostatečovat pouze léčba intermitentní (IPD). Ve většině případů je možno nechat výběr mezi APD a CAPD na nemocném/jeho rodině, kteří nejlépe posoudí, který léčebný režim nejméně negativně ovlivní jejich dosavadní život. Je třeba nemocného ubezpečit, že toto rozhodnutí není nevratné a je možné podle potřeby modalitu PD a předpis měnit a že je možný i transfer na HD. V případě IPD je navíc navyšování dávky pravděpodobné a nemocný by to měl od počátku vědět.

S narůstajícím věkem a polymorbiditou pacientů vstupujících do RRT se stává stále častěji aktuální

i otázka, zda léčbu RRT vůbec zahajovat, nebo pokračovat v léčbě konzervativní. V kontextu s kvalitou života nemocného je třeba najít shodu i v tomto bodě.<sup>9-11</sup>

**I** Při poskytování vysoce kvalitní PD je třeba hodnotit:

**I** Pacientem hlášenou spokojenost s léčbou – měla by zahrnovat hodnocení kvality života, včetně životní pohody, symptomů, dopady dialyzační léčby na život, duševní zdraví a sociální dopady léčby.

Je nepochybné, že pacientova spokojenost je zcela zásadním faktorem, abychom mohli námi poskytovanou péči hodnotit jako vysoce kvalitní.<sup>12</sup> Spokojenost je závislá na dvou do jisté míry protichůdných okolnostech. Naší snahou je zlepšit životní pohodu nemocného potlačením symptomů selhání ledvin. Nezbytnou léčbou, kterou tohoto cíle dosahujeme, však zároveň nemocného významně zatěžujeme a negativně ovlivňujeme jeho život. Jedině přizvání nemocného k rozhodování o nastavení léčby a zájem o jeho hodnocení spokojenosti s léčbou je cestou, jak nalézt v tomto komplikovaném vztahu žádoucí rovnováhu. Se způsobem vyhodnocení to však není úplně jednoduché. Obvyklou praxí je strukturovaný rozhovor. Jsou k dispozici a jsou užívány různé formuláře.<sup>13-15</sup> Který z nich je nejvhodnější, není zatím jasné. Stejně tak zůstává nejasná i nejvhodnější frekvence hodnocení. Je nepochybné, že stejně jako se liší subjektivní hodnocení kvality života, se u našich nemocných budou lišit i způsoby, jimiž nám své pocity z léčby nejsnáze sdělí.<sup>12</sup>

**I** Zachování správné volemie je důležitou součástí dialyzační léčby, podílejí se na něm reziduální diuréza a tekutina odstraněná při PD. Pravidelné hodnocení volemie v rámci klinického vyšetření spolu s kontrolou krevního tlaku by měly být součástí běžné praxe.

V populaci PD pacientů je převodnění běžným jevem a postihuje 27–67 % nemocných, častěji diabetiky. Hyperhydratace je pro nemocné s CKD nevýhodná, podílí se na rozvoji arteriální hypertenze, vede k hypertrofii levé komory. Existují zde i mortalitní data dokumentující rizika spojená s hyperhydratací.<sup>16-19</sup> Při použití bioimpedanční analýzy ve studii IPOD-PD se ukázalo, že hyperhydratace větší než 17,3 % byla asociována s vyšší mortalitou.<sup>17</sup>

Naopak nastolení euvoemie, resp. snížení stupně hyperhydratace, je spojeno s poklesem hmotnosti levé komory. Cílem léčby by tedy mělo být navození a zachování euvoemie. Toho je třeba dosáhnout kombinací opatření na straně kontroly a restrikce příjmu tekutin a soli, nastavení PD s cílem adekvátní ultrafiltrace a zachování, ev. navýšení reziduální diurézy pomocí diuretické léčby. Jako přínosné se ukazují PD roztoky obsahující icodextrin, které v dlouhé výměně vykazují vyšší ultrafiltrační (UF) potenciál a jejichž použití redukuje výskyt hyperhydratace. V menších studiích vedlo jejich užití k redukci hypertrofie levé komory.<sup>20</sup>

Dlouho je diskutován vztah mezi volemií a zachováním, resp. poklesem, reziduální renální funkce (RRF).<sup>21</sup> Rychlejší pokles RRF při agresivní ultrafiltraci s epizodami dehydratace byl popsán například ve studii NECOSAD, na druhou stranu však hyperhydratace neměla na delší zachování RRF pozitivní vliv, naopak opět zvyšovala mortalitu i riziko technického selhání léčby.<sup>22</sup>

Stav hydratace je tedy jedním z klíčových parametrů a jako takový jej hodnotíme opakovaně, tedy při každé kontrole. Zůstávají však nejasnosti v otázce, jaký je optimální způsob, kterým bychom měli hydrataci/volemií našich PD pacientů stanovovat. Nižší hodnoty biomarkerů, jako jsou natriuretický peptid typu B (BNP), resp. N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), jsou u našich nemocných spojeny s lepším přežitím,<sup>23,24</sup> na druhou stranu může být jejich hodnota ovlivněna velikostí RRF (hlavně v případě renálně eliminovaného NT-proBNP) a kardiální dysfunkcí. Nejde tedy čistě o ukazatele hydratace.

Vedle již běžně používané bioimpedanční analýzy je další perspektivní metodou ke stanovení hydratace u PD použití sonografického vyšetření plic, které může pomoci detekovat zatím klinicky němou kongesci.<sup>25-27</sup> Jako nejužitečnější se však dosud jeví klinické vyšetření s cíleným pátráním po známkách převodnění (otoky, chrůpky), sledování vývoje tělesné hmotnosti a krevního tlaku.<sup>28</sup> Zvláště zkušenosti z posledních let ukazují, že máme i jisté možnosti, jak hodnotit hydrataci nemocného bez jeho fyzické přítomnosti v ordinaci pomocí telefonických hovorů, elektronické komunikace s cílenými dotazy týkajícími se přítomnosti otoků, změn tělesné hmotnosti, krevního tlaku a UF.<sup>29</sup> Velkou výhodou je zde možnost online sledování průběhu a úprav APD léčby na některých cyklorech.

Odchyly od normotenze jsou v PD pacientů velmi časté, hypertenze je přítomna u 50–90 %, <sup>30-33</sup> hypotenze pak naopak trpí kolem 12 % nemocných.<sup>34,35</sup> Je nepochybné, že se na rozvoji hypertenze u PD významně podílí retence solí. Striktní restrikce příjmu a vyšší UF vede k poklesu TK.<sup>36</sup> Na druhou stranu závažnost hypertenze nemusí úplně reflektovat stav hydratace.<sup>37</sup>

Problémem zůstává, že ani optimální hodnota krevního tlaku u populace PD pacientů není jasná.<sup>38</sup> Provedené studie jsou observační a jejich výsledky jsou rozporuplné,<sup>39-44</sup> nicméně je pravděpodobné, že pro nemocné je rizikovější hypotenze (systolický TK < 111 mm Hg) nejspíše proto, že se na ní často podílí kardiální komorbidita.<sup>45</sup> Hypertenze je z pohledu mortality faktorem, zdá se, méně rizikovým a někteří autoři se kloní k rezervovanému přístupu a nenavyšování antihypertenzní léčby, pokud systolický TK nepřesáhne 159 mm Hg.<sup>28</sup>

- Pravidelně má být hodnocen výživový stav PD pacienta. Sledujeme pacientovu chuť k jídlu, tělesnou

hmotnost, hodnoty draslíku, bikarbonátů, fosfátů, albuminu. Může být také hodnocen a upravován příjem draslíku, fosfátů, sodíku, bílkovin, uhlohydrátů a tuků.

Korelace mezi stavem výživy, prezentovaným pomocí různých parametrů (subjective global assessment, hodnoty albuminu, prealbuminu), a mortalitou je u PD známá a podpořená daty.<sup>46</sup> Stejně tak je mortalita vyšší v případech hyperkalemie a hypokalemie. Ve druhém případě narůstá i riziko peritonitidy.<sup>47-49</sup> Přežití nemocných negativně ovlivňuje i perzistující metabolická acidóza.<sup>50</sup> Naše schopnost léčebně zasáhnout a ovlivnit malnutrici není ideální. PD léčba by měla potlačit anorexii navozenou uremií, na druhou stranu je spojena s významnými ztrátami bílkovin do dialyzátu (6–8 g/den), a PD pacienti jsou tedy hypoalbuminemii vystaveni více než nemocní léčení HD.<sup>51,52</sup> Nutriční poradenství, ve smyslu nastavení diety s vysokým obsahem bílkovin a nízkým obsahem sodíku a fosfátů je jistě namístě. Kvalitní data o jejich efektu v případě PD však chybějí. Intervence ve smyslu lepší korekce metabolické acidózy mají podle dvou randomizovaných studií na nutriční stav nemocných pozitivní efekt.<sup>53,54</sup> Korekce hypokalemie, resp. hyperkalemie je nezbytnou součástí správné léčby, jsou i medikamentózní možnosti spočívající v suplementaci, resp. užití vazačů.

- Odstraňování katabolitů by mělo být kvantifikováno pomocí  $Kt/V_{urea}$  a/nebo clearance kreatininu. Obě hodnoty vypovídají o dialyzační dávce. Nejsou však k dispozici žádná vysoce kvalitní data, která by jasně dokládala nutnost nebo přínos dosažení nějaké konkrétní hodnoty. Zvyšování  $Kt/V_{urea} \geq 1,7$  může pomoci odstranit uremické symptomy, pokud jsou přítomny, ale jsou jen velmi slabá data dokazující, že zvýšením clearance urey ovlivníme kvalitu života, technické přežití nebo mortalitu. Zachovaná RRF umožňuje zahajovat PD nižší dávkou a postupně navyšovat. Tímto přístupem můžeme snížit léčebnou zátěž a zlepšit kvalitu života. Pokud jsou symptomy, nutrice a stav hydratace pod kontrolou, není potřeba měnit PD preskripci jen kvůli dosažení arbitrárních cílů clearance.

V tomto bodě se současná doporučení asi nejvíce posouvají od těch předcházejících, kde byly jasně definovány numerické cíle, kterých bylo třeba dosahovat, aby mohla být léčba chápána jako kvalitní. Je to posun, který však bohužel není umožněn výsledky nějaké nové rozsáhlé studie. Jde spíš o posun našeho chápání výsledků studií publikovaných již na přelomu tisíciletí.<sup>55,56</sup> V randomizované mexické studii ADEMEX s 965 zařazenými pacienty bylo v intervenované skupině dosahováno  $Kt/V_{urea} > 1,94$ , zatímco ve skupině kontrolní  $Kt/V_{urea} < 1,74$ , přesto nebyl po dvou letech pozorován mortalitní rozdíl.<sup>2</sup> Ani v další randomizované studii z roku 2003, která proběhla v Hongkongu a zahrnula 320 CAPD pacientů, nebyl prokázán rozdíl v přežití mezi skupinami s  $Kt/V_{urea}$



1,5–1,7, 1,7–2,0 a  $> 2,0$ . Pouze nemocní s nejnižší hodnotou  $Kt/V_{\text{Urea}}$  zde trpěli výraznější anémií.<sup>57</sup> Výsledky některých observačních studií však přece jen jistá rizika nižší dialyzační dávky připouštějí. V rozsáhlé nizozemské studii NECOSAD<sup>58</sup> byla pozorována vyšší mortalita u anurických nemocných s  $Kt/V_{\text{Urea}} < 1,5$ . V retrospektivní americké studii v roce 2008 byl dokonce poměr  $Kt/V_{\text{Urea}} < 1,7$  vyhodnocen jako rizikový faktor zvyšující mortalitu v celé PD populaci.<sup>59</sup> Stejně tak byla ve studii z Austrálie a Nového Zélandu<sup>60</sup> mortalita vyšší u nemocných s  $Kt/V_{\text{Urea}} < 1,45$  ve srovnání se skupinou, která dosahovala  $Kt/V_{\text{Urea}} > 1,7$ .

Jak tedy výsledky hodnotit? Máme relativní dostatek důkazů, že navyšováním dávky PD s cílem dosáhnout poměru  $Kt/V_{\text{Urea}} > 1,7$  nepřinášíme nemocnému užitek. Navyšování dávky PD nad zmiňovanou hodnotu  $Kt/V_{\text{Urea}} = 1,7$  tedy pravděpodobně nemá pro nemocné význam. Naopak může být nežádoucí z pohledu potenciální vyšší zátěže léčbou. Na druhou stranu evidence o nežádoucích účincích hodnoty  $Kt/V_{\text{Urea}} < 1,7$  je slabá. Jde tedy o situaci, kdy bychom měli nemocné intenzivněji sledovat a citlivě reagovat na známky možného poddialyzování, nikoli dávku PD automaticky zvyšovat pouze na základě numerické hodnoty.

Pokud jde o zahajování PD menší než standardní dávkou s následným postupným navyšováním dávky při poklesu RRF („incremental PD“), je k dispozici pouze jedna randomizovaná studie se 139 pacienty<sup>61</sup> a pak několik studií observačních.<sup>62–64</sup> Na základě těchto prací se dá shrnout, že jde o postup, který je spojen se srovnatelnými výsledky, pokud jde o přežívání, snižuje zátěž nemocných, a co je významné, vede k pomalejšímu poklesu RRF a může oddálit zahájení plné dávky PD v průměru o jeden rok.<sup>65</sup> Jakkoli je evidence poměrně slabá, ukazuje, že jde o postup akceptovatelný a pro řadu nemocných vhodný a jimi vítaný.<sup>66</sup>

- U PD pacientů je vhodná monitorace velikosti reziduální renální funkce a objemu reziduální diurézy s následnou snahou o co možná nejdelší zachování obojího.

Jen v málokterém směru máme v léčbě PD tolik dat jako těch týkajících se významu RRF. Velikost RRF je významným nezávislým prediktorem přežití pacientů v programu RRT.<sup>67</sup> V případě nemocných léčených PD by popsán 40% pokles relativního rizika úmrtí na každých 10 l/týden/1,73 m<sup>2</sup> renální clearance kreatininu.<sup>68</sup> V reanalýze studie CANUSA bylo u souboru 680 pacientů zaznamenáno 12% snížení relativního rizika úmrtí na každých 5 l/týden/1,73 m<sup>2</sup> glomerulární filtrace (GFR), a to na rozdíl od velikosti peritoneální clearance kreatininu, která nebyla s poklesem mortality asociována.<sup>69</sup> Obdobné závěry měly pak i další studie.<sup>70</sup> Ukazuje se, že vztah k přežívání má nejen prostá velikost RRF, ale i rychlost jejího poklesu.<sup>71</sup> Příčin, proč zachovaná RRF přežívání zlepšuje, je více. Byl prokázán

pozitivní vliv na zachování euvolemie, zlepšení kontroly krevního tlaku, zlepšení nutričního stavu, nižší potřeba erytropoézu stimulujících látek (ESA), redukce systémové inflamace, nižší riziko rozvoje peritonitidy.<sup>69,72</sup> Ve studii CANUSA byl dokonce objem moči silnějším prediktorem lepšího přežití než velikost reziduální GFR.<sup>3</sup> Lepší kontrola volemie může být tedy faktorem zásadním. Na horší prognóze anurických nemocných se pak podílí větší závažnost hypertrofie levé komory srdeční a potřeba intenzivnější antihypertenzní medicíny. Není překvapivé, že ve srovnání s nemocnými se zachovanou RRF trpí anurici častěji anémií, mají vyšší nároky na ESA a horší výživové parametry.<sup>73</sup>

Navyšování dávky PD při poklesu diurézy, resp. RRF tedy tento pokles částečně kompenzuje, ale nenahrazuje jej zcela. Jde-li například o clearance středních molekul a látek s významnou vazbou na bílkoviny, je RRF nezastupitelná.<sup>74,75</sup>

Snaha o co nejdelší zachování reziduální diurézy a RRF je tedy v rámci poskytování vysoce kvalitní péče jedním z velmi důležitých momentů.<sup>76</sup> Jak tedy RRF nejlépe zachovat? Již samotná volba PD jako metody RRT vede ve srovnání s HD k výrazně pomalejší ztrátě RRF, o 50–65 %.<sup>77</sup> Pokud jde o vliv metody PD na rychlost poklesu RRF, existují náznaky, že APD vede ke ztrátě RRF rychleji než CAPD.<sup>78–80</sup> Data však nejsou jednotná, a volba metody tedy tento faktor zohledňovat nemusí.<sup>81</sup> Ukazuje se rovněž, že ani zahajování PD nižší dávkou nevede k lepší ochraně RRF.<sup>82</sup> Vliv volemie na zachování, resp. pokles RRF byl popsán výše. Moderní PD roztoky s nízkým obsahem degradačních produktů glukózy (GDP) a neutrálním pH mají na zachování RRF pozitivní vliv, byť výsledky zprvu nebyly zcela jednoznačné.<sup>83</sup> Obava z rychlejšího poklesu RRF při vyšší UF při použití roztoků obsahujících icodextrin se nepotvrdila.<sup>83</sup> Přes pochopitelné obavy nevede krátkodobá léčba aminoglykosidy k poklesu RRF,<sup>84</sup> stejně tak je i podání kontrastních látek v rámci radiodiagnostiky u PD nemocných bezpečné.<sup>85</sup> Použití furosemidu vede k zachování vyšší diurézy. Byť se ve vyšším objemu moči neodráží vyšší GFR, podílí se nepochybně na zachování euvolemie a vyšší exkreci natria.<sup>86</sup> Rychlost poklesu RRF snižuje léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů pro angiotenzin.<sup>77</sup>

- U pacientů se špatnou prognózou nebo starých a křehkých může být dávka PD redukována, pokud je snížení zátěže léčbou přínosné z pohledu zlepšení/zachování kvality života.

Stárnutí populace dialyzovaných nás stále častěji staví před rozhodnutí, jak intenzivně naše křehké nemocné se špatnou prognózou léčit. Pokud to někde platí dvojnásob, pak právě zde bychom si ve smyslu současných doporučení měli stanovit jako hlavní cíl kvalitu života nemocného. Redukce dávky PD léčby je zde logickým krokem, jenž vede ke snížení zátěže léčbou a umožňuje

nemocnému a jeho blízkým prožít zbývajících čas v co možná největším klidu a pohodě. Pochopitelně bychom ani zde neměli rezignovat na řešení symptomů, které mohou nemocného obtěžovat, jako například hyperhydratace s dušností. Rozhodování o snížení dávky PD je pak třeba více než jiné činit v těsné spolupráci s nemocným, ev. s jeho blízkými. Samotné snížení dávky PD by se zároveň nemělo stát rozhodujícím faktorem vedoucím k dalšímu zhoršení celkového stavu.<sup>87</sup>

Závěrem je možno konstatovat, že přes trvalý nedostatek kvalitních randomizovaných studií v rámci PD nás současné doporučení upozorňuje na celou řadu faktorů, které jsou pro život a kvalitní léčbu našich pacientů důležité a jimž bychom měli věnovat pozornost. Zároveň nejde o doporučení, která by nás příliš svazovala, ale naopak akcentují potřebu samostatného klinického uvažování, úprav léčby pro potřeby nemocného a ve spolupráci s ním a jeho blízkými.

## LITERATURA

- Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:244–253.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.
- Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
- Lo WK, Bargman JM, Burkart J, et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:520–522.
- Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;96:37–47.
- Morton RL, Sellars M. From patient-centered to person-centered care for kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:623–625.
- Blake PG, Brown EA. Person-centered peritoneal dialysis prescription and the role of shared decision-making. *Perit Dial Int* 2020;40:302–309.
- Wang AY, Zhao J, Bieber B, et al. International comparison of peritoneal dialysis prescriptions from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). *Perit Dial Int* 2020;40:310–319.
- Bieber SD, Burkart J, Golper TA, et al. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. *Am J Kidney Dis* 2014;63:1027–1037.
- Blake PG, Dong J, Davies SJ. Incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:320–326.
- Grubbs V, Moss AH, Cohen LM, et al. A palliative approach to dialysis care: a patient-centered transition to the end of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2203–2209.
- Finkelstein FO, Foo MW. Health-related quality of life and adequacy of dialysis for the individual maintained on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:270–273.
- Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item ShortForm Survey (KDQOL-36) in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71:461–468.
- Wu AW, Fink NE, Cagney KA, et al. Developing a health-related quality-of-life measure for end-stage renal disease: The CHOICE Health Experience Questionnaire. *Am J Kidney Dis* 2001;37:11–21.
- Rebollo P, Alvarez-Ude F, Valdés C, et al. Different evaluations of the health related quality of life in dialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:833–840.
- Guo Q, Yi C, Li J, et al. Prevalence and risk factors of fluid overload in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2013;8:e53294.
- Van Biesen W, Verger C, Heaf J, et al. Evolution over time of volume status and PD-related practice patterns in an incident peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:882–893.
- Jones CH, Newstead CG. The ratio of extracellular fluid to total body water and technique survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;24:353–358.
- Tabinor M, Elphick E, Dudson M, et al. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:4441.
- Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003;63:1556–1563.
- Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, et al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588–593.
- Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1046–1053.
- Wang AY, Lam CW, Yu CM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:321–330.
- Paniagua R, Amato D, Mujais S, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:407–415.
- Maines M, Catanzariti D, Angheben C, et al. Intrathoracic impedance and ultrasound lung comets in heart failure deterioration monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:968–974.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–591.
- Torino C, Gargani L, Sicari R, et al. The agreement between auscultation and lung ultrasound in hemodialysis patients: the LUST study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:2005–2011.
- Teitelbaum I. Delivering high-quality peritoneal dialysis: what really matters? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1–3.
- Bieber SD, Weiner DE. Telehealth and home dialysis: a new option for patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1288–1290.
- Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1536–1540.
- Shen JJ, Mitani AA, Saxena AB, et al. Determinants of peritoneal dialysis technique failure in incident US patients. *Perit Dial Int* 2013;33:155–166.
- Jhee JH, Park J, Kim H, et al. The optimal blood pressure target in different dialysis populations. *Sci Rep* 2018;8:14123.
- Li W, Xu R, Wang Y, et al. Association of body mass index and uncontrolled blood pressure with cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients. *J Human Hypert* 2019;33:106–114.
- Malliaras M, Passadakis P, Panagoutsos S, et al. Hypotension in patients on chronic peritoneal dialysis: etiology, management, and outcome. *Adv Perit Dial* 2002;18:49–54.
- Shetty A, Afthentopoulos IE, Oreopoulos DG. Hypotension on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1996;45:390–397.
- Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, et al. Strict volume control normalizes hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:588–593.
- Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European body composition monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* 2011;6:e17148.
- Wang AY, Dong J, Xu X, Davies S. Volume management as a key dimension of a high-quality PD prescription. *Perit Dial Int* 2020;40:282–292.
- Udayaraj UP, Steenkamp R, Caskey FJ, et al. Blood pressure and mortality risk on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:70–78.

40. Wang AY, Lam CW, Chan IH, et al. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension* 2010;56:210–216.
41. Hakemi MS, Golbabei M, Nassiri A, et al. Predictors of patient survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis: 10-year experience in 2 major centers in Tehran. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:44–49.
42. Sipahioğlu MH, Kucuk H, Unal A, et al. Impact of arterial stiffness on adverse cardiovascular outcomes and mortality in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2012;32:73–80.
43. Vejakkam P, Thakkinthian A, Ingsathit A, et al. Prognostic factors of all-cause mortalities in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a cohort study. *BMC Nephrol* 2013;14:28.
44. Zhang X, Yu D, Cai Y, et al. Dose-response between cardiovascular risk factors and cardiovascular mortality among incident peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:628–638.
45. Goldfarb-Rumyantsev AS, Baird BC, Leypoldt JK, Cheung AK. The association between BP and mortality in patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1693–1701.
46. Mehrotra R, Kopple JD. Protein and energy nutrition among adult patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:194–212.
47. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1272–1284.
48. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, et al.; all centers that contributed to BRAZPD II Study. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a propensity-matched score study. *PLoS One* 2015;10:e0127453.
49. Chuang YW, Shu KH, Yu TM, et al. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1603–1608.
50. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:254–264.
51. Westra WM, Kopple JD, Krediet RT, et al. Dietary protein requirements and dialysate protein losses in chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27:192–195.
52. Mehrotra R, Duong U, Jiwakanon S, et al. Serum albumin as a predictor of mortality in peritoneal dialysis: comparisons with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:418–428.
53. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H, et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997;52:1089–1095.
54. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2119–2126.
55. Boudville N, Moraes TP. 2005 Guidelines on targets for solute and fluid removal in adults being treated with chronic peritoneal dialysis: 2019 Update of the literature and revision of recommendations. *Perit Dial Int* 2020;40:254–260.
56. Teitelbaum I, Glickman J, Neu A, et al. KDOQI US Commentary on the 2020 ISPD Practice Recommendations for Prescribing High-Quality Goal-Directed Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2020;77:157–171.
57. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64:649–656.
58. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:1199–1205.
59. Fried L, Hebah N, Finkelstein F, Piraino B. Association of Kt/V and creatinine clearance with outcomes in anuric peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1122–1130.
60. Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Peritoneal small solute clearance is nonlinearly related to patient survival in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *Perit Dial Int* 2009;29:637–646.
61. Yan H, Fang W, Lin A, et al. Three versus 4 daily exchanges and residual kidney function decline in incident CAPD patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:506–513.
62. Ankawi G, Woodcock NI, Jain AK, et al. The use of incremental peritoneal dialysis in a large contemporary peritoneal dialysis program. *Can J Kidney Health Dis* 2016;3:2054358116679131.
63. Sandrini M, Vizzardi V, Valerio E, et al. Incremental peritoneal dialysis: a 10 year single-center experience. *J Nephrol* 2016;29:871–879.
64. Agar BU, Sloand JM. Single daily icodextrin exchange as initial and solitary therapy. *Perit Dial Int* 2018;38:119–124.
65. Garofalo C, Borrelli S, De Stefano T, et al. Incremental dialysis in ESRD: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2019;32:823–836.
66. Blake PG, Dong J, Davies SJ. Incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:320–326.
67. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, et al. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:85–90.
68. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, et al. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000;58:446–457.
69. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158–2162.
70. Szeto CC, Wong TY, Leung CB, et al. Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of Chinese CAPD patients. *Kidney Int* 2000;58:400–407.
71. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2909–2914.
72. Han SH, Lee SC, Ahn SV, et al. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2653–2658.
73. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:396–403.
74. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int* 2003;64:2238–2243.
75. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:512–519.
76. Chen CH, Perl J and Teitelbaum I. Prescribing high-quality peritoneal dialysis: The role of preserving residual kidney function. *Perit Dial Int* 2020;40:274–281.
77. Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556–564.
78. Hidaka H, Nakao T. Preservation of residual renal function and factors affecting its decline in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:184–191.
79. Hiroshige K, Yuu K, Soejima M, et al. Rapid decline of residual renal function in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996;16:307–315.
80. Hufnagel G, Michel C, Queffeuilou G, et al. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1224–1228.
81. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. *Am J Kidney Dis* 2014;63:1027–1037.
82. Yan H, Fang W, Lin A, et al. Three versus 4 daily exchanges and residual kidney function decline in incident CAPD patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:506–513.
83. Cho Y, Johnson DW, Craig JC, et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Sys Rev* 2014;(3):Cd007554.
84. Baker RJ, Senior H, Clemenger M, et al. Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 670–675.
85. Dittrich E, Puttinger H, Schillinger M, et al. Effect of radio contrast media on residual renal function in peritoneal dialysis patients – a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1334–1339.
86. Medcalf JF, Harris KP and Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001;59:1128–1133.
87. Brown EA, Hurst H. Delivering peritoneal dialysis for the multi-morbid, frail and palliative patient. *Perit Dial Int* 2020;40:327–332.



# AA amyloidóza – nejenom získaná, ale i hereditární forma je možná

Sikora J, Kmochová T, Mušálková D, et al. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis.

*Kidney Int* 2022;101:349–359.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** AA amyloidóza – nefrotický syndrom – renální selhání – tocilizumab

AA amyloidóza je onemocnění charakterizované ukládáním amyloidových depozit do tkání, což vede k jejich poškození. Amyloidogenním prekursorem cirkulujícím v krvi je sérový amyloid A (SAA), který patří mezi proteiny akutní fáze. Tento protein, jenž se skládá ze 104 aminokyselin, je vychytáván z cirkulace ve tkáních, kde je v důsledku chybného prostorového uspořádání a za pomoci proteáz a s přispěním glykosaminoglykanů přeměňován na amyloid A, který infiltruje extracelulární prostory postižených orgánů (zejména ledvin, sleziny, jater a střeva). V případě poškození ledvin způsobuje těžký nefrotický syndrom. AA amyloidóza komplikuje chronická zánětlivá onemocnění, u kterých je trvale zvýšená produkce proteinů akutní fáze, včetně SAA. Mezi tyto choroby patří třeba revmatoidní artritida, ankylozující spondyloartritida, ulcerózní kolitida či Crohnova choroba. Až u jedné čtvrtiny pacientů s AA amyloidózou však nejsme v současné době schopni, i přes použití sofistikovaných zobrazovacích metod, vyvolávající onemocnění identifikovat.

Protein SAA je produktem několika genů SAA (dominantní úlohu má gen SAA1), přičemž během inflamace dochází v játrech k syntéze zejména proteinů SAA1 a SAA2, což je proces mediovaný prozánětlivými cytokiny – interleukinem 1, interleukinem 6 a tumor nekrotizujícím faktorem alfa.<sup>1</sup> Na tvorbě amyloidových depozit se podílí zejména protein SAA1. Gen SAA1 má několik alelických izoform, z nichž populačně nejčastější jsou SAA1.1, SAA1.3 a SAA1.5. Uvedené izoformy se kategorizují na základě genetické konstituce v nukleotidových tripletech kódujících aminokyseliny 70 a 75 proteinu SAA1. Přítomnost alely SAA1.1 je u bělošské rasy spojena s tři- až sedminásobně vyšším rizikem rozvoje amyloidózy.<sup>2</sup>

Komentovaný článek (Sikora, 2022) popisuje rodinu, ve které AA amyloidóza postihla několik jejích členů ve čtyřech generacích a dědičnost má charakteristiky au-

tozomálně dominantního onemocnění. Rodina je bělošské rasy a nemáme povědomí o tom, že by některý z předků pocházel z etnicky vzdáleného regionu. U nikoho z členů rodiny nebylo nalezeno žádné vyvolávající zánětlivé onemocnění, včetně autoinflamatorních syndromů, jako jsou familiární středomořská horečka, hyper-IgD syndrom či některé z kryopyrinopatií. U postižených členů rodiny jsou zjištěny středně zvýšené hodnoty SAA v séru (mezi 15–50 mg/l; norma do 6,6 mg/l) a zcela normální hodnoty C-reaktivního proteinu, stejně jako leukocytů v krvním obraze. Dominantně postiženým orgánem jsou ledviny. U některých členů rodiny se poškození manifestuje menší proteinurií s progredujícím poklesem glomerulární filtrace (GF), u jiných je přítomna nefrotická proteinurie. Postižení dalších orgánů se vyvíjí až později a je charakterizováno zejména tyreopatií, hepatopatií či infiltrací střeva amyloidem. Postižení srdce je až pozdním znakem choroby.

Diagnostickeý maraton započal v roce 2006 u probandky z třetí generace rodiny, u které se onemocnění poprvé manifestovalo postižením ledvin s významnou proteinurií již v mladém věku (25 let) a progredovalo až do selhání ledvin v 37 letech s rekurencí AA amyloidózy v transplantované ledvině. I ta nakonec selhala a nemocná znovu zahájila dialyzační léčbu. V průběhu života se u ní masivní depozita amyloidu prokázala i v dalších orgánech, jako byly štítnice, žlučník, střeva či myokard. Podrobná anamnéza odhalila, že její matka zemřela ve věku 24 let na sepsi sedm týdnů po porodu probandky, přičemž autopsie odhalila depozita amyloidu v ledvinách a slezině. Všichni její tři bratři zemřeli mezi 50.–60. rokem života na selhání ledvin a u všech byla prokázána depozita AA amyloidu v ledvinách či v jiných orgánech. Babička probandky (matka matky) pak zemřela ve věku 55 let na blíže neurčené selhání ledvin. Ta byla pravděpodobně první postiženou osobou v rodině. Onemocnění bylo dále prokázáno u dvou bratranců

a jedné sestřenice probandky a u jednoho jejího syna. Další tři jedinci ve čtvrté generaci mají setrvale vysoké hodnoty SAA, ale onemocnění se u nich doposud nemanifestovalo.

V rodině byla opakovaně prováděna vazebná genetická analýza za účelem identifikace kauzální patogení varianty (mutace). Problémem těchto studií ale byla nejistá fenotypická kategorizace některých příbuzných. Dlouhodobým klinickým sledováním a opakovaným měřením koncentrací SAA v séru se však i tento problém postupně podařilo překonat a členy rodiny jednoznačně roztrždit na postižené (včetně klinicky presymptomatických) a nepostižené. V roce 2020 bylo v rodině provedeno celogenomové sekvenování. U všech postižených byla nalezena unikátní heterozygotní varianta v promotoru genu SAA1. U zdravých členů rodiny tato změna přítomna není. Podstatné je, že uvedená promotorová varianta je v genetické vazbě s izoformou SAA1.1. U postižených je doložena unikátní genetická konstituce charakterizovaná přítomností promotorové mutace a amyloidogenní protein SAA1.1 kódující sekvence na jedné z (dvou) alel genu SAA1. Funkční studie v buněčných kulturách potvrdily, že kritická varianta zvyšuje bazální transkripční aktivitu promotoru SAA1 přibližně dvakrát. Podrobná proteomická analýza řady histologických preparátů (včetně testování mikrodisekovaných amyloidních depozit v Mayo Clinic),

kteří pocházely od několika členů rodiny a obsahovaly AA amyloidózu, ukázala, že depozita jsou tvořena výlučně variantou proteinu SAA1.1.

S ohledem na velmi nepříznivý vývoj onemocnění s rizikem renálního selhání v mladém věku byla snaha najít nějakou léčbu, a to i přesto, že bylo nepochybné, že jde o hereditární onemocnění. Kolchicin, který v některých případech snižuje koncentrace SAA, kortikoidy ani alkylační cytostatika nevedly ke snížení jeho koncentrace a k potlačení příznaků onemocnění. Příznivý efekt mělo až podávání tocilizumabu, monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin 6. Tocilizumab v dávce 162 mg aplikovaný jedenkrát týdně subkutánně dosáhl snížení koncentrace SAA u většiny postižených jedinců a u všech pak stabilizoval renální funkci a vedl k poklesu či vymizení proteinurie. I když nejde o cílenou léčbu, významným způsobem snížil riziko progresu onemocnění. Nemocní léčbu velmi dobře tolerují a u žádného z nich nemusela být léčba redukována či přerušena, a to ani v době covidové pandemie.

Komentovaný článek odhaluje nový rozměr v diagnostice a léčbě nemocných s AA amyloidózou, kdy se ukazuje, že AA amyloidóza může mít hereditární podklad. Identifikace přesné mutace pak může vést k vývoji nových léků blokujících produkci proteinu SAA1.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.; MUDr. Jakub Sikora, Ph.D.

AA amyloidóza historicky patřila mezi nejčastější formy amyloidózy vyskytující se v našich zeměpisných šířkách. V posledních dvou dekáдах ale dochází k tomu, že pacientů s onemocněním ubývá, zejména v důsledku dřívější diagnostiky a účinnější léčby chorob vedoucích ke vzniku AA amyloidózy. Se zavedením biologické léčby do terapie většiny revmatických onemocnění, ale i do léčby nespecifických střevních zánětů a dalších chronických infekčních onemocnění klesají nejen absolutní počty těchto nemocných, ale především podíl relativního zastoupení této formy amyloidózy na celkovém počtu nemocných s amyloidózou. Výrazně naopak přibývá pacientů s AL amyloidózou, a to zejména u jedinců starších 60 let, což je nepochybně způsobeno zvýšeným výskytem monoklonálních gamapatií ve vyšším věku, ale i procesy spojenými se stárnutím, které přispívají k rozvoji amyloidózy jako takové. V důsledku lepší diagnostiky umíme dnes také odhalit a identifikovat nové formy amyloidózy, které jsme dříve neznali (amyloidóza způsobená ukládáním fibrinogenu A $\alpha$ , apolipoproteinů I a II či leukocyty chemotaktizujícího faktoru 2), nebo jsme je znali, ale neuměli je dobře diagnostikovat (např. transthyretinová amyloidóza). I v současné době se objevují stále nové a nové proteiny, které mohou za určitých podmínek vyvolat systémovou či lokalizovanou formu amyloidózy. Podle poslední nomenklatury z roku 2018 bylo doposud identifikováno 36 lidských a 6 zvířecích amyloidogenních prekursorů.<sup>3</sup>

Zajímavé a částečně i překvapivé jsou v případě studované rodiny dvě věci. První z nich je, že nositelé mutace v promotoru genu SAA1 mají jen mírně či středně zvýšené hodnoty SAA, přesto u nich k rozvoji onemocnění dojde. Vysvětlením může být jeho setrvalé zvýšení, což zřejmě stačí k tomu, aby amyloidová depozita mohla vzniknout a dále narůstat.<sup>4</sup> Obici a Bellotti se ve svém komentáři k článku (Sikora, 2022) obsáhle zamýšlejí nad touto pravděpodobnou příčinou, která může vést k rozvoji AA amyloidózy. Nacházejí paralelu se zvířecím modelem, který publikoval Simons v roce 2013.<sup>5</sup> V tomto modelu transgenních myši byl promotor genu pro SAA upraven tak, aby po podání doxycyklinu docházelo ke zvýšené expresi amyloidogenní alely SAA2. Myši, které dostávaly doxycyklin v potravě ve vyšších dávkách, měly výrazně zvýšenou produkci SAA a docházelo u nich k akcelerovanému nárůstu amyloidových depozit v porovnání s těmi, které dostávaly stabilně nižší dávky doxycyklinu. Zajímavé ale bylo, že k čím většímu nárůstu amyloidových depozit docházelo, tím nižší byly koncentrace SAA v séru. Kinetika hodnot SAA v séru by tedy mohla do určité míry ukazovat na to, co se děje uvnitř amyloidových depozit.

Druhým zajímavým aspektem je lokalizace identifikované mutace. Většina ostatních doposud popsanych mutací u hereditárních amyloidóz se nachází v kódujících sekvencích příslušných genů. Výsledkem těchto změn jsou proteiny náchylnější k chybnému prostorovému uspořádání či ke zvýšené agregabilitě

(např. amyloidóza z depozice transtyreтину). V případě uvedené rodiny (Sikora, 2022) je mutace lokalizována do promotorové části genu a je zodpovědná za zvýšení produkce SAA1, a to zhruba na dvojnásobnou hodnotu. To je něco nového, co přibližuje popsanou formu hereditární AA amyloidózy spíše k těm sekundárně navozeným, u kterých zvýšená koncentrace SAA nicméně není vyvolána zánětem, ale je způsobena genetickou mutací.

Komentovaný článek je výsledkem dlouhodobého úsilí týmu odborníků z několika pracovišť v ČR, které vedlo k odhalení příčiny hereditární formy AA amyloidózy v jedné české rodině. Jako členové tohoto týmu můžeme říci, že to nebyla lehká cesta, ale byla nakonec korunována úspěchem. K jeho dosažení bylo potřeba opakovaných vyšetřování mnoha členů postižené ro-

diny, ale i nespočetných konzultací mezi kliniky a genetiky, bez nichž by výsledku nebylo dosaženo. Nyní nezbyvá než doufat, že tato práce bude přínosem i pro další lékaře, kteří mají v péči nemocné s AA amyloidózou bez zjevné vyvolávající příčiny, a otevře prostor pro nové bádání v oblasti AA amyloidózy, která doposud byla považována za získané onemocnění. I když podávání tocilizumabu je v případě této rodiny částečně efektivní, ideální by bylo zahájit vývoj léků cílených přímo na produkci SAA1 či zasahujících do procesu transkripce genu, jako jsou monoklonální protilátky či malé interferující RNA.

Poděkování: Výsledky byly získány díky grantové podpoře Ministerstva zdravotnictví České republiky (AZV NU21-07-00033) a projektu MZ ČR RVO-VFN64165.

#### LITERATURA

1. Westermarck GT, Fandrich M, Westermarck P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Ann Rev Pathol* 2015;10:321–344.
2. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet* 2000;67:1136–1143.
3. Benson M, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–219.
4. Obici L, Bellotti V. AA amyloidosis without systemic inflammation: when clinical evidence validates predictions of experimental medicine. *Kidney Int* 2022;101:219–221.
5. Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, et al. Pathogenic mechanisms of amyloid A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:16115–16120.

# Léčba fibrilace síní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Bansal N, Zelnick LR, Reynolds K, et al. Management of adults with newly diagnosed atrial fibrillation with and without CKD.

*J Am Soc Nephrol* 2022;33:442–453.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** fibrilace síní – chronické onemocnění ledvin – kardiovaskulární onemocnění – kardiovaskulární riziko

Fibrilace síní se vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) dvakrát častěji než v běžné populaci a postihuje více než 20 % všech pacientů s CKD.<sup>1,2</sup> Fibrilace síní je u pacientů s CKD spojena nejen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, ale i s vyšším rizikem progresu CKD do chronického selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.<sup>3</sup> Řada studií ukázala, že pacienti s fibrilací síní a CKD jsou méně často než pacienti s normální renální funkcí léčeni doporučenou medikací a méně často jsou jim nabízeny intervence, jako jsou kardioverze či radiofrekvenční ablace i (alespoň v minulosti) koronární angiografie.<sup>4</sup> V německé studii<sup>5</sup> bylo méně pacientů s fibrilací síní a CKD léčeno antiarytmiky a intervencemi, ale tito pacienti byli srovnatelně často jako pacienti s fibrilací síní v běžné populaci léčeni betablokátory a antikoagulancii.

V komentované studii byla získána data týkající se léčby fibrilace síní od velkého počtu pacientů s CKD a nově vzniklou fibrilací síní v letech 2010–2017. Data byla získána z elektronických systémů řízené péče Kaiser Permanente ze Severní a Jižní Kalifornie, které zajišťují standardizovanou péči přibližně devíti milionům pojištěných obyvatel.

Renální funkce byla u studovaných pacientů hodnocena pomocí odhadované glomerulární filtrace (eGFR) vypočítané na základě alespoň dvou stabilních měření koncentrace kreatininu v séru v intervalu delším než 90 dní dle rovnice ze studie CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration, zahrnující koncentraci kreatininu v séru, věk, pohlaví a rasu). CKD bylo definováno jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pak bylo dále klasifikováno na skupiny s eGFR 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Hodnocena byla léčba v prvním roce po stanovení diagnózy fibrilace síní se zaměřením na léčbu bezprostředně po stanovení diagnózy. Sledována byla léčba zaměřená

na snížení tepové frekvence (betablokátory, blokátory kalciových kanálů, digoxin), antiarytmika (amiodaron, sotalol, disopyramid, flekainid, propafenon, dronedaron, dofetilid), antiagregancia neobsahující kyselinu acetylsalicylovou (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) a antikoagulancia (warfarin a přímá perorální antikoagulancia [DOAC]). Dále byly sledovány cílené procedury (kardioverze, radiofrekvenční ablace, atrioventrikulární nodální ablace se zavedením kardiostimulátoru).

K dispozici také byla demografická a laboratorní data a informace o komorbiditách. Byl rovněž vypočten index ATRIA, který u pacientů s fibrilací síní odhaduje riziko cévní mozkové příhody<sup>6</sup> a pracuje s ukazateli, jako jsou věk, předchozí cévní mozková příhoda, pohlaví, diabetes, chronické srdeční selhání, hypertenze, proteinurie a eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo terminální selhání ledvin a index HAS-BLED, který predikuje u pacientů s fibrilací síní roční riziko velkého krvácení na základě přítomnosti hypertenze, CKD (definovaného jako dialýza, transplantace nebo koncentrace kreatininu v séru > 200 μmol/l), jaterního onemocnění, anamnézy cévní mozkové příhody, předchozího velkého krvácení, užívání medikace, jež zvyšuje riziko krvácení (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, nesteroidní antirevmatika), a příjmu alkoholu.

Z celkového počtu 115 564 pacientů s nově vzniklou fibrilací síní jich mělo 39 490 (34 %) CKD. Pacienti s CKD byli ve srovnání s pacienty bez CKD významně starší (80,3 ± 9,2 roku vs. 71,9 ± 11,5 roku), častěji šlo o ženy (51 % vs. 43,3 %), tito nemocní měli častěji chronické srdeční selhání (30,8 % vs. 14,6 %), dyslipidemii (87,9 % vs. 78,3 %) i diabetes (44,6 % vs. 32,2 %). Pacienti s CKD také vstupně (již před vznikem fibrilace síní) častěji užívali betablokátory (60,8 % vs. 46,9 %), blokátory kalciových kanálů (38,5 % vs. 25,3 %), diuretika (58,4 % vs. 40,2 %) a statiny (69,5 % vs. 56,7 %) a hrozilo jim vyšší riziko cévní



mozkové příhody dle indexu ATRIA (vysoké riziko 89,5 % vs. 39,3 %).

Nejčastěji používanými léky byly u pacientů s fibrilací síní přípravky zaměřené na zpomalení tepové frekvence (65 % pacientů bez CKD) a antikoagula (50 % pacientů bez CKD), antiarytmika (12 % pacientů bez CKD). Intervence (nejčastěji kardioverze, 7 % pacientů bez CKD) byly méně časté.

Podíl pacientů s CKD, kteří dostávali léky zpomalující tepovou frekvenci, DOAC, antiarytmika nebo absolvovali kardioverzi či radiofrekvenční ablaci, byl nižší než u pacientů bez CKD.

## KOMENTÁŘ

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

*V komentované studii byla tedy zachycena jasná asociace mezi závažností CKD (klesající odhadovanou glomerulární filtrační) a snižující se intenzitou všech sledovaných typů medikamentózní i intervenční léčby fibrilace síní, a to i po korekci na přítomné komorbidity.*

*Je tak zřejmé, že bychom měli na jedné straně znovu přehodnotit dostupné doklady pro účinnost a bezpečnost různých způsobů léčby u pacientů s CKD a na druhé straně zřejmě u těchto pacientů zlepšit léčbu fibrilace síní s ohledem na dlouhodobou kardiovaskulární i renální prognózu. Ve srovnání se dvěma předchozími studiemi<sup>5,7</sup> byli v komentované studii pacienti s CKD méně často léčeni i léky zpomalujícími tepovou frekvenci.*

*Omezenou preskripční medikace u pacientů s fibrilací síní a CKD jistě ovlivňuje nedostatek (až úplná absence) dat z randomizovaných kontrolovaných studií a trvalá nejistota ohledně toho, jaký je u těchto pacientů poměr mezi přínosem a riziky různých způsobů léčby. Data z některých observačních studií naznačují, že pacienti s fibrilací síní a CKD mohou na některé způsoby léčby reagovat jinak než pacienti s fibrilací síní v běžné populaci. Nasazení léků zpomalujících tepovou frekvenci může vést u pacientů se sníženou renální funkcí častěji k hypotenzi, pravděpodobně v souvislosti s užíváním další antihypertenzní medikace, a k bradykardií, pravděpodobně vzhledem k výraznému snížení renální clearance s následným prodloužením biologického poločasu některých betablokátorů až na dvojnásobek.<sup>8</sup>*

*Pacienti s CKD byli významně méně často léčeni DOAC i warfarinem, zejména pacienti s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, což jistě souvisí s tím, že pacienti s CKD mají nejen vyšší riziko cévní mozkové příhody, ale i krvácení.<sup>9,10</sup> V subanalýze studie SPAF III zaměřené na 516 pacientů s fibrilací síní a CKD (eGFR  $30-49$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) snížil warfarin s dávkami upravenými dle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) ve srovnání s fixním warfarinem kombinovaným s kyselinou acetylsalicylovou riziko cévní mozkové příhody, aniž by zvýšil riziko závažného krvácení.<sup>11</sup>*

*Nejvýraznější rozdíl byl v podílu pacientů léčených DOAC. Pacienti s CKD dostávali DOAC významně méně často, rozdíl*

*Pravděpodobnost toho, že pacienti dostanou stejnou terapii jako pacienti bez CKD, klesala s poklesem eGFR a byla výrazně vyjádřena zejména u pacientů s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ve skupině pacientů s eGFR  $15-29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dostávalo bradykardizující medikaci ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí o 39 % méně pacientů, warfarin o 11 % méně a DOAC o 77 % méně pacientů. U pacientů s eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byl tento rozdíl ještě výraznější. I po korekci na přítomné komorbidity byli pacienti s eGFR  $15-29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o 27 % méně často léčeni intervencemi, a u pacientů s eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dokonce o 52 % méně častěji.*

*byl výrazný zejména u pacientů s nižší eGFR, což jistě souvisí s tím, že pro tuto populaci existují z hlediska účinnosti a bezpečnosti DOAC velmi omezená data. V současné době probíhá u pacientů s fibrilací síní a CKD několik studií s DOAC, včetně dvou studií srovnávajících apixaban s warfarinem u pacientů na dialýze. Post hoc analýzy velkých randomizovaných kontrolovaných studií s DOAC, které hodnotily subpopulaci pacientů se sníženou eGFR (eGFR  $30-59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ukázaly, že u pacientů s CKD3 jsou DOAC minimálně srovnatelně účinná a bezpečná jako u pacientů bez CKD.<sup>12,13</sup>*

*Nedávno publikované výsledky studie<sup>14</sup> ukázaly, že u hemodialyzovaných pacientů s fibrilací síní snížil rivaroxaban v dávce 10 mg ve srovnání s warfarinem riziko fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod o 59 % a současně snížil o 61 % i riziko velkého nebo život ohrožujícího krvácení.*

*Pacienti s fibrilací síní a CKD měli v této studii ve shodě s již citovanou starší (pacienti byli nabíráni v letech 2004–2006) a menší německou studií<sup>15</sup> v závislosti na úrovni renální funkce klesající šanci být léčeni kardioverzí nebo radiofrekvenční ablaci.*

*V německé studii<sup>15</sup> byli také pacienti s fibrilací a CKD méně často léčeni antiarytmiky, i když v rámci této skupiny léků byli o něco častěji léčeni amiodaronem. V této komentované studii nebyly po korekci na rozdíly v komorbiditách zjištěny žádné rozdíly v užívání antiarytmik mezi pacienty s fibrilací síní a sníženou, resp. normální renální funkcí.*

*Co udělat pro to, aby se léčba fibrilace síní u pacientů s CKD zlepšila? Především by bylo třeba mít více dat z randomizovaných klinických studií provedených specificky u pacientů se sníženou renální funkcí, včetně pacientů léčených náhradou funkce ledvin. Je zřejmé, že s klesající renální funkcí může být účinnost a bezpečnost řady léků a procedur ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí rozdílná. Abychom porozuměli rozdílům v preskripci léků a indikaci procedur, měli bychom mít také informace týkající se důvodů, proč lékaři tyto léky nebo intervence indikují méně často, a také stanoviska pacientů. Nevíme, zda např. intervence neodmítají častěji než pacienti bez CKD.*

*Hlavní předností komentované studie je velká dobře charakterizovaná a srovnatelným způsobem léčená populace s nově vzniklou fibrilací síní s kvalitními informacemi o medikaci, se spolehlivě určeným stadiem CKD a informacemi o řadě komorbidit. Nevýhodou je retrospektivní a observační charakter*

*studie, který neumožňuje posoudit důvody, proč byli (nebo nebyli) individuální pacienti léčeni některými léky nebo proč u nich byly (nebo nebyly) indikovány určité procedury.*

*Bylo by jistě zajímavé získat podobná data i pro českou populaci.*

#### LITERATURA

1. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–181.
2. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
4. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. “Renalism”: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2462–2468.
5. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:200–209.
6. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.
7. Ullal AJ, Kaiser DW, Schmitt SK, et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:39–48.
8. Borchard U. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents: clinical significance of hepatic and/or renal clearance. *Clin Physiol Biochem* 1990;8(Suppl. 2):28–34.
9. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.
10. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2204–2215.
11. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–2604.
12. Shin JJ, Secora A, Alexander GC, et al. Risks and benefits of direct anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1144–1152.
13. Makani A, Saba S, Jain SK, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;125:210–214.
14. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474–1483.

# Xenotransplantace: nová éra transplantační medicíny právě začala

Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model.

*Am J Transplant* 2022 Jan 20. doi: 10.1111/ajt.16930. Epub ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:**  $\alpha$ -galaktosidáza – rejekce – transplantace ledviny – xenotransplantace

Pro mnoho nemocných žijících se selháním ledvin je provedení transplantace ledviny nedostižnou iluzí, a to i přes rozšíření indikací pro zemřelé i žijící dárce. Prase domácí je slibným zdrojem ledvinových xenograftů. Již byly provedeny tzv. proof of concept studie s xenotransplantacemi ledvin od prasete primátům kvůli podobnosti s biologii člověka. Tyto práce ukázaly, že hlavním problémem xenotransplantací je imunitní bariéra spočívající v přítomnosti sacharidových antigenů na endotelu cév, které jsou pro lidi a opičí primáty cizí. Genové modifikace, které odstranily tyto antigeny, zlepšily výsledky prasečích xenotransplantací u opičích primátů, protože se přestaly vyskytovat hyperakutní rejekce. Model byl dále zlepšen modifikací rizika cytotoxicity zprostředkované komplementem a snížením rizika cévní trombózy.

Navzdory úspěchům s těmito experimentálními modely není pravděpodobné, že poznatky, které z nich vycházejí, budou jednoduše přenositelné na člověka, protože existuje mnoho biologických rozdílů mezi primáty a lidmi, a to včetně humorální imunity. Je tak jasné, že jedině provedení xenotransplantací u lidí se stane základem budoucího poznání, podobně jako tomu bylo u prvních alotransplantací.

Program xenotransplantací byl v University of Alabama v Birminghamu zahájen v roce 2015 s cílem vytvořit robustní, udržitelný a etický model u člověka. V těsné blízkosti transplantačního centra proto byla pro chov zvířat postavena budova, jež splňuje nejprísnější nároky na přítomnost jakýchkoliv patogenů a je určena výhradně pro xenotransplantace u lidí. Byl vytvořen multidisciplinární tým expertů znalých translačního výzkumu a konečně bylo vytvořeno strategické partnerství s komerčními subjekty a regulačními úřady, což jsou nezbytné předpoklady k zavedení xenotransplantací do klinické praxe.

Nejdříve bylo rozhodnuto o vytvoření preklinického modelu, který má řešit základní otázky týkající se bez-

pečnosti a proveditelnosti xenotransplantací od prasat lidem. To je nezbytným předpokladem zahájení budoucího klinického zkoušení, protože je nutné posoudit rizika hyperakutní rejekce, chirurgických komplikací a přenosu virů ještě před zahájením fáze I klinického zkoušení u lidí.

Autoři proto vytvořili preklinický model xenotransplantace ledvin u pacientů se smrtí mozku, kteří nebyli indikováni jako dárce orgánů. Nejdříve získali souhlas k tomuto experimentu od rodiny. Podmínkou transplantace byl negativní cross-match s dárcovským prasetem. Xenogenní štěpy byly odebrány geneticky modifikovaným prasatům, která poskytla společnost Revivicor, Inc. Tato prasata mají ve svém genomu 10 genetických modifikací zahrnujících inzerci dvou lidských genů potlačujících aktivaci komplementu (*hDAF* a *hCD46*), dvou lidských genů podílejících se na antikoagulaci (*hTBM* a *hEPCR*), delecí (knock-out) tří prasečích genů pro sacharidové antigeny a receptor pro prasečí růstový hormon. Tato prasata neexprimují žádné antigeny na erytrocytech, a jsou tak univerzálními dárce vzhledem ke krevním skupinám. Prasata nemají ve svém genomu prasečí cytomegalovirus a endogenní retrovirus C. Prasata jsou testována každé tři měsíce na přítomnost virů. Před transplantací byly provedeny křížové zkoušky pomocí průtokové cytometrie. Ledviny byly asepticky odebrány *en bloc*. Příjemcům byla provedena bilaterální nefrektomie otevřenou cestou k navození anurie. Před transplantací byly ledviny odděleny a byly provedeny preimplantační biopsie. V porovnání s lidskými ledvinami měly štěpy velmi jemné pouzdro a byly palpačně měkké. Uretery byly širší než u lidí. Proto byla chirurgická manipulace náročnější. Pravá a levá ledvina byla transplantována heterotopicky pomocí běžné techniky. Pravý ureter byl anastomozován do měchýře a levý ureter byl vyústěn urostomií. Postreperfuze biopsie byla provedena jenom u levého xenograftu. Indukční imuno-

suprese sestávala ze sestupných dávek methylprednisolonu, antithymocytárního globulinu (ATG) v celkové dávce 6 mg/kg a aplikace anti-CD20 monoklonální protilátky. Udržovací imunosuprese zahrnovala mykofenolát mofetil, takrolimus a prednison. Předtransplantační fáze trvala 19 hodin, transplantace 4 hodiny a potransplantační sledování (follow-up) trvalo 74 hodin. Primárním cílem bylo ověření technické bezpečnosti a realizovatelnosti výkonu. Autoři nepředpokládali posouzení účinnosti vzhledem k přítomnosti smrti mozku příjemce a z toho vyplývajících hemodynamických a dalších změn, které mají závažné dopady na renální hemodynamiku.

Doba teplé ischemie byla 28 a 29 minut a doba studené ischemie byla 4 hodiny pro levý xenograft a 5 hodin a 37 minut pro pravý xenograft. Methylprednisolon a ATG byly podány před xenotransplantací. Obě ledviny byly dobře perfundovány a perfuze následně ověřena dopplerovskou sonografií. Příjemce byl po celou dobu operace oběhově stabilní, byl mu podáván fenylefrin a dopamin před reperfuzí a po reperfuzi. Pravá ledvina začala produkovat moč po 23 minutách, diuréza z levé ledviny byla pomalá. Ledviny byly observovány po dobu 60 minut, známky hyperakutní rejekce se neobjevily. Postreperfuční biopsie prokázala střední tubulární poškození a normální glomeruly. Nebyly přítomny žádné známky poškození endotelu, fibrinových trombů ani pozitivita barvení IgG, IgM a C4d.

Během třídního sledování se u příjemce vyvinuly známky multiorganového selhání, pancytopenie a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Pro acidózu byl podáván bikarbonát, kontinuálně heparin, krevní transfuze a vysoké dávky methylprednisolonu k překonání fyziologie mozkové smrti. Štěpy byly prohlédnuty první a třetí den a byly provedeny biopsie. Dopplerovsky byla potvrzena dobrá perfuze, měly normální turgor. Studie byla ukončena po 77 hodinách a 32 minutách po reperfuzi a 8 dní po prokázání mozkové smrti. Během pokusu nedošlo k poklesu koncentrace kreatininu v séru a žádná z ledvin nevyvolávala signifikantní množství kreatininu. Sérové hodnoty elektrolytů byly po dobu experimentu normální. Biopsie první den prokázaly přítomnost trombotické mikroangiopatie s difúzní kongescí kapilár glomerulů a přítomností fibrinových trombů. Biopsie provedené třetí den prokázaly zhoršení tubulárního poškození s akutní tubulární nekrózou (ATN), další známky trombotické mikroangiopatie (TMA) jako mezangiolýza ale přítomny nebyly. Barvení C4d bylo negativní v obou biopsiích. Nebylo prokázáno přenesení prasečích endogenních retrovirů vyšetřením periferní krve a ani nebyl pozorován chimérismus, protože exprese prasečího ribozomálního proteinu u příjemce zůstala negativní. Tento experiment tak byl jednou z prvních xenotransplantací geneticky upravených prasečích ledvin člověku ve zvláštním preklinickém modelu příjemce se smrtí mozku.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA

Dlouhou dobu se v odborné literatuře mluvilo o tom, že xenotransplantace vyřeší nedostatek orgánů použitelných pro transplantace. Doba, kdy se tak stane, ale byla vždy mlhavě vzdálená. Na sklonku roku 2021 bylo v médiích referováno o xenotransplantacích ledvin a později i srdce od geneticky upravených prasat lidem. Komentovaný článek je první odbornou publikací na toto téma. Tým z University of Alabama v Birminghamu se rozhodl publikovat v odborném tisku dříve než v laických médiích, a proto se o jejich úspěchu příliš nevědělo. Daleko větší pozornosti se dostalo identickému experimentu, který u pacientů s prokázanou smrtí mozku provedl v prosinci 2021 Robert Montgomery z Langone Transplant Institute v New Yorku, a konečně 7. ledna 2022 Barley Griffith z University of Maryland Medical Center pak provedl xenotransplantaci srdce 57letému Davidu Bennettovi, žijícímu pacientovi se srdečním selháním, který byl k transplantaci srdce nebo k dlouhodobé přístrojové podpoře odmítnut i v ostatních transplantačních centrech. Pozoruhodné je, že tým z Marylandu měl k dispozici stovky podobných pacientů, kteří souhlasili se zařazením do tohoto experimentu.

Prasata geneticky připravil komerční subjekt, firma Revivicor, která je spin-off podnikem společnosti PPL Therapeutics, jejíž pracovníci jako první připravili známou ovci Dolly, prvního klonovaného savce. U těchto prasat, označených

jako „ten-GE“, bylo známou metodou CRISPR modifikováno 10 genů z 30 000. Revivicor vypnul některé geny odpovědné za hyperakutní rejekci pozorovanou v minulosti, a naopak do genomu prasat přidal další geny, které mají chránit před poškozením zprostředkovaným komplemtem a koagulační kaskádou. K hyperakutní rejekci zjevně nedošlo, takže hlavní cíl byl splněn. Vyřazení (knock-out) genů pro hlavní sacharidy ( $\alpha$ -galaktosidázu [ $\alpha$ -gal] a další) bylo dlouhodobě známou podmínkou pro úspěch xenotransplantací.<sup>1</sup> Oligosacharid  $\alpha$ -1,3-galaktóza ( $\alpha$ -gal) je podobný lidským krevně skupinovému oligosacharidům, který je ale přítomen u savců, ovšem nikoliv u opičích primátů a u člověka, kteří naopak disponují anti- $\alpha$ -gal IgM, anti-IgG a anti-IgA protilátkami. Nevíme a nemůžeme zatím vědět, jaký byl přínos jednotlivých genových manipulací, protože autoři použili celou kazetu deseti genů. Vzhledem k enormním nákladům a pracnosti přípravy „ten-GE“ prasat je jasné, že ani v budoucnu nebudeme znát podíl jednotlivých genů na výsledku xenotransplantací. Spíše budeme svědky vytvoření podobných zvířat s inzercí a delecí mnoha dalších genů, které se uplatňují v patogenезi humorální rejekce.

Série xenotransplantací provedených recentně v předních amerických transplantačních centrech je samozřejmě zcela bezprecedentním pionýrským činem. Z pohledu nefrologa je rovněž pozoruhodné, že se autoři zatím vyhnuli první fázi



klinického zkoušení tím, že vytvořili lidský preklinický model využitím pacientů hospitalizovaných s již prokázanou smrtí mozku, u kterých by se jinak uvažovalo o dárčovství orgánů. Podmínkou bylo získání souhlasu rodiny těchto zemřelých lidí. Souhlas definoval čas trvání experimentu. Autoři vzdali hold prvnímu příjemci a pojmenovali po něm svůj preklinický model (Parsonův model), protože je možné, že v budoucnu bude tento nápad využit i při testování jiných postupů či léků, kdy není možné studii provést na živých lidech.

Smrt mozku je spojena s celou řadou různých patofyziologických dějů, které ovlivňují hormonální regulaci a v konečném důsledku perfuzi orgánů a mikrocirkulaci. Proto nemohou být morfologické známky TMA pozorované po xenotransplantaci brány jednoznačně jako projev protilátkami zprostředkované rejekce xenoštetpu. Slibné je, že k aktivaci komplementu nedošlo a ukládání imunoglobulinů nebylo zaznamenáno. Je pravděpo-

dobné, že dříve než xenotransplantace ledvin budou do prvních fází klinického zkoušení zařazováni nemocní, kteří nemají šanci na provedení transplantace srdce ani dlouhodobé přístrojové podpory. Rizika a s nimi spojené etické otázky se musejí vyřešit dříve, než se vývoj posune ke xenotransplantacím ledvin testovaným u běžných pacientů. Nezanedbatelné jsou rovněž finanční otázky. Z otevřených dat je známo, že jedna xenotransplantace od „ten-GE“ prasete stojí okolo půl milionu USD.

Tento komentovaný článek není ve skutečnosti ničím jiným než technickým popisem provedené operace a přípravy k ní. Díky uveřejnění v časopise *American Journal of Transplantation* se s touto unikátní operací mohli seznámit i ostatní. Věřme, že v případě dalších recentně provedených xenotransplantací budeme mít tuto možnost co nejdříve i v jiných než populárně-vědeckých příspěvcích.<sup>2</sup> Transplantační medicína se tak posunula k začátku nové éry.

#### LITERATURA

1. Niemann H, Petersen B. The production of multi-transgenic pigs: update and perspectives for xenotransplantation. *Transgenic Res* 2016;25:361–374.
2. Galchen R. The Medical Miracle of a Pig's Heart in a Human Body. <https://www.newyorker.com/magazine/2022/02/28/the-medical-miracle-of-a-pigs-heart-transplant-in-a-human-body>. Navštíveno: 3. 3. 2022.

# Fertilita, těhotenství a kontracepce po transplantaci ledviny

Klein CL, Josephson MA. Post-Transplant Pregnancy and Contraception.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:114–120.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** fertilita – gravidita – chronické onemocnění ledvin – imunosuprese – transplantace ledviny

Důležitý aspekt zdravotní péče o ženy s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a po transplantaci ledviny představuje reprodukční zdraví. Gravidity žen s CKD a po transplantaci jsou s ohledem na matku, plod a transplantovaný štěp vzhledem k významně vyššímu riziku komplikací považovány všeobecně za vysoce rizikové. Ideálně ještě ve stadiu pokročilého onemocnění ledvin, před zahájením dialyzační léčby nebo před transplantací by žena měla obdržet dostatek informací týkajících se fertility, rizik spojených s těhotenstvím, možnosti antikoncepce, aby se mohla rozhodnout, zda a kdy graviditu plánovat. Výše rizika pro matku, dítě a štěp je ovlivněna řadou faktorů (věkem, příčinou renálního onemocnění, senzitivací, komorbiditami matky, anamnézou infekčních komplikací, sociálním statutem). Všeobecně je gravidita možná nejdříve jeden rok po transplantaci u pacientek s dobrou a stabilní funkcí štěpu, bez proteinurie, bez předchozích epizod rejekce či infekce, případně s dobře korigovanou arteriální hypertenzí a diabetem.

Dysregulace hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy vede u žen s renálním selháním ke snížené produkci pohlavních hormonů, oligorei nebo amenorei a infertilitě. Ovulace a menses se navrací během prvních měsíců po úspěšné transplantaci, během prvního roku dochází k obnovení fertility. Vzhledem k nedostatku informací pacientky po transplantacích solidních orgánů tuto skutečnost podceňují, gravidita pacientek po transplantaci ledviny je ve 49–93 % neplánovaná.

Co se týče infertility po transplantaci ledviny, dat týkajících se *in vitro* fertilizace (IVF) není mnoho. Úspěšnost se pohybuje kolem 25 %. Limitovaná data ukazují, že průběh gravidit včetně incidence preeklampsie příjemkyň solidních orgánů je po IVF v porovnání se spontánním početím srovnatelný.

S teratogenními účinky imunosuprese by příjemkyně měly být obeznámeny včas, terapie by měla být upravena

s ohledem na plánované těhotenství několik měsíců před koncepcí. Mykofenolát mofetil a kyselina mykofenolová jsou v graviditě kontraindikovány, prednison, azathioprin, kalcineurinové inhibitory jsou všeobecně považovány za bezpečné. Dat týkajících se mTOR inhibitorů, belataceptu, basiliximabu, antithymocytárního globulinu a rituximabu je málo. Mykofenolát-mofetil je silný teratogen. Jeho užívání v graviditě je spojeno se spontánními potraty (až v jedné polovině těhotenství) a s vrozenými malformacemi plodu (odhadovaná četnost až 26 %). Deriváty mykofenolátu by měly být vysazeny nejméně šest týdnů před početím. Při včasné vysazení je incidence vrozených vad srovnatelná s ostatní populací. Ženy v reprodukčním věku léčené mykofenolátem by měly používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce. Mykofenolát je u žen plánujících graviditu nejčastěji nahrazován azathioprinem. Azathioprin se považuje za bezpečný, fetální játra nejsou schopna konvertovat azathioprin z inaktivní na aktivní formu. Kortikosteroidy volně přecházejí přes placentu, následně je 90 % metabolizováno do inaktivních forem, plod je exponován minimálnímu množství kortikosteroidů. Fetální expozice kalcineurinovým inhibitorům je vyšší, do fetálního oběhu přechází přibližně 70 % mateřské koncentrace takrolimu a až 60 % mateřské koncentrace cyklosporinu. Velké studie nepotvrdily iniciální obavy zvýšeného rizika pro plod.

Kontroly v těhotenství jsou doporučovány každé dva až čtyři týdny během prvního a druhého trimestru, ve třetím trimestru by měl být interval maximálně dva týdny. Kontrola by měla zahrnout klinické a laboratorní vyšetření včetně vyšetření krevního tlaku, funkce štěpu, proteinurie, glykemie, kultivace moči a hodnoty kalcineurinových inhibitorů. Zvýšená aktivita cytochromu P4503A, vyšší krevní objem matky, snížená albuminemie a koncentrace hemoglobinu v těhotenství mohou vést k nižším měřeným hodnotám kalcineurinových inhibitorů, přičemž jejich ne-

vázaná (aktivní) koncentrace zůstává nezměněna. V klinické praxi to znamená, že v důsledku navyšování dávek inhibitorů takrolimu k dosažení cílových hodnot mohou vysoké koncentrace volného inhibitoru u hypoalbuminémických anemických žen nabývat toxických účinků. U žen, kterým byly během těhotenství významně navyšovány dávky kalcineurinových inhibitorů k dosažení cílových hodnot, je nutná opakovaná kontrola hodnot bezprostředně po porodu.

Gravidita je rizikovým obdobím pro vznik rejekce. Pokles funkce štěpu může být maskován hyperfiltrací vedoucí ke zdánlivému snížení koncentrace kreatininu v séru. Pokles koncentrace kreatininu bývá patrný čtyři až šest týdnů po koncepci, během druhého trimestru by měla být hodnota stabilní, ve třetím trimestru se koncentrace kreatininu zvyšují k chronickým hodnotám před těhotenstvím. Pokud nedojde k poklesu hodnot kreatininu v prvním trimestru nebo při zvýšení nad hodnoty před graviditou, měl by to být impuls k pečlivému vyšetření a vyloučení rejekce (ultrazvuk, proteinurie, stanovení donor specifických protilátek, případně biopsie štěpu). Incidence rejekcí v těhotenství je srovnatelná s incidencí ostatních příjemců, jedná se o přibližně 1 % těhotných. Přežití štěpů po graviditě závisí na funkci štěpu před těhotenstvím. Pacientky se sérovou koncentrací kreatininu  $> 140 \mu\text{mol/l}$  před těhotenstvím mají vyšší riziko zhoršení funkce a ztráty štěpu. Data týkající se gravidity senzitivizovaných příjemkyň orgánových transplantací s vyšším imunologickým rizikem jsou limitovaná.

Většina porodů je předčasných, průměrná délka těhotenství je u příjemkyň po transplantaci ledviny 36 měsíců, 51 % dětí je narozeno před 37. týdnem gravidity (10 % ve všeobecné populaci), 21 % je narozeno před 34. týdnem. Porodní hmotnost dětí matek po transplantaci je nižší, 10 % těchto dětí má velmi nízkou porodní hmotnost – méně než 1 500 g (1 % ve všeobecné populaci). Nicméně malé studie neprokázaly poškození intelektu nebo neurologické vývojové abnormality, které by se při takto nízké porodní hmotnosti předpokládaly. Porod mrtvého dítěte nebo časně poporodní úmrtí je v této populaci častější. Cytomegalovirová (CMV) infekce matky způsobuje kongenitální malformace nebo onemocnění jater v 10–15 % těhotenství, CMV infekce má nejvyšší vliv v časném stadiu gravidity. I z tohoto důvodu je doporučeno plánovat graviditu po prvním roce od transplantace, kdy četnost CMV infekcí klesá.

## KOMENTÁŘ

*Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.*

*Přes zvyšující se množství dobrovolně bezdětných žen je otázka rodičovství pro většinu pacientů s renálním selháním a po transplantaci ledviny v reprodukčním věku stále velmi důležitá. Kolem 6 % žen v reprodukčním věku a 3 % těhotných trpí chronickým onemocněním ledvin.<sup>1</sup> Pokročilá renální dys-*

*Otázka preeklampsie, vysoce aktuální u jakéhokoliv pokročilejšího stadia chronického onemocnění ledvin, se nabízí i v tomto případě. Oproti všeobecné populaci, kde se incidence pohybuje kolem 2–5 %, se vyskytuje až v 30 % gravidit. Je asociovaná s chronickou hypertenzí, anamnézou preeklampsie a má závažné dopady na těhotnou (zhoršená funkce štěpu po porodu, riziko předčasného porodu, vynucená sekce, nízká porodní hmotnost a nedonošenost). Podobně jako ve všeobecné populaci riziko zvyšují gestační hypertenze, přítomnost antifosfolipidových protilátek, obezita.*

*Kojením je dítě exponováno imunosupresi, kterou matka užívá. Mateřské mléko obsahuje 0,35–0,58 % dávky kortikosteroidů, 2 % dávky cyklosporinu, 0,1–0,5 % dávky takrolimu. Pro mykofenolát a mTOR inhibitory data nejsou k dispozici. Kortikosteroidy se považují za všeobecně bezpečné. Více než polovina transplantologů kojení nedoporučuje. V roce 2003 Americká transplantací společnost (AST) vydala prohlášení, že na kojení by nemělo být nahlíženo jako na absolutně kontraindikované. Od roku 1995 stále více matek po orgánových transplantacích své děti kojí.*

*Mužská infertilita u pacientů s CKD je běžná a multifaktoriální. Dysregulace hypothalamo-gonadální osy vede k nízkým hodnotám testosteronu a k hypogonadismu u více než 50 % mužů se selháním ledvin. Některá vrozená nebo dědičná onemocnění ledvin jsou spojena se sníženou fertilitou. Závažnost infertility koreluje se stupněm renální dysfunkce. Erektální dysfunkce postihuje více než polovinu mužské populace s CKD. Během tří měsíců po úspěšné transplantaci se normalizuje koncentrace testosteronu a v průběhu prvního roku se plodnost většiny mužů umožňující otčovství navrácí. Léčba může kortikosteroidy, kalcineurinovými inhibitory ani mykofenolátem nemá vliv na početí ani nezvyšuje riziko kongenitálních malformací. Sirolimus může snižovat celkový počet spermií, jejich pohyblivost a redukuje pravděpodobnost početí. Data týkající se léčby basiliximabem, antithymocytárním globulinem nebo belataceptem v době koncepcie nejsou k dispozici.*

*Závěrem lze říci, že těhotenství po transplantaci ledviny je možné. Po zvážení rizik a správně naplánované modifikaci imunosuprese může proběhnout úspěšně a bezpečně bez negativního vlivu na matku, dítě a transplantovaný štěp.*

*funkce, proteinurie, hypertenze či nedostatečně kontrolované základní onemocnění jsou rizikové faktory ovlivňující negativně zdravotní stav matky, plodu a funkci transplantovaného orgánu.<sup>2</sup> K minimalizaci rizik by těhotenství měla být pokud možno plánována. Ženy a jejich partneři by měli být o individuálních*

rizicích a možnostech rodičovství s ohledem na průběh chronického onemocnění ledvin informování co nejdříve po stanovení diagnózy CKD a dále opakovaně v závislosti na postupující progresi onemocnění. Měli by mít možnost se zodpovědně rozhodnout, kdy graviditu plánovat.

Těhotenství pacientek s CKD G1–G2, s prekoncepční koncentrací kreatininu v séru nižší než 125  $\mu\text{mol/l}$ , stabilní renální funkcí a normotenzí se považuje za relativně bezpečné, více než 95 % dospěje k porodu živého dítěte, přičemž více než 75 % novorozenců má přiměřený gestační věk. Prognóza těhotenství se zhoršuje při střední renální dysfunkci (vstupní koncentrace kreatininu v séru 125–250  $\mu\text{mol/l}$ ), při těžkém renálním poškození u pacientek se vstupní koncentrací kreatininu v séru nad 250  $\mu\text{mol/l}$  jsou rizika vyplývající z gravidity jak pro matku, tak pro plod vysoká. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientek se středně těžkou renální insuficiencí před těhotenstvím (koncentrace kreatininu v séru > 125  $\mu\text{mol/l}$ ) dochází během gravidity k nárůstu vstupní hodnoty kreatininu o více než 25 %, kolem 3 % pacientek dosahuje trvalého renálního selhání. Při vstupní těžké dysfunkci s hodnotou kreatininu nad 250  $\mu\text{mol/l}$  dojde k  $\geq 25\%$  nárůstu koncentrace kreatininu v séru až u poloviny těhotných, 40 % pacientek se po těhotenství stává trvale dependentními na dialýze.<sup>1</sup>

Těhotenství při závislosti na léčbě dialýzou jsou vzhledem k výrazně snížené plodnosti pacientek vzácná. Hovoří se o setinové pravděpodobnosti koncepce v porovnání se všeobecnou populací. Pokud ke graviditě dojde, hemodialýza i peritoneální dialýza se považují za srovnatelné, pacientka zůstává léče-

na původní dialyzační metodou. Přes veškeré pokroky v péči o gravidní dialyzované pacientky dochází k porodu většinou předčasně. Výskyt polyhydramnia, restrikce fetálního růstu, gestační hypertenze, anémie a infekcí je vysoký, rovněž tak incidence abortů před 20. týdnem gestace.<sup>3</sup>

Pokud je transplantace ledviny úspěšná, funkce štěpu je stabilní a výborná, dává to ženám usilujícím o těhotenství naději na početí a donošení zdravého dítěte. Na druhou stranu by ženy v reprodukčním věku měly být záhy po transplantaci poučeny o vhodné kontracepci.<sup>4</sup> Z dotazníkového průzkumu 190 příjemkyň po transplantaci ledviny provedené na Mayo Clinic v letech 1996–2014 vyplynulo, že mnoho žen přes výbornou funkci štěpu bylo od těhotenství ošetřujícím nefrologem, transplantologem nebo gynekologem odrazováno spíše z důvodů všeobecných pochybností než s ohledem na individuální rizika vyplývající ze zdravotního stavu pacientky.<sup>5</sup>

Jak uzavřít? Ženám v reprodukčním věku s chronickým onemocněním ledvin by měla být včas poskytnuta komplexní informace o změnách fertility souvisejících s progresí CKD, zhodnocení rizik, načasování a nutnosti úpravy léčby před koncepcí. Ideálně by tato informace měla být poskytnuta jak ošetřujícím nefrologem, transplantologem, tak gynekologem spolupracujícím s transplantacním centrem. Při multioborové spolupráci může proběhnout i u žen po transplantaci ledvin těhotenství úspěšně, bez negativního vlivu na matku, dítě i štěp. Nicméně rizika vyplývající z těhotenství jsou vysoká. Ideální je, pokud je gravidita včetně úpravy imunosuprese plánována.

#### LITERATURA

1. French VA, Davis JS, Sayles HS, Wu SS. Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstet Gynecol* 2013;122:809–814.
2. Ajaimy M, Lubetzky M, Jones T, et al. Pregnancy in sensitized kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:791–795.
3. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int* 2017;91:1047–1056.
4. Dines VA, Garovic VD, Parashuram S, et al. Pregnancy, Contraception, and Menopause in Advanced Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2021;2:488–496.
5. Oliverio AL, Hladunewich MA. End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:477–485.



# Jakou ochranu před onemocněním covid-19 přináší pacientům po transplantaci solidního orgánu vakcinace proti SARS-CoV-2?

Callaghan CJ, Mumford L, Curtis RMK, et al. Real-world Effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S Vaccines Against SARS-CoV-2 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients.

*Transplantation* 2022 Jan 4. doi: 10.1097/TP.0000000000004059. Online ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** covid-19 – mRNA vakcína – očkování – SARS-CoV-2 – transplantace ledviny

Současná koronavirová pandemie způsobená virem SARS-CoV-2 významně zasahuje pacienty po transplantaci ledviny a dalších orgánových transplantacích. Riziko těžkého průběhu onemocnění covid-19 je u této populace vysoké s mortalitou dosahující 20 %.<sup>1</sup> Vakcinace proti SARS-CoV-2 je hlavní strategií k zastavení pandemie a prevenci těžkého průběhu covid-19 s excelentní účinností u obecné populace.<sup>2</sup> U pacientů po transplantaci, kteří musejí být léčeni imunosupresivní léčbou, může být efekt vakcinace limitovaný. Autoři v rozsáhlé retrospektivní studii (n = 43 481) analyzovali účinnost mRNA vakcíny Pfizer-BioNTech (BNT162b2) a vektorové vakcíny Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-S) u pacientů po orgánové transplantaci a transplantaci Langerhansových ostrůvků s největším zastoupením pacientů po transplantaci ledviny (n = 30 932, 71 %). Analýza zahrnovala pacienty z Anglie v období od září 2020 do srpna 2021 s vyloučením pacientů, kteří obdrželi jiný typ vakcíny nebo heterologní schéma (jiný typ vakcíny při druhé dávce), eventuálně schéma se třetí dávkou. Data byla získána ze čtyř národních registrů včetně United Kingdom Transplant Registry, který zahrnuje všechny pacienty po transplantaci, jejichž data mohla být propojena s regi-

stry osob s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, vakcinací proti SARS-CoV-2 a s registrem zemřelých osob. Výrazná většina pacientů byla očkována, 90 % dvěma dávkami, 3 % jednou dávkou s mírnou převahou (58 %) vektorové vakcíny ChAdOx1-S, pouze 7 % souboru tvořili neočkovaní. V období s dominantní variantou B.1.617.2 (delta) byl výskyt infekce SARS-CoV-2 u neočkovaných 34 případů na 100 000 pacientodní v porovnání s 39 případy u očkových. Po adjustaci na rizikové faktory a časové období bylo relativní riziko infekce u očkových vyšší – 1,29 (95% interval spolehlivosti [CI] 1,03–1,61), což platilo pro oba typy analyzovaných vakcín. Celková mortalita do 28. dne od průkazu SARS-CoV-2 byla v celém souboru 10 % s mírně zvýšenou mortalitou u neočkovaných pacientů v porovnání s pacienty s ukončenou vakcinací (11,2 % vs. 8,2 %,  $p = 0,003$  při neadjustované analýze). Po adjustaci byl protektivní účinek vakcinace pouze hraniční s relativním snížením rizika úmrtí o 20 % (0,80, 95% CI 0,63–1,00). Při analýze jednotlivých vakcín bylo signifikantní snížení relativního rizika úmrtí (o 31 %) prokázáno pouze u vektorové vakcíny ChAdOx1-S, naopak u mRNA vakcíny BNT162b2 bylo riziko úmrtí obdobné jako u neočkovaných.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

Autoři studie, která je z pohledu transplantologie mimořádně rozsáhlá, ukázali, že standardní vakcinace dvěma dáv-

kami nevede u pacientů po transplantaci ke snížení nákazy SARS-CoV-2 a přináší pouze mírné snížení mortality spojené

s covidem-19 v případě užití vektorové vakcíny. Výsledky kontrastují s vysokou protekcí vakcinace a minimalizací mortality u obecné populace, nicméně jsou v souladu s řadou menších studií u pacientů po transplantaci ledviny.<sup>3,4</sup> Tyto studie dokumentují humorální odpověď po vakcinaci jen u menšiny pacientů. Především v souborech, kde byla aplikována vakcína BNT162b2, nebyla výjimkou odpověď u méně než 20 % pacientů.<sup>4,5</sup> Celulární SARS-CoV-2 specifická imunita je však po vakcinaci přítomna u velké části pacientů, byť s prokazatelnými funkčními abnormalitami v porovnání s obecnou populací.<sup>4,6</sup> Tyto rozporné údaje a absence obecně přijatých hodnot protilátek, které lze považovat za protektivní, mohou být vyjasněny pouze klinickými studiemi. Z klinického pohledu je nejvýznamnější, zda očkování chrání pacienta před infekcí a především před těžkým průběhem covidu-19. Monocentrické studie dokládají u pacientů po transplantaci ledviny očkování mRNA vakcínou vysokou incidenci covidu-19 s těžkým průběhem a mortalitou dosahující až 28 %.<sup>5,7</sup> Naše zkušenosti u více než 400 sledovaných pacientů potvrzují u skupiny po očkování mRNA vakcínou srovnatelný průběh covidu-19, podobnou potřebu hospitalizace a mortalitu v době pandemické vlny s převažující variantou B.1.1.7 (alfa) jako u neočkovaných pacientů při předchozí vlně.<sup>5</sup> V současné době máme dosta-

tek důkazů ke konstatování, že běžné dvojdávkové očkovací schéma není po transplantaci dostatečné. Je třeba zdůraznit, že po prodělaném onemocnění covid-19 vytvoří velká většina pacientů, kteří podstoupili transplantaci, poměrně robustní imunitní odpověď proti SARS-CoV-2.<sup>8</sup> Jaké jsou naše možnosti ke zlepšení imunitní odpovědi také po vakcinaci? Třetí (a pravděpodobně i čtvrtá) posilující dávka mRNA vakcíny je jednou z cest prokazatelně zvyšujících podíl pacientů, kteří vytvoří protilátky proti spike proteinu.<sup>9,10</sup> I při tomto postupu však zůstává zhruba polovina pacientů bez odezvy. Někteří autoři pozorovali nadějně výsledky při heterologním schématu vakcinace (posilující dávka vektorovou vakcínou po předchozím očkování mRNA vakcínou).<sup>6</sup> Bohužel nedávna randomizovaná studie neprokázala zlepšenou odpověď u heterologního schématu v porovnání s homologním.<sup>11</sup> Nelze vyloučit, že současná pandemická vlna s variantou B.1.1.529 (omikron) může vést k imunizaci významné části našich pacientů. V současné době a zřejmě i v blízké budoucnosti je nutné zdůrazňovat nezbytnost dodržovat protiepidemická opatření všem pacientům bez ohledu na očkování a využívat dostupné léčebné kroky, jako je podávání antivirotik (remdesiviru, molnupiraviru) a monoklonálních protilátek proti spike proteinu u senzitivních variant SARS-CoV-2.

#### LITERATURA

1. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4090–e4099.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–2615.
3. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27: 1173.e1–1173.e4.
4. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest* 2021;131:e150175.
5. Reischig T, Kacer M, Vlas T, et al. Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant* 2021 Dec 3. doi: 10.1111/ajt.16902. Online ahead of print.
6. Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21:3990–4002.
7. Tau N, Yahav D, Schneider S, et al. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21:2910–2912.
8. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, et al. The Magnitude and Functionality of SARS-CoV-2 Reactive Cellular and Humoral Immunity in Transplant Population Is Similar to the General Population Despite Immunosuppression. *Transplantation* 2021;105:2156–2164.
9. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385:661–662.
10. Kumar D, Ferreira VH, Hall VG, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants in Transplant Recipients After Two and Three Doses of mRNA-1273 Vaccine: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022;175:226–233.
11. Reindl-Schwaighofer R, Heinzel A, Mayrdorfer M, et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response 4 Weeks After Homologous vs Heterologous Third Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:165–171.

# Nová klasifikační kritéria pro ANCA asociované vaskulitidy

Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al; DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis.

*Ann Rheum Dis* 2022;81:321–326.

*Arthritis Rheumatol* 2022;74:400–406.

Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis.

*Ann Rheum Dis* 2022;81:315–320.

*Arthritis Rheumatol* 2022;74:393–399.

Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

*Ann Rheum Dis* 2022;81:309–314.

*Arthritis Rheumatol* 2022;74:386–392.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** ANCA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou – granulomatóza s polyangiitidou – mikroskopická polyangiitida – vaskulitida

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou multisystémová onemocnění zánětlivě postihující malé cévy. Mezi tato onemocnění patří granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA).

Na rozdíl od diagnostických kritérií (sloužících pro stanovení diagnózy) je účelem klasifikačních kritérií zajistit, aby k zařazení do klinických a jiných výzkumných studií byla vybrána homogenní skupina pacientů s danou diagnózou. Poslední kritéria pro klasifikaci GPA a EGPA byla vytvořena již v roce 1990,<sup>1,2</sup> a pro MPA dosud dokonce neexistovala vůbec. Cílem komentovaných prací proto bylo vytvořit a validovat nová, americkou (American College of Rheumatology, ACR) i evropskou (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) revmatologickou společností schválená klasifikační kritéria pro jednotlivé typy AAV. Kritéria vycházejí

z aktivity projektu DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis).<sup>3</sup>

Studie probíhala v pěti fázích: 1. identifikace možných položek kritérií experty; 2. prospektivní observační studie zaznamenávající příznaky přítomné v době diagnózy u pacientů s diagnózou vaskulitidy nebo s onemocněním napodobujícím vaskulitidu; 3. snížení počtu možných položek kritérií na základě nasbíraných dat; 4. posouzení případů experty, ponechání těch se shodou na aspoň střední jistotě diagnózy; 5. odvození kritérií s bodovacím systémem dle váhy jednotlivých položek a jejich následná validace.

Na počátku bylo identifikováno více než 1 000 možných položek pro budoucí kritéria. Do observační studie bylo zařazeno celkem 6 991 pacientů a ze získaných dat bylo pak ve třetím kroku u AAV vybráno 91 položek, které byly posuzovány v dalších fázích. Ty budou, stejně jako finální podoba kritérií, popsány pro každou diagnózu zvlášť. Vždy platí, že kritéria by měla být použita pro klasifikaci

jednotlivých typů AAV pouze tam, kde již byla stanovena diagnóza vaskulitidy malých nebo středních cév a vyloučeny byly stavy nebo onemocnění napodobující vaskulitidu.

### Granulomatóza s polyangiitidou

Pro vytvoření kritérií byla využita data od 578 pacientů s GPA a 652 kontrol s jiným typem vaskulitidy, ve validační fázi pak údaje od 146 pacientů s GPA a 161 kontrol. Pomocí statistické analýzy dat bylo identifikováno 26 možných položek kritérií u GPA, z nichž bylo nakonec ponecháno deset, tři kritéria jsou klinická, zbylá vyplývají z laboratorních výsledků, zobrazovacích metod nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají, pro diagnózu GPA je potřebné dosáhnout součtu  $\geq 5$ ):

- Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (+3)
- Postižení chrupavek – zánět ušní nebo nosní chrupavky, chrapot nebo stridor, endobronchiální postižení, sedlovitý nos (+2)
- Převodní nebo percepční porucha sluchu (+1)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (+5)
- Plicní noduly, ložiska nebo kavítace doložené vyšetřením zobrazovacími metodami (+2)
- Granulomy, extravaskulární granulomatózní zánět nebo obrovské buňky v biopsii (+2)
- Zánět, konsolidace nebo výpotek vedlejších dutin nosních nebo mastoiditida při vyšetření zobrazovacími metodami (+1)
- Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+1)
- Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA (-1)
- Eozinofilie v krvi  $\geq 1 \times 10^9/l$  (-4)

Při ověření na validačním souboru byla senzitivita těchto kritérií 93 % (95% interval spolehlivosti [CI] 87–96 %) a specifita 94 % (95% CI 89–97 %).

### Mikroskopická polyangiitida

U této diagnózy byla využita data 149 pacientů s MPA a 408 kontrol s jiným typem vaskulitidy, ve validační fázi pak údaje od 142 pacientů s MPA a 414 kontrol. Statistická

analýza dat vedla k výběru deseti možných položek kritérií MPA, z nichž bylo nakonec ponecháno šest, jedno kritérium je klinické, zbývající zohledňují výsledky laboratorních vyšetření, zobrazovacích metod nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají, pro diagnózu MPA je potřebné dosáhnout součtu  $\geq 5$ ):

- Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (-3)
- Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA (+6)
- Fibróza nebo intersticiální plicní proces při vyšetření hrudníku zobrazovací metodou (+3)
- Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+3)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (-1)
- Eozinofilie v krvi  $\geq 1 \times 10^9/l$  (-4)

Senzitivita kritérií byla 91 % (95% CI 85–95 %) a specifita 94 % (95% CI 92–96 %).

### Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou

Zde bylo využito dat od 107 pacientů s EGPA a 450 kontrol s jiným typem vaskulitidy a výsledky byly validovány u 119 pacientů s EGPA a 437 kontrol. Na základě statistické analýzy bylo vybráno 11 možných položek kritérií u EGPA, z nichž bylo nakonec v konečné verzi ponecháno sedm, tři kritéria jsou klinická, zbylá opět využívají laboratorní výsledky, zobrazovací metody nebo biopsie (v závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají, pro diagnózu EGPA je potřebné dosáhnout součtu  $\geq 6$ ):

- Obstrukční onemocnění dýchacích cest (+3)
- Nosní polypy (+3)
- Mononeuritis multiplex (+1)
- Maximální počet eozinofilů v krvi  $\geq 1 \times 10^9/l$  (+5)
- Extravaskulární zánět s převahou eozinofilů v biopsii (+2)
- Pozitivita c (cytoplazmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA (-3)
- Hematurie (-1)

Senzitivita kritérií byla 85 % (95% CI 77–91 %) a specifita 99 % (95% CI 98–100 %).

## KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou vzácná, ale potenciálně život ohrožující onemocnění. Přes všechna zlepšení a nové možnosti terapie v posledních desetiletích jsou stále spojena s vyšší mortalitou, morbiditou a sníženou kvalitou života takto nemocných v porovnání se stejně starou zdravou populací.<sup>4,5</sup> Jako vzácná onemocnění vyžadují v klinickém výzkumu AAV

mezinárodní multicentrickou spolupráci pro získání větších a smysluplnějších souborů pacientů, a právě pro jednoznačné a shodné zařazení pacientů pod jednotlivé diagnózy mají sloužit navržená klasifikační kritéria, která byla již dlouho očekávána.

Nyní publikovaná kritéria jsou výsledkem mnohaleté snahy velké mezinárodní skupiny odborníků v rámci projektu DCVAS<sup>3</sup>



využívající striktní metodiku, prospektivně získaný soubor dat, expertní posouzení jistoty diagnózy u každého případu, modernější možnosti analýz a bodovací systém s relativní váhou pro jednotlivé součásti kritérií tak, jak je dnes zvykem i u jiných diagnóz.<sup>6</sup> Kritéria mají vysokou specifitu i senzitivitu, ale jak autoři sami ukazují, v „nepročištěném“ souboru dat zůstane vysoká specifita, ale senzitivita kritérií bude klesat. Bude proto zajímavé sledovat, jak si kritéria povedou v „reálném životě“, a lze očekávat, že nás v brzké době čeká celá série validací těchto kritérií.

Je nutné připomenout, že klasifikační kritéria mají za cíl jednak odlišit jednotlivé typy AAV mezi sebou a jednak odlišit AAV od jiných typů vaskulitidy malých a středních cév, ale předpokládají, že diagnóza vaskulitidy již byla stanovena a jiné možné příčiny onemocnění vyloučeny. To je jistě i slabinou celého přístupu, protože otázce, jak přesně vaskulitidu diagnostikovat, se tato (a ani žádná jiná) kritéria nevěnují a je známo, že jako diagnostická bývají v praxi často využívána původní kritéria ACR<sup>1,2</sup> či tzv. chapelhillské názvosloví pro vaskulitidy,<sup>7</sup> i když to ani v jednom případě nebylo cílem. Jedním z nejdůležitějších faktorů pro dlouhodobě příznivou prognózu pacienta s AAV je stanovení časné diagnózy, a diagnostická kritéria k možnému využití pro širší odbornou veřejnost by tak byla jistě vítána.<sup>8</sup>

Na rozdíl od původních kritérií, kde nebyla pozitivita ANCA zohledňována vůbec, současná kritéria pro klasifikaci AAV na protilátky ANCA velmi spoléhají a dávají jim vyšší bodovou hodnotu než jakýmkoli klinickým položkám, takže pro pacienty s ANCA-negativní nebo „opačně“ ANCA-positivní vaskuliti-

dou (tedy s MPO-ANCA pozitivitou u GPA nebo PR3-ANCA u MPA) bude poměrně těžké kritéria splnit, zejména v případech s limitovaným onemocněním nebo postižením jediného orgánu. Z nefrologického pohledu možná překvapí malá váha pro diagnózu typické pauciimunní glomerulonefritidy, ale (jak autoři také sami diskutují) ta je stěžejní pro stanovení diagnózy AAV, nikoli pro odlišení jednotlivých typů AAV mezi sebou.

Zásadní, i když možná až provokativní otázkou, kterou se zabývali i autoři editoriału doprovázejícího kritéria,<sup>8</sup> je, jaký význam vlastně má striktní odlišení GPA od MPA v klinické praxi. V mnoha studiích bylo totiž prokázáno, že pro charakteristiku i prognózu pacienta je důležitější rozlišení mezi PR3-ANCA a MPO-ANCA pozitivní vaskulitidou než mezi GPA a MPA.<sup>8</sup> I když se zatím doporučení pro léčbu PR3-ANCA a MPO-ANCA asociované vaskulitidy striktně neliší, již nyní je doporučováno u PR3-ANCA ponechat udržovací terapii dlouhodoběji, přihlídnout k vyššímu riziku relapsu, či dokonce upřednostnit rituximab před cyklofosfamidem, případně se terapie upravuje podle závažnosti onemocnění.<sup>9</sup> Protilátky ANCA (a nikoli klinická diagnóza GPA či MPA) byly využívány i při randomizaci pacientů ve větších studiích.<sup>10</sup> Na druhou stranu nová kritéria právě pozitivitu ANCA zohledňují a bylo by velmi zajímavé tato nová kritéria aplikovat na starší soubory dat, např. na studii GWAS, kde asociace genetického pozadí byla s typem ANCA silnější než s klinickou diagnózou.<sup>11</sup>

Přes některé výhrady a nejasnosti ohledně širšího využití klasifikačních kritérií jde jistě o významný počín na poli ANCA asociovaných vaskulitid a čas ukáže, nakolik byla kritéria pokroková.

#### LITERATURA

1. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101–1107.
2. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094–1100.
3. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013;17:619–621.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
5. Basu N, Jones GT, Fluck N, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1383–1390.
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400–1412.
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference Nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
8. Dejaco C, Guillevin L. New Classification Criteria for Small-Vessel Vasculitis: Is Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Inclusion Their Major Advance? *Arthritis Rheumatol* 2022;74:383–385.
9. 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.
10. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
11. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214–223.

# Když se nedaleko od nás katastroficky zboří péče o nefrologické pacienty – jsme připraveni?

Vanholder R, Gallego D, Sever MS. Wars and kidney patients: a statement by the European Kidney Health Alliance related to the Russian-Ukrainian conflict.

*J Nephrol* 2022 Mar 5:1–4. doi: 10.1007/s40620-022-01301-4. Online ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** dialýza během katastrof – dialýza pro imigranty – logistika válečné dialýzy – ukrajinský válečný konflikt – uprchlíci a dialýza

Vztah současného konfliktu na Ukrajině k zajištění lékařské péče o chronické (nejen nefrologické) pacienty komentuje redakce italského časopisu *Journal of Nephrology* slovy „disrupting peace is disrupting chronic care“.<sup>1</sup> Lidé z Ukrajiny odcházejí do jiných zemí a také k nám. Nesou si s sebou jen minimum věcí, své nemoci si však doma nechat nemohou. Budeme vědět, jak například chronicky dialyzovaným ukrajinským pacientům u nás pomoci? Umíme si nyní představit, jak na to?

Belgický profesor Reymond Vanholder, výzkumník s expertními znalostmi a vynikajícími výsledky v oblasti uremických toxinů, profesor nefrologie, ale také velký aktivní podporovatel Lékařů bez hranic, se desítky let věnuje nefrologickým problémům spojeným s přírodními katastrofami (povodně, hurikány, zemětřesení). Nyní ho italský časopis požádal o příspěvek k situaci, která nastala po ukrajinské katastrofě.

Pro toho, kdo opouští svou zemi z důvodu svého základního bezpečí, je odchod velmi těžký. Ještě těžší je pro ty, kteří jsou nemocní. Dialyzovaní pacienti představují v tomto směru jednu z nejvíce ohrožených skupin.

V roce 2019 bylo na Ukrajině podle registru European Renal Association (ERA) léčeno metodami nahrazujícími funkci ledvin (RRT) celkem 10 250 pacientů. Z nich bylo 7 869 pravidelně hemodialyzováno (včetně hemodiafiltrace) a 922 léčeno peritoneální dialýzou. Transplantaci podstoupilo 1 459 osob (v naprosté většině se jedná o transplantace od žijících dárců ledviny). Kolik z těchto pacientů nyní Ukrajinu opustí? (Kolik z nich přijde do České republiky?) Jak svůj odchod zvládnou? V jakém zdravotním stavu přijdou do náhradní země? Na tyto otázky odpovědi nemáme.

Z přírodních katastrof je známo, že ve zdravotní péči je dialyzační léčba postižena nejvíce. Počty pacientů ve fungujících centrech v zemi, ve které neštěstí nastalo, se velmi zvyšují, až například o třetinu. Často nestačí ani dostupná technologie, ale ani zásobování nejen léky, ale i vším ostatním. Je silně narušena i spolupráce s dalšími obory, chybějí vyšetřovací metody laboratorní i zobrazovací; významně přibývá závažných infekcí a dalších nemocí, a možnost komplexní péče se velmi zužuje. Nefrologové na pracovištích, která tyto pacienty přijímají, jsou pod velkým tlakem nejen psychickým, ale i fyzickým, vlivem nadměrné a nepřetržité pracovní zátěže.

Zkušenost však učí, že ve všech dosud známých přírodních katastrofách i válečných konfliktech byla nefrologická komunita velmi soudržná a velmi obětavá, a to včetně mezinárodní podpory. Vždy však bylo zásadní, zdali se podařilo včas zajistit logistiku a dobrou organizaci, či zda se vše teprve tvořilo. Proto je potřeba tento potenciální problém otevřít. Autor silně apeluje na solidaritu a na povinnosti nejen vládní autority, ale i všech přímých poskytovatelů zdravotní péče se těchto křehkých osob ujmout a postarat se o ně.

Na podkladě svých zkušeností první autor sumarizuje některá pravidla a doporučení:

- Je třeba mít připraven plán, včetně logistických kroků (volná dialyzační kapacita nestačí, je třeba mít zajištěny i veškeré další pomůcky, včetně navazujících medicínských postupů).
- Připravit se musejí nejen země v ohrožení, ale i země v bezprostředním sousedství.
- Není však realistické mít trvale velké zásoby (riziko expirace), je důležité mít navazující logistiku dodávek.

- I když není možné předjímat, o kolik pacientů se bude třeba postarat a co vlastně bude potřeba, přesto je předem třeba připravit plán pro zajištění všeho, co by potřeba být mohlo.
- Pokud pravidla nejsou včas dostupná či se nedají aplikovat, nastává situace, kdy nefrologové v dané zemi, ale i mezinárodně musejí improvizovat, adaptovat se na nové podmínky a potřeby a tuto situaci musejí zvládnout.
- Při jakékoliv přírodní katastrofě a specificky při válečném stavu vždy nastane nepoměr mezi potřebou a možnostmi poskytnutí lékařské péče.

Tento rozpor je třeba pokud možno zmírnit. Například je ospravedlnitelné zavést režim dvou dialýz týdně místo standardního (a jistě lepšího) režimu tří dialýz týdně, souběžně s větším než obvyklým důrazem na dietní možnosti při ovlivnění uremických toxinů i hydratace.

- I když telemedicína není plně rozšířena, autor doporučuje její maximální využití pro komunikaci tam, kde přímý kontakt nelze zajistit. Podmínkou je pochopitelně fungující internet, počítačová gramotnost, rizikem jsou mimo jiné počítačové kyberútoky.
- Principy léčby obětí katastrofy se mohou od obvyklých i mírových podmínek lišit. Je třeba postupovat jednoduše a pragmaticky.<sup>2</sup>

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

*Článek není vědecký ani didaktický, je zcela jiný, ale s vědeckou literaturou má jedno společné: vede k zamyšlení, k hledání souvislostí, k hledání významu pro naši klinickou práci. Tento poslední aspekt je dokonce přímo uveden.*

*V návaznosti na článek je potřebné hledat další informace. Jak vlastně dopadaly dřívější válečné konflikty na dialyzované pacienty?*

Od války v Kuvajtu uplynulo více než 30 let. Není mi známo, že by byly podrobněji analyzovány dopady na dialyzační léčeni. Přesto však lze dohledat stručný článek, který je popisuje.<sup>3</sup> V době invaze bylo v zemi 196 dialyzovaných pacientů, někteří z nich v zahraničí na rekreační dialýze – ti dopadli nejlépe. Zemi v důsledku konfliktu opustila plná třetina pacientů (77 osob). Ostatní (102 osob) v zemi zůstali a 41 % z nich přišlo během roku o život. Přístrojová peritoneální dialýza byla zlikvidována, 95 % léčených nepřežilo. Mortalita běženců činila 12 %. K významným příčinám úmrtí patřila mimo jiné nedostupnost dialýzy, pacienti prostě nesehnali dialyzační centrum, které by je přijalo k léčbě. Více než kritický byl nedostatek personálu. Týdenní čas dialýzy byl všem zkrácen na osm hodin (dvě dialýzy týdně) a incidence nově zařazovaných pacientů klesla o více než třetinu; transplantační program v zemi se zastavil. Pokud bychom z těchto dat vyvozovali pravděpodobnostní situaci nyní cíleně pro nás, je naprosto jasné, že opuštění země bylo téměř nutné.

- V mnoha zemích bohužel nebyl problém medicíny (resp. nefrologie) katastrof zahrnut do rutinního zorného úhlu nefrologické péče. V současné době se to jeví jako nevýhoda, avšak tím spíše je třeba to provést nyní. Do spektra nefrologických aktivit klinických, ale i výukových a výzkumných je třeba zařadit toto kritické téma.

V závěru svého příspěvku, publikovaného online 5. března 2022, se autor mimo jiné zamýšlí, asi jako my všichni, nad celou touto katastrofickou situací. I kdyby skončila smírem a brzy, její dopady na životy lidí budou dlouhodobé. Ukrajinský konflikt podtrhuje již dřívější zkušenost (avšak pouze těch, kteří to sami poznali), že stávající koncept dialyzačního léčení je v důsledku vysoké technické náročnosti vysoce vulnerabilní. Je třeba významně posílit včasnou diagnostiku a maximální možnou prevenci a profylaxi terminálních stadií nefropatií, paralelně s větším důrazem na transplantaci. Rovněž je třeba posílit domácí dialyzační léčbu, neboť i když zůstává technicky a materiálově nákladná, přece jen je méně ohrožitelná v případě katastrof. Tento komplexní požadavek na snížení ohrožení dialyzační léčby se týká jak přírodou podmíněných, tak i lidmi zaviněných katastrof.

*Další poučení přináší článek o dialýze v dobách války v Bosně a Hercegovině.<sup>4</sup> Od zahájení této tříleté války uplyne letos 30 let. Jde o roky, kdy dialýza u nás zaznamenávala obrovský rozvoj! Autoři svůj článek, mimochodem velmi zajímavý, publikovali až s velkým časovým odstupem a paradoxně přiznávají, že skutečná nefrologie se v jejich zemi rozvinula vlastně až po skončení války.*

*Některé jejich postřehy jsou nejen nečekané, ale vlastně možná nyní pro nás i užitečné. Pro dialyzační nefrologii přicházela humanitární pomoc ze západních zemí, prakticky na dobrovolném podkladě (organizace Lékaři bez hranic). I když dle autorů byla většina pomůcek prošlých, neváhali je využít, včetně velké zásilky dialyzačních katétrů, které doslova pomohly zachránit životy, aniž by nastaly infekční či jiné komplikace. Incidence hepatitidy C vystoupala až na 95 %, neboť nebyly dostupné testy pro často prováděné krevní transfuze. Erythropoetin nebyl dostupný ani před válkou, ani během ní (u nás byl dostupný od roku 1998 v klinických zkouškách).*

*Velmi důležitým momentem je popisovaná solidarita bez ohledu na stranu bariéry: pokud se jednalo o dialýzu, obě strany byly schopny se domluvit a pomoci. Počty běženců byly tak velké, že v některých městech převyšovaly počty vlastních obyvatel. Až třetinu pacientů na dialyzačních střediscích tvořili běženci. Pokud byla pomoc dostupná (což zdaleka nebylo vždy), byla bezplatná a zdravotníci pracovali zadarmo.*

Problematika transplantací ledvin i akutního selhání ledvin není do tohoto textu vzhledem k rozsahu zařazena. Zmíním však informaci o dvou stovkách osob s akutním selháním ledvin při otravě houbami, které lidé jedli proto, že neměli nic jiného k jídlu. Příběhů selhání funkce štěpu pro nedostupnost imunosuprese je mnoho a jen ti šťastnější mohli být dialyzováni.

V době války odsunuje péče o akutní pacienty péči o chronické pacienty do pozadí. Dialyzační problémy byly provázeny nejen nedostatkem léků, ale všeho, včetně jídla a vody. Velkým problémem byl nedostatek přístrojů i spotřebního materiálu a léků, nedostatek jídla, nedostatek diagnostických možností, nemožnost přípravy vody (dialýzy vesměs na neupravenou vodu – otázka aluminiové toxicity), vypínání elektřiny, nedostatek benzínu/nafty pro transport pacientů, vojenské útoky. Voda pro dialýzu nebyla upravována a peritoneální program byl ukončen, neboť nebyly roztoky. Důsledky války pak dlouho přetrvávaly. Ještě deset let po ukončení války pracoval v Bosně a Hercegovině jen jeden nefropatolog.

Nejen články o dialýze za války v Kuvajtu či za války v Bosně a Hercegovině, ale již i dřívější a další texty, bohužel nečetné a dosud mimo centrum pozornosti, se zamýšlejí nejen nad strašnými humanitárními katastrofami při přírodních událostech (zemětřesení, povodně, uragány), ale zvažují i vysokou pravděpodobnost možného válečného konfliktu. Katastrofy bohužel nevyvolává jen příroda, resp. přírodní živly, ale i člověk.<sup>5,6</sup>

Pro ještě více komplexní pohled je důležitá ještě další publikace,<sup>7</sup> jež přináší data z velkého dotazníkového průzkumu organizovaného společně Mezinárodní nefrologickou společností (International Society of Nephrology, ISN) a Evropskou renální společností – Evropskou dialyzační a transplantační společností (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) ohledně dialyzační léčby uprchlíků, odpověď zaslalo téměř 300 dialyzačních pracovišť. Mimo jiné z dat vyplývají relativně častá odmítnutí dialýzy u běženců, a to dokonce v zemích západní Evropy, velké problémy nejen jazykové, ale zejména kulturní, nejednotnost přístupu k problému nejen mezi různými zeměmi, ale i uvnitř téže země pro jednotlivá střediska, a zejména problematické přístupy k úhradě léčby. Transplantace, resp. zařazení na čekací listinu poskytovala přibližně polovina středisek, ovšem pouze těm, kteří měli schválený pobyt v zemi na déle než jeden rok. V některých, a to jen ojedinělých centrech se prováděly pouze transplantace od živých dárců a za úhradu. Vše toto vedlo k další, již tak velké psychické zátěži personálu.

Komentovaný článek a články zmíněné v komentáři dokládají hloubku obrovského problému. Přesto však ukazují, že naše podmínky pro případnou pomoc nemocným lidem, kteří k nám přijdou, jsou významně lepší, než je zde uvedeno. Nefrologická komunita je silná a dobře organizovaná, zkušenosti a znalosti máme velké. V porovnání s dřívějšími katastrofami jsme my tady na tom ještě velmi dobře.

#### LITERATURA

1. Piccoli GB, Gaetano M. The disasters of war. On kidney patients in the Ukrainian-Russian war. *J Nephrol* 2022 Mar 7:1–2. doi: 10.1007/s40620-022-01300-5. Epub ahead of print.
2. Sever MS, Vanholder R. Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:328–335.
3. El-Resjaid K, Johnny KV, Georgous M, et al. The impact of Iraqi occupation on end-stage renal disease patients in Kuwait, 1990–1991. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:7–10.
4. Mesic E, Aleckovic-Halilovic M, Tulumovic D, et al. Nephrology in Bosnia and Herzegovina: impact of the 1992–1995 war. *Clin Kidney J* 2018;11:803–809.
5. Cameron SJ. The effect of armed conflict on dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:6.
6. Pavlovic D, Jankovic N, Orlic L, Heinrich B. Dialysis patients: vulnerable group of patients. *Kidney Int* 2010;77:72.
7. Van Biesen W, Vanholder R, Vanderhaegen B, et al. Renal replacement therapy for refugees with end-stage kidney disease: an international survey of the nephrological community. *Kidney Int Suppl* (2011) 2016;6:35–41.



# Syndrom TINU – tubulointersticiální nefritida s uveitidou

MUDr. Tomáš Parváz Mirchi; MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.; MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

**KLÍČOVÁ SLOVA:** eozinofilie – TIN – TINU – uveitis

## Kazuistika

Osmnáctiletý muž byl plánovaně přijat na naši kliniku k došetření renální insuficience. Rodinná anamnéza nemocného byla bez zátěže a sám mladý pacient dosud vážně interně nestonal. Rok před přijetím se krátce potýkal s pravostrannou maxilární sinusitidou, asi měsíc před přijetím prodělal streptokokovou faryngitidu potvrzenou kultivačně a přeléčenou 14denní kúrou penicilinu. Proto se v diferenciální diagnostice jeho renální insuficience v první řadě nabízela ANCA-asociovaná či poststreptokoková glomerulonefritida. Pacient měl prokazatelně ještě před dvěma měsíci normální renální parametry, nyní byl odeslán s koncentrací kreatininu v séru 160  $\mu\text{mol/l}$ .

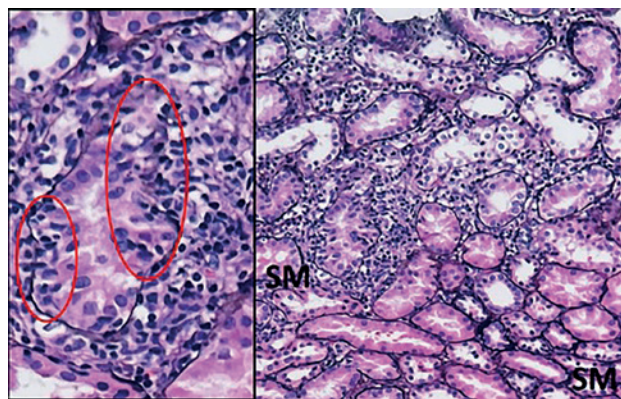
Od fyziologického nálezu se ve fyzikálním vyšetření odchyloval pouze otokem víček levého oka a oboustranným překrvením spojivek. Problémy se zrakem měl posledních 14 dní, kdy náhle zarudlo levé oko. V posledních dnech se přidala i jeho bolestivost a zhoršení vizu do blízka. Ve spádu byl vyšetřen se závěrem levostranné přední uveitidy a byly nasazeny oční kapky s dexamethasonem. Oftalmologické vyšetření u nás prokázalo i přes mírnou subjektivní úlevu progresi stavu do oboustranné skleritidy a oboustranné přední uveitidy s výraznějším postižením levého oka, proto byla eskalována lokální kortikoterapie.

Vstupní laboratorní vyšetření potvrdilo známou renální insuficienci s koncentrací kreatininu v séru 170  $\mu\text{mol/l}$  a urey 4,8 mmol/l. Mineralogram i krevní obraz byly bez pozoruhodností, zánětlivé parametry nízké. Kultivace moči byla negativní, v močovém nálezu pouze malá proteinurie kolem 0,2 g/l, bez erytrocyturie. Základní imunologický screening a cílené odběry zaměřené na uvažovanou ANCA-asociovanou či poststreptokokovou glomerulonefritidu byly zde i ve spádu v normě či negativní (revmatoidní faktor, protilátky ANCA, imunoglobuliny, komplement, antistreptolysinový titr [ASLO], lupusový panel). Ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin s normálním obrazem

nitrobřišních orgánů, ledviny byly normální velikosti, bez prosaku či známek městnání.

Vzhledem k nepřínosným výsledkům neinvazivních vyšetření bylo přistoupeno k renální biopsii, která zastihla devět glomerulů normální či hraniční velikosti. Nebyly přítomny srpky, nekrózy či sklerotizace. V intersticiu byl edém, zánětlivá celulizace, byla přítomna tubulitida, místy i výrazná. Imunofluorescence vyšla pozitivní na IgA depozita paramezangiálně i podél glomerulární bazální membrány, jednalo se ovšem o menší množství depozit než u klasické IgA nefropatie – pathology vyhodnoceno jako stav po proběhlé infekci a nález celkově uzavřen jako tubulointersticiální nefritida (obr. 1).

Na základě kombinace nálezu v renální biopsii a uveitidy byla vyslovena diagnóza tubulointersticiální nefritida s uveitidou, tedy syndrom TINU, a k lokální kortikoterapii dexamethasonem byla přidána i celková, nejprve 3 pulsy methylprednisolonu a následně léčba perorálním pred-



**OBR. 1** Histopatologický nálezní detail tubulointersticiální nefritidy, tubulitida. Obrázek zapůjčen se svolením patologa MUDr. Marka Kollára.

nisonem s postupným snížením dávky. Již po úvodních pulsech přípravku Solu-Medrol došlo k markantnímu ústupu edému duhovky i víček, a především k subjektivnímu zlepšení díky ústupu bolesti a zlepšení vizu.

Během roční dispenzarizace v naší ambulanci došlo k jednomu relapsu, a to během detrakce perorálních kortikoidů. Relaps se projevil izolovaně jako přední uveitida pravého oka bez vlivu na renální funkce a bez močového nálezu čtyři měsíce od stanovení diagnózy na dávce 10 mg prednisonu denně. Přechodným navýšením dávky prednisonu se podařilo dostat onemocnění znovu pod kontrolu a nyní – po 12 měsících od hospitalizace a po dvou měsících od vysazení kortikoterapie – je pacient stále v remisi v dobrém klinickém stavu, s negativním močovým

nálezem a koncentrací kreatininu v séru stabilně kolem 110  $\mu\text{mol/l}$ .

Z pohledu pacienta: Během roku se syndromem TINU měla největší vliv na kvalitu pacientova života ne samotná nemoc, ale kortikoterapie. Renální insuficience byla z jeho pohledu jen laboratorním nálezem, samotná uveitida byla spíše obtěžující, než že by drasticky zasáhla do pacientova každodenního života.

Jako náruživý sportovec se těžce srovnával s výrazným nárůstem hmotnosti (25 kg) a změnou životního stylu, kdy musel přestat docházet do posilovny. Nyní se ale cítí výborně, je úplně bez subjektivních potíží, postupně začíná být opět aktivnější a má pozitivní výhled do budoucnosti.

## KOMENTÁŘ

Syndrom TINU (tubulointersticiální nefritida s uveitidou) byl poprvé popsán v roce 1975. Jde o vzácné onemocnění, které je definováno jako současné postižení ledvin tubulointersticiální nefritidou (TIN) a postižení oka bilaterální uveitidou. Prevalence se uvádí 0,2–0,6 %. Prevalence uveitidy u dětí s TIN je vyšší než u dospělé populace. Studie z Japonska uvádí syndrom TINU jako druhou nejčastější příčinu uveitidy u dětí. Syndrom TINU je příčinou 5 % TIN a asi 0,1–2 % uveitid.<sup>1–3</sup> Diagnostika syndromu TINU je obtížná především proto, že postižení ledvin může být zpočátku asymptomatické. V 61 % případů probíhá uveitida buď dva měsíce před nefritidou, nebo po prodělané nefritidě, jen v 11 % mohou probíhat uveitida a nefritida současně. Výskyt je častější u žen v mladším věku.<sup>4</sup> Etiologie je pravděpodobně multifaktoriální, nelze vyloučit genetickou predispozici, v literatuře je popsán častý výskyt u pacientů s genotypem HLA A2, A24, HLA DQA1, HLA DQB1, HLA DR B1 a celá řada dalších genotypů. Veliká variabilita v zastoupení rizikových genotypů může být dána rozdílnou etnicitou vyšetřovaných pacientů.<sup>2,3</sup> Syndrom TINU se může vyskytovat opakovaně v rodině, ale nemusejí být u všech nemocných vyjádřeny obě složky syndromu. Syndrom TINU je často spojován s předchozí antibiotickou léčbou a s užitím nesteroidních antiflogistik.<sup>4</sup> Syndrom TINU je autoimunitní onemocnění, jehož etiopatogeneze není přesně známa. U některých pacientů byla popsána přítomnost cirkulujících protilátek proti tubulárním buňkám a proti řasnatému tělísku a buňkám duhovky. Ve studii z Pekingu byla popsána vyšší koncentrace protilátek proti modifikovanému C-reaktivnímu proteinu (CRP), který je přítomen v renálních a očních buňkách.<sup>4</sup> U pacientů se syndromem TINU byly prokázány i další protilátky jako ANCA, antinukleární protilátky (ANAb) a antiGBM, ale jejich význam není jasný. Kromě humorální složky se v patogenезi onemocnění uplatňuje pravděpodobně i buněčná imunitní reakce. Dochází k infiltraci tkáně aktivovanými T lymfocyty a makrofágy a k přímému poškození tkáně zánětlivými cytokiny.<sup>3,5</sup>

Rizikovým faktorem TINU může být i přítomnost jiného autoimunitního onemocnění, jako je vaskulitida, revmatoidní artritida. Sarkoidóza může mít společné symptomy s TINU

a diferenciální diagnostika obou onemocnění může být obtížná. Vyhodávajícím faktorem TIN a TINU bývají často infekční onemocnění virová, parazitární (toxoplazmóza, tuberkulóza, hantaviry, HIV, cytomegaloviry, viry Epstein-Barrové a herpetické infekce). Syndrom TINU může být i projevem hypersenzitivní reakce na léky. Zajímavé je, že některé léky mohou vyvolat jen uveitidu nebo TIN, jiné pak syndrom TINU.<sup>4–6</sup>

Syndrom TINU se projevuje únavou, bolestmi kloubů, svalů, bolestí v bedrech, hmotnostním úbytkem, nechutenstvím. Může být přítomna hypertenze. Často navazuje na infekci horních cest dýchacích. Pacienti mají bolesti hlavy, světloplachost, zarudnutí spojivek, otoky víček a mohou mít i poruchu zraku. Postižení oka typickou uveitidou je bilaterální, bývá přítomna přední uveitida, v některých případech může být přítomna střední a zadní uveitida nebo kombinace. Kromě uvey mohou být postiženy i další oční segmenty. Popisována je neuroretinitida, skleritida a další. Postižení očí může přejít do chronicity. Onemocnění obvykle začíná uveitidou, která se po zaležení lokálním kortikoidem a mydriatikem zmírní, následně po měsíci dojde k celkovému zhoršení stavu, relapsu uveitidy a k celkovým projevům onemocnění. Onemocnění ledvin je často asymptomatické, ale může se projevit i akutním zhoršením renální funkce. Tubulární postižení se může manifestovat Fanconiho syndromem, nefrogenním diabetes insipidus nebo tubulární acidózou. Laboratorní vyšetření dokládá zvýšené parametry zánětu (CRP a sedimentace), může dojít k elevaci hodnot urey a kreatininu, může být přítomna anémie a častá je eozinofilie. V moči je zjištěna leukocyturie, hematurie, tubulární proteinurie, zvyšuje se koncentrace  $\beta_2$ -mikroglobulinu v moči. Zvýšená hodnota  $\beta_2$ -mikroglobulinu v moči může být první známkou poškození tubulární funkce. Při normální funkci tubulů není tato bílkovina přítomna v moči vůbec. V renální biopsii jsou známky postižení tubulů a intersticia. Objevuje se zvýšená zánětlivá infiltrace intersticia, tubulitida, edém a fibrotizace, glomeruly nejsou poškozeny.<sup>7</sup>

Kromě ledvin může dojít k postižení i jiných orgánů, popisáno je postižení štítné žlázy, postižení plic lymfocytární alveolitidou. Postižení sluchu při syndromu TINU je často ireverzibilní i přes kortikoterapii.<sup>8</sup>

Terapeuticky se podávají kortikoidy v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti, někdy v kombinaci s další imunosupresí. Uveitida se léčí lokálními kortikoidy. Při neustupující uveitidě lze přidat další imunosupresiva jako cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil, metotrexát. U rezistentních forem TINU lze použít i biologickou léčbu, např. anti-TNF přípravek adalimumab. Onemocnění je vyléčitelné, někdy je nutné ponechat imunosupresivní medikaci déle než rok. Často se objevuje relaps onemocnění po ukončení terapie.<sup>5,8</sup>

Pacient v naší kazuistice měl typické oční a renální postižení s histologickým nálezem svědčícím pro tubulointersticiální nefritidu. Onemocnění předcházela infekce horních cest dýchacích. Uveitida byla zprvu jednostranná a následně došlo k postižení oboustrannému. TIN se objevila s odstupem po uveitidě. Pacient v naší kazuistice byl léčen antibiotiky, což mohlo představovat jeden z rizikových faktorů rozvoje TINU. Po zahájení kortikoterapie se zlepšil oční nález a došlo k normalizaci renálního nálezu. Ve shodě s literárními údaji došlo k relapsu uveitidy po snížení kortikoterapie. Právě časté oční relapsy vyžadují kombinovanou imunosupresivní medikaci. Pacient je nyní dva měsíce bez kortikoterapie a zatím trvá remise onemocnění.

**Závěr:** Syndrom TINU je definován jako přítomnost TIN a typické uveitidy, jedná se o vzácné autoimunitní onemocnění, na které je třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky TIN. Stanovení diagnózy onemocnění může být obtížné v těch případech, kdy uveitida předchází TIN nebo se objevuje až několik měsíců po jejím prodělání. Lokální léčba uveitidy nevede k vyléčení a je třeba podávat kortikoidy systémově nebo v kombinaci s další imunosupresivní léčbou.

#### Diagnostická kritéria TINU<sup>6</sup>:

##### ■ Diagnóza TINU je jistá:

- TIN (kompletní klinická a histopatologická kritéria) a typická uveitida

##### ■ Diagnóza je pravděpodobná:

- Nekompletní kritéria TIN + typická uveitida
- Kompletní klinická a histopatologická kritéria TIN + atypická uveitida

##### ■ Diagnóza TINU je možná:

- Nekompletní kritéria TIN + atypická uveitida

#### Diagnostická kritéria TIN:

histopatologické kritérium (TIN) + kompletní klinická kritéria – musejí být splněny tři příznaky

#### Kompletní klinická kritéria:

1. snížená renální funkce
2. abnormální močový nález
3. příznaky systémové a laboratorní: horečka, bolesti svalů, kloubů, CRP, sedimentace, eozinofilie

#### Diagnostika uveitidy:

Typická uveitida

1. Bilaterální přední nebo střední nebo zadní uveitida
2. Příznaky uveitidy dva měsíce před nebo 12 měsíců po TIN

Netypická uveitida – představuje ji unilaterální přední nebo střední či zadní uveitida.

#### LITERATURA

1. Lopes BO, Brízido MS, Costa AC, et al. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome: Case Series and Literature Review. *Case Rep Ophthalmol Med* 2021 Jun 2;2021:1812271. doi: 10.1155/2021/1812271.
2. Perasaari J, Saarela V, Nikkila J, et al. HLA associations with tubulointerstitial nephritis with and without uveitis in Finnish paediatric population a nation-wide study. *Tissue Antigens* 2013;91:435–441.
3. Koda C, Kotake S, Ichici A, et al. Clinical feature in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Am J Ophthalmol*: 205:140:637–641.
4. Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-Reactive protein might be target auto-antigen of TINU syndrome. *Clin J Am Nephrol* 2011;6:93–100.
5. Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis* 2018;72:118–128.
6. Mendenhall JTH, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195–208.
7. Jones NP. The Manchester uveitis clinic: the first 3000 patients – epidemiology and casemix. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:118–126.
8. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:128.





**MEDICAL  
TRIBUNE CZ**

## MEDICAL TRIBUNE

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



## ReMedia



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



## Odborné časopisy a knihy

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



**minuty<sup>MT</sup>**



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

## Medicína po promoci

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



## Edukační materiály

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

## Představení vaší společnosti i vašich produktů

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



**MEDICAL  
TRIBUNE CZ**

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

**www.tribune.cz**