

postgraduální nefrologie

číslo 2

nezávislý informační bulletin | ročník XX | červen 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 Víklík, CSc.
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 Aferetické metody

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

10 Covid-19 po transplantaci ledviny: co je nového?

MUDr. Mária Magicová; MUDr. Ivan Zahradka;
prof. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.

15 Je třeba u pacientů s infekcí covid-19 vysadit inhibitory systému renin-angiotenzin?

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

NÁZOR HOSTA

20 Cirkulační stres při hemodialýze a jeho dopady na srdce a mozek

MUDr. Lucie Kovářová; prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

23 Úloha anti-CRP protilátek v diferenciální diagnostice a předpovědi relapsu akutní tubulointersticiální nefritidy

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

26 Klinický význam genetického testování u časně nastupujících renálních chorob: sedm nejčastěji zodpovědných genů

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

28 Plazmaferéza v léčbě ANCA asociované vaskulitidy: ano, či ne?

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

30 Léčba hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin: Souhrn společných doporučení Asociace britských klinických diabetologů a Britské asociace pro nemoci ledvin 2021

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

KAZUISTIKY

32 Atypická forma Whippleovy choroby u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Petr Drenko; prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

PACIENT S ONEMOCNĚNÍM LEDVIN V ORDINACI AMBULANTNÍHO SPECIALISTY

35 Primární hyperparatyreóza u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková; MUDr. Jana Brunová, CSc.

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

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



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.

Aferetické metody

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika nefrologie, TC IKEM, Praha

SOUHRN

Aferetické techniky jsou používány s cílem odstranit patologické komponenty z plazmy pacienta. Liší se podle způsobu separace plazmy, způsobu odstranění jednotlivých komponent a typu molekul, které odstraňujeme, popřípadě podle substituce plazmy, pokud je potřeba. V nefrologii a transplantační medicíně se jedná o plazmaferézy, výměny plazmy, lipidové aferézy, imunoabsorpce, kaskádovou filtraci a extrakorporální fotoferézu. V současnosti jde o plně etablované metody používané v rámci léčebných protokolů.

KLÍČOVÁ SLOVA: aferéza – extrakorporální fotoferéza – imunoabsorpce – kaskádová filtrace – lipoproteinová aferéza – plazmaferéza

Terapeutické aferézy (TA) jsou techniky používané k selektivnímu odstranění plazmy, buněk nebo látek z cirkulace pacienta s cílem zlepšit jeho klinický stav. Jednotlivé aferetické techniky se liší na základě komponenty, která je z krve odstraňována, a způsobem, jímž je nahrazena.

Nejstarší zmínky o TA pocházejí z Indie, Egypta a Řecka. V roce 1914 byl pro techniku odstranění plazmy z uremických psů použit termín plazmaferéza (Abel, 1914). První aferetické přístroje byly vyvinuty již ve 30. letech minulého století. Jednalo se o ručně ovládané separátory, jejichž využití však bylo kvůli náročné obsluze nízké.¹ K rozmachu terapeutických aferéz došlo o několik dekád později, kolem roku 1980, kdy byly na trh uvedeny první automatizované stroje. Aferézy, jejichž účelem je léčba choroby odstraněním abnormálních krevních buněk nebo toxických plazmatických substancí, jsou známy jako léčebné plazmaferézy, výměny plazmy a cytaferézy.²

Základní techniky aferéz jsou založeny na třech základních separačních metodách krevních komponent: centrifugaci, membránové filtraci a adsorpci proteinů nebo buněk, a to buď z plné krve, nebo z již separované plazmy. Při centrifugaci dochází k oddělení plazmy od buněčných elementů odstředivou silou podle molekulové hmotnosti a hustoty, při membránové filtraci jsou látky separovány na základě velikosti molekul.³ Podle následného způsobu zpracování a substituce plazmy rozlišujeme výměnu plazmy (plasma exchange, PE), plazmaferézu (PF), lipidové aferézy (LA), imunoabsorpci (IA), kaskádovou filtraci. K aferetickým metodám používaným v nefrologii a transplantologii ještě řadíme extrakorporální fotoferézu (EP).

V **tabulce 1** jsou uvedena doporučení týkající se indikací aferetických metod podle Americké společnosti pro aferézu (ASFA) z roku 2019, jež jsou platná v současné době. Kategorizace a síla doporučení na základě kvality dostupných dat jsou blíže specifikovány v **tabulkách 2 a 3**.⁴

Terapeutická plazmaferéza nebo výměna plazmy patří mezi nejstarší aferetické techniky. Plazma je oddělena a následně odstraněna s cílem odstranit patogenní materiál z cirkulace pacienta. Při plazmaferéze mohou být eliminovány látky o vysoké molekulové hmotnosti (> 15 000 D), s malým distribučním objemem a malým obratem, jako jsou auto- a aloprotilátky, komplexy antigen-protilátka, imunoglobuliny, paraprotein, endogenní toxiny, exogenní jedy, případně další neidentifikované toxické součásti plazmy.⁵ Odstraněná plazma je nahrazována plazmou dárce nebo koloidním roztokem s albuminem. Je to neselektivní metoda odstraňující všechny složky přítomné v plazmě. Hlavními faktory ovlivňujícími účinnost jsou filtrační rychlost plazmy a vnitřní charakteristika membránového filtru. Aby nedocházelo ke srážení na separátoru, je filtrační frakce limitována na 30–35 % objemu plazmy. Vnitřní charakteristika membrány je dána velikostí pórů a jejich distribucí. Sieving koeficient (poměr koncentrace velkých molekul mezi filtrátem a krví) je 1 pro proteiny od molekulové hmotnosti blízké se hmotnosti albuminu (67 000) přes kryoglobuliny (900 000) až po B lipoprotein (2 400 000).⁶ Účinnost je *in vivo* snižována adhezí látek na filtru během procedury, vysrážením na filtru, adsorpcí proteinů či elektrickým nábojem adsorbovaných proteinů na vnitřních površích filtru. Mezi hlavní faktory

TAB. 1 Nejčastější diagnózy, kategorie a stupeň doporučení pro terapeutickou aferézu, upraveno podle guidelines ASFA z roku 2019

Choroba	Modality TA	Indikace	Kategorie	Stupeň
Akutní diseminovaná encefalomyelitida	PF	Rezistence na steroidy	II	2C
Akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritida (Guillainův–Barrého syndrom)	PF	Primární léčba	I	1A
	IA	Primární léčba	I	1B
Věkem podmíněná makulární degenerace, suchá forma	Rheoferéza	Pacienti s vysokým rizikem progresu	II	2B
Goodpastureův syndrom	PF	Difúzní alveolární krvácení (DAH)	I	1C
		Nezávislost na dialýze	I	1B
		Závislost na dialýze, bez DAH	III	2B
Katastrofický antifosfolipidový syndrom	PF		I	2C
Kryoglobulinemie	PF	Těžká/symptomatická	II	2A
	IA	Těžká/symptomatická	II	2B
Kožní T buněčný lymfom	ECP		I	1B
Dilatační kardiomyopatie	IA	NYHA II–IV	II	1B
	PF	NYHA II–IV	III	2C
Familiární hypercholesterolemie	LA	Homozygotní forma	I	1A
		Heterozygotní forma	II	1A
Fokálně segmentální glomeruloskleróza	PF/IA	Rekurence po transplantaci	I	1B
	PF	Rezistence na steroidy	III	2C
Choroba hostitele proti štěpu (GVHD)	ECP	Akutní	II	1C
		Chronická	II	1B
HELLP syndrom	PE	<i>Post partum</i>	III	2C
	PE	<i>Ante partum</i>	IV	2C
Hypertriglyceridemická pankreatitida	PF/LA	Těžká	III	1C
	PF/LA	Prevence relapsu	III	2C
Hyperviskozita při hypergamaglobulinemii	PF	Symptomy	I	1B
IgA nefropatie	PF	Srpký	III	2B
	PF	Chronická progresu	III	2C
Crohnova choroba	ECP		III	2C
Lp(a) hyperlipoproteinemie	LA	Progresivní ischemická choroba	II	1B
Myasthenia gravis	PF/IA		I	1B
Otravy	PF	Houby	II	2C
	PF	Ostatní otravy	III	2C
Pruritus	PF	Rezistence k léčbě	III	1C
Systémová skleróza	PF		III	2C
	ECP		III	2A
Trombotické mikroangiopatie	PE	Podle typu	I–IV	2B–2C
Transplantace srdce	ECP	Celulární rejekce	II	1B
	ECP	Profylaxe rejekce	II	2A
	PF	Desenzitizace	II	1C
	PF	Protilátkami zprostředkovaná rejekce	III	2C
ABO inkompatibilní transplantace	PF/IA	Ledviny	I	1B
Transplantace ledviny	PF/IA	Protilátkami zprostředkovaná rejekce	I	1B
	PF/IA	Desenzitizace, kadaverózní dárce	III	2C
ANCA asociovaná vaskulitida	PF	RPGN, kreatinin > 5,7, DAH	I	1A–1C

ASFA – Americká společnost pro aferézu; ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (anti-neutrophil cytoplasmic antibody); ECP – extrakorporální fotoferéza; IA – imunoabsorpce; LA – lipidová aferéza; PE – výměna plazmy (plasma exchange); PF – plazmaferéza; RPGN – rychle progredující glomerulonefritida.

TAB. 2 Kategorizace indikací terapeutických aferéz na základě evidence-based přehledových článků. Upraveno podle guidelines ASFA z roku 2019

Kategorie	Indikace terapeutických aferéz (TA)
I	Diagnózy, kdy TA jsou akceptovány jako léčba první linie, iniciační léčba a/nebo standardní podpůrná léčba. Ve většině randomizovaných kontrolovaných studií byl benefit léčby potvrzen, nicméně neexistují dostatečná data k potvrzení validity. Nejednoznačné výsledky vyplývají z nízkých počtů randomizovaných pacientů.
II	Diagnózy, u kterých jsou TA považovány za druhou linii léčby, standardní a/nebo podpůrnou léčbu v rámci terapeutických protokolů.
III	Diagnózy, kdy role TA není jednoznačně potvrzena. Individuální rozhodnutí.
IV	Kontrolované studie nepotvrdily benefit léčby.

ASFA – Americká společnost pro aferézu.

TAB. 3 Stupeň doporučení podle síly a kvality dostupných dat. Upraveno podle guidelines ASFA z roku 2019

Stupeň doporučení	Popis	Kvalita dostupných dat	Aplikace
G 1A	Silné	Vysoká, kvalitní RCT	Využití u většiny pacientů za většiny okolností
G 1B	Silné	Dobrá, RCT s určitými limitacemi nebo evidence na základě observačních studií	Silné doporučení s možností užití u většiny pacientů
G 1C	Silné	Nízká, observační studie nebo kazuistiky	Silné doporučení, které se může změnit v případě nových silných dat
G 2A	Slabé	Vysoká, kvalitní RCT	Slabé doporučení, užití TA se váže na okolnosti
G 2B	Slabé	Dobrá, RCT s určitými limitacemi nebo evidence na základě observačních studií	Slabé doporučení, užití závisí na okolnostech
G 2C	Slabé	Nízká, observační studie nebo kazuistiky	Velmi slabé doporučení, alternativy mohou být srovnatelné účinné

ASFA – Americká společnost pro aferézu; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie.

determinující eliminaci na straně odstraňovaných molekul patří distribuční objem, biologický poločas a předpokládaný rebound molekuly do vaskulárního prostoru po ukončení procedury. Během procedury je kontinuálně odstraňováno 65–70 % aktuální koncentrace látky v plazmě, ta však během procedury klesá vlivem nedostatečně rychlého rebound fenoménu a v důsledku diluce plazmy substitučním roztokem. Nelze tedy předpokládat, že navýšením objemu na trojnásobek bude odstraněno třikrát více patologické substance. Během zpracování prvního plazmatického objemu bude koncentrace redukována přibližně o 60–65 %, při dalším objemu už dojde k redukcii pouze o 20–25 % a při zpracování třetího objemu už bude koncentrace redukována o méně než 10 %. Pokud je sieving koeficient pro danou látku menší než 1, pak bude účinnost nižší.⁷ Čisté množství odstraněné látky během plazmaferetické léčby je tedy ovlivněno redistribucí látky z extra- do intravaskulárního prostoru, rychlostí syntézy a velikostí distribučního objemu. Je třeba mít na paměti, že pohyb látek je dynamický stav, který se neustále mění v závislosti na okolním prostředí, což ovlivňuje aktuální koncentraci v krvi. Látky se plynule a neustále pohybují

mezi intracelulárním, intersticiálním a intravaskulárním prostorem. Biologický poločas látky ovlivňuje rychlost, s jakou stoupá plazmatická koncentrace odstraňované látky po ukončení procedury. U látek s krátkým poločasem bude plazmatická koncentrace stoupat rychle zpět k předplazmaferetickým hodnotám, proto je u těchto pacientů nutná frekventní terapie. Protilátky mají naopak dlouhý biologický poločas. Pokud tedy nebudou odstraňovány, i když jejich tvorba bude imunosupresivní terapií potlačena, hodnoty zůstanou po dlouhou dobu vysoké. Vezmeme-li v úvahu, že biologický poločas imunoglobulinu M (IgM) je pět dní, obrat činí přibližně 20 %/den. Pokud nedochází k nové produkci, pokles koncentrace IgM je poměrně rychlý. Oproti tomu biologický poločas IgG je 22 dní, obrat je pouhých 7 %/den a pokles koncentrace bude mnohem pomalejší. Další rozdíl mezi imunoglobuliny IgG a IgM je ve velikosti molekuly. IgM protilátky mají velkou molekulu (970 000 D), 90 % se nachází intravaskulárně. Stačí jedna až dvě plazmaferézy, aby jejich koncentrace byla významně redukována, rebound není téměř žádný. Většina autoimunitních onemocnění je vázána na produkci IgG protilátek. Mají molekulu přibližně

osmkrát menší než IgM (150 000 D), 30–45 % se nachází extravaskulárně. K dostatečnému odstranění z cirkulace a intersticia je tak potřeba více procedur. K poklesu koncentrace IgG na 20 % vstupní hodnoty představuje předpokládaná potřeba šest procedur.^{8,9}

Většina renálních indikací zahrnuje onemocnění související s tvorbou protilátek třídy IgG. Typickým příkladem onemocnění spojeného s přítomností IgG protilátek a indikovaného k plazmaferetické léčbě je Goodpastureův syndrom. Anti-GBM protilátky jsou detekovatelné v krvi téměř všech pacientů. Jejich množství významně koreluje se závažností morfologických změn v renální biopsii. Cirkulující anti-GBM protilátky jsou primárně imunoglobuliny IgG. Výše jejich koncentrace je považována za nezávislý prediktor úmrtí. Pro indikaci PF pro difúzní alveolární krvácení existuje velmi malá evidence. Nicméně data pro provedení PF k dosažení nezávislosti na dialýze jsou silná, proto doporučení American Society for Apheresis (ASFA) pro časně provedení PF patří do kategorie IA. PF by měly být do léčebného protokolu zahrnuty co nejdříve, než se pacient stane dependentním na dialýze. Tehdy je již glomerulární poškození ireverzibilní. Pokud je imunosupresivní terapie provázena plazmaferézami, titr anti-GBM protilátek klesá dvojnásobně rychleji než u pacientů, kteří jsou léčeni pouze imunosupresí. Cílem léčby je dosažení nedetekovatelné hodnoty anti-GBM, tedy je doporučeno ukončení PF (většinou 10–14 procedur).^{10,11} Odlišnou indikací je hyperviskózní syndrom, vzácné závažné onemocnění nejčastěji přítomné při Waldenströmově makroglobulinemii spojené s přítomností monoklonálních IgM. Procedura plazmaferézy snižuje hodnotu IgM o více než 40 % s reparací retinopatie asociované s hyperviskozitou. Smíšená kryoglobulinemie je charakterizována přítomností kryoglobulinů o velikosti přibližně 200 kD obsahujících více než jeden typ imunoglobulinu. Nejčastější kryoglobuliny jsou složeny z polyklonálních imunoglobulinů IgG, IgM s revmatoidní aktivitou a IgA. Může se jednat o kryoglobulinemii idiopatickou nebo asociovanou s infekcí nebo malignitou. Základem je léčba základního onemocnění. PF účinně odstraňuje kryoglobuliny, mění poměr antigen/protilátka, čímž napomáhá zvýšit rozpustnost imunitních komplexů. Je indikována u pacientů se středně těžkou až těžkou kryoglobulinemií doprovázenou membranoproliferativní glomerulonefritidou, neuropatií, artralgiemi, ulcerující purpurou.⁶ K odstranění cirkulujících regulačních komponent komplementu nebo protilátek a zároveň k substituci chybějících inhibičních faktorů komplementu se provádějí výměny plazmy (PE) při trombotických mikroangiopatiích. V transplantační medicíně se PF používají v rámci peritransplantačních protokolů u senzitivizovaných pacientů s přítomnými donor specifickými protilátkami s cílem snížit imunologické riziko vývoje rejekce a v rámci desenzitizace u ABO inkompatibilních transplantací ke snížení titru hemaglutininů proti krevně skupinovému antigenu / skupinovému antigenům dárce. Dále jsou součástí léčby protilátkami zprostředkované rejekce po transplantaci.

Imunoadsorpce (IA) byla vyvinuta v 90. letech minulého století jako metoda zacílená především na eliminaci molekul imunitního systému. V současnosti jsou k dispozici různé druhy kolon lišící se aktivní komponentou a umožňující selektivní odstranění částic podle indikace, ve které je IA použita (imunoglobuliny, cirkulující imunokomplexy, hemaglutininy, lipidy, fibrinogen, endotoxiny, cytokiny).¹² Selektivní odstranění molekul bez nutnosti substituce albuminu nebo plazmy je její nespornou výhodou oproti ostatním aferetickým metodám. Základní princip IA je při použití různých adsorbérů stejný. Jde o mimotělní techniku, krev je vedena z řečiště pacienta k plazmatickému separátoru (membránový filtr, centrifuga), poté plazma prochází kolonou, aby byla následně opětovně sloučena s krevními elementy a vrácena zpět pacientovi. Krevní průtok nutný k bezpečnému průběhu procedury je 100–150 ml/min, většinou je prováděna pomocí centrálního žilního katétru nebo arteriovenózní fistule, u pacienta s kvalitním venózním řečištěm mohou být využity i vlastní cévy. Imunoadsorpce je založena na principu afinitní chromatografie, při které dochází k separaci proteinů na základě reverzibilní kovalentní vazby mezi proteinem a aktivním adsorpčním ligandem navázaným na nosič (celulóza, dextran, agaróza). Tak jsou z plazmy vyvázané pouze ty proteiny, které s ligandem tvoří silné vazby, zbytek protéká kolonou beze změny. Po nasycení kolony je kolona promyta elučním pufrem, který uvolní cílové molekuly z afinitního ligandu, dojde k disociaci komplexu ligand-cílová látka a kolona je připravena k opětovnému použití. Imunoadsorpční kolony jsou většinou vyplněny agarózovým gelem, který slouží jako inaktivní nosič, ve kterém je navázán imunologicky aktivní ligand. Podle typu ligandu rozlišujeme selektivní a semiselektivní imunoadsorpce. Zatímco při plazmaferéze je odstraněno přibližně 60 % imunoglobulinů za současných významných ztrát jiných plazmatických bílkovin, při semiselektivní IA by mělo být odstraněno více než 95 % aktuálně přítomných imunoglobulinů v plazmě. IA ligandem je ovčí antihumánní globulin (Ig -TheraSorb®), syntetický Peptid GAM (Globaffin®) nebo stafylokokový protein A (Prosorba®). Ligandy mají silnou vazebnou afinitu k Fc fragmentům imunoglobulinů třídy G 1–4 s nejnižší afinitou pro podtřídu IgG₃.¹³ Rovněž nižší afinita je pro IgM, IgA protilátky v závislosti na typu použitých kolon. Rychlost eliminace IgG závisí na jejich vstupních plazmatických koncentracích a rychlosti přesunu z extravaskulárního prostoru. IgM a IgA bývají redukovány o 30–50 %.¹³ Míra eliminace IgG₃ se u jednotlivých pacientů liší, závisí na hodnotě ostatních podtříd IgG. IgG₃ mají oproti ostatním podtřídám vzhledem k větší molekulové hmotnosti, menšímu distribučnímu prostoru a kratšímu biologickému poločasu kratší eliminační poločas, což by mělo zabezpečit jejich dostatečné odstraňování. Nicméně, při přítomnosti vysokých hodnot ostatních podtříd imunoglobulinů dochází ke kompetici o vazebná místa ligandu. To může zpozdit nebo úplně inhibovat vazbu mezi IgG₃ a ligandem

a vést k nízké eliminaci imunoglobulinů této podtřídy. Imunokomplexy mají 300krát vyšší afinitu k ligandům než IgG, proto je IA vhodnou metodou u kteréhokoliv onemocnění mediovaného imunokomplexy. IA vykazuje nejen eliminační účinek vzhledem k imunoglobulinům, ale i imunomodulační účinek na celulární imunitní odpověď. Během IA procedur dochází k poklesu hodnoty antigenů hlavního histokompatibilního komplexu (HLA) 2. třídy na monocitech. Klesá množství T lymfocytů s posunem od aktivovaných T lymfocytů ke zvyšujícímu se procentu naivních T buněk. Dochází k normalizaci sníženého poměru CD4/CD8 lymfocytů.¹⁴

Kolony mohou být určeny na jedno použití nebo na opakované použití. Opakované použití může být limitováno množstvím procedur nebo délkou expirační doby v závislosti na výrobci a typu kolon. Pokud jsou kolony použitelné opakovaně, po ukončení procedury je kolona promyta eluačním, neutralizačním a konzervačním roztokem a poté uschována k dalšímu použití. Kolony jsou vždy použity u jednoho samého pacienta, nelze je mezi pacienty střídát. Pro semispecifickou imunoabsorpci jsou používány dvě kolony současně. Střídavě plazma prochází jednou kolonou, zatímco druhá je regenerována. Když je aktivní kolona saturována vyvázanými protilátkami, dojde k přesmyku průtoku plazmy do druhé kolony, zatímco první prochází regeneračním procesem, kdy je disociován komplex ligand-protilátka, kolona propláchnuta a připravena k opětovnému použití. Množství těchto cyklů (přesmyků) závisí na celkovém zpracovaném plazmatickém objemu. Tento systém dovoluje kontinuální odstraňování molekul bez teoretického horního limitu pro zpracovaný objem plazmy. Při specifických imunoabsorpčních jsou vždy používány kolony k jednomu užití (Glycosorb®). Oligosacharidové krevně skupinové antigeny A a B kovalentně vázané do agarózy matrix vyvazují hemaglutininy IgG a IgM. Zpracovaný objem plazmy během jedné procedury závisí na diagnóze, pro kterou je imunoabsorpce indikována. Maximální efektivita vzhledem k délce procedury a eliminaci látek při zpracování se rovná 2,5násobku plazmatického objemu. Při dalším navyšování plazmatického objemu je odstraňování imunoglobulinů neadekvátně nízké vzhledem k délce procedury. Vzhledem k rychlosti krevního průtoku a velikosti zpracovaného objemu se jedná o časově náročné procedury (4–6 hodin). Metoda vyžaduje antikoagulaci. Ideální je citrátová antikoagulace s intravenózní substitucí kalcia. Pokud je použita heparinová antikoagulace, je vždy v kombinaci s citrátem.

Aferetické metody ke snížení hodnot lipoproteinů o nízké denzitě (LDL cholesterol), lipoproteinu (a) (Lp(a)) a apoB lipoproteinů začaly být používány přibližně před půlstoletím. Nejdříve se za tímto účelem používala plazmaferéza, posléze imunoabsorpce. Lipoproteinové aferézy (LA) byly dlouho poslední možností léčby pacientů s dyslipidemií, u kterých možnosti konzervativní léčby byly s neúspěchem vyčerpány.¹⁵ Po uvedení inhibitorů protein konvertázy/subtilisin kexin typu 9 (PCSK9) na trh

potřeba využití LA klesla, jelikož většina pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a dalšími formami hypercholesterolemie na léčbu velmi dobře odpovídá. Nutnost využití LA tak zůstává u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie a velmi malého počtu pacientů s těžkými formami heterozygotní familiární hypercholesterolemie rezistentních k současným možnostem léčby. Další skupinou indikovanou k LA jsou pacienti s hyper Lp(a) lipoproteinemií. Vzhledem k novým potentním antisense nukleotidům, které snižují koncentraci Lp(a) a budou pravděpodobně v blízké budoucnosti uvedeny do běžné praxe, nebude LA ani u těchto pacientů nutná. Indikací nabývající na významu je ischemická choroba dolních končetin (ICHDK), u níž je prokázán kauzální vztah ke zvýšeným koncentracím Lp(a). Indikaci mají pacienti s ICHDK vyžadující opakované revaskularizace, s progresí choroby z asymptomatického stadia do symptomatického s klaudikacemi nebo s progresí do kritické končetinové ischemie s nutností/neumožností dalších revaskularizací.^{16,17}

Systémy používané pro LA mohou být v principu rozděleny na dva druhy. První, jenž odstraňuje pouze Lp(a), a druhý, který představují nespecifické systémy eliminující všechny lipoproteiny obsahující molekulu apoB-100 (LDL, lipoproteiny o velmi nízké hustotě [VLDL], lipoproteiny o střední hustotě [IDL], Lp(a)). Existují různé možnosti způsobu odstranění lipoproteinů, všechny jsou pacienty dobře tolerovány, nežádoucí reakce bývají řídké. Dextran sulfát-celulózy adsorpce je založena na schopnosti dextran sulfátu, který je kovalentně navázán na kuličky celulózy, selektivně vázat LDL, VLDL a Lp(a). Metoda nevyžaduje separaci plazmy, zpracovávána je plná krev. Používají se vždy současně dvě kolony, které jsou v pravidelných intervalech regenerovány, prakticky tak neexistuje limit pro množství vyvázaného LDL. Hodnota LDL cholesterolu klesá o 75–80 %, hodnota Lp(a) o 65–70 %. Pokud jsou procedury prováděny dvakrát týdně, průměrná redukce hodnoty LDL cholesterolu se pohybuje okolo 40–50 % oproti původní. Při dvojité filtrační plazmaferéze (double filtration plasmapheresis, rheoferéza, DFPP) jsou komponenty odstraňovány na základě fyzikálních vlastností, velikosti a molekulové hmotnosti.¹⁸ Plazma je separována od buněčných elementů filtrem z dutých vláken, poté prochází přes druhý filtr, který selektivně zachytává menší molekuly (lipoproteiny o vysoké hustotě [HDL], albumin) a propouští molekuly o velké hmotnosti. Nejen lipoproteiny (LDL, Lp(a)), ale i fibrinogen a imunoglobuliny. Další možností je heparinem indukovaná extrakorporální LDL precipitace (HELP). Po přidání heparinu do separované plazmy za dostatečně nízkého pH dochází k precipitaci LDL. Precipitáty jsou následně odstraněny filtrací, heparin je z plazmy odstraněn další adsorpční kolonou a po průchodu dialyzačním filtrem k obnově pH je plazma navracena spolu s krevními elementy zpět do pacienta. Kromě redukce hodnoty LDL cholesterolu a Lp(a) dochází ke snížení hodnot fibrinogenu přibližně o 50 %. Hodnota

LDL cholesterolu klesá dlouhodobě o 30 %, procedura není spojena s krváčovými komplikacemi. Přímá adsorpce lipoproteinů metodou hemoperfuze (DALI) nevyžaduje separaci plazmy. LDL cholesterol a Lp(a) jsou adsorbovány na polyakrylamidové kuličky potažené polyakrylátem. Hodnoty LDL a Lp(a) klesají o 60–70 % bez současného poklesu hodnoty HDL cholesterolu a fibrinogenu. Jako cévní přístup jsou většinou používány vlastní žíly, anti-koagulace je nejčastěji prováděna citrátem a heparinem. Incidence klinicky zřejmých nežádoucích reakcí je kolem 4 %, většina je méně závažných. Mezi závažné komplikace (incidence nižší než 1 %) patří alergické reakce, horečka, hemolýza, dyspnoe, šokový stav, arytmie. K těžké anafylaxi může dojít během digitální subtrakční angiografie (DSA) nebo DALI, pokud pacient užívá inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Iontově nabitý dextran sulfát a polyakrylový gel způsobují konverzi kininogenu na bradykinin, jehož nadbytek může u pacientů užívajících ACEI vést k těžké hypotenzi a anafylaxi. ACEI by měly být vysazeny nejméně den před procedurou, je možno je nahradit blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB). Někdy dlouhodobou léčbu provází anémie s nutností substituce železa a folátu. Těhotenství není kontraindikací k provedení procedur.^{15,19}

Extrakorporální fototerapie (ECP) byla v roce 1988 uznána americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako součást paliativní léčby kožních T lymfomů. V současnosti je její imunomodulační účinek využíván v léčbě onemocnění mediových T buňkami. Při léčbě choroby štěpu proti hostiteli (GVHD) jako komplikace alogenních transplantací kostní dřeně nebo kmenových buněk, v léčbě sklerodermie, systémové sklerózy, některých kožních onemocnění, zánětlivých onemocnění střeva (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) nebo u orgánových transplantací. Je etablovanou terapií v léčbě rejekcí po transplantaci srdce a plic.²⁰ Základním principem je sběr periferních mononukleárních obsahujících patogenní nebo autoreaktivní T lymfocyty z pacientovy krve, jejich *ex vivo* expozice fotoreaktivnímu činidlu (8-methoxypsoralen, 8-MOP) a následně ultrafialovému záření UVA s následnou reinfuzí ozářených buněk do oběhu pacienta. Zjednodušeně, na neaktivované T lymfocyty nemá 8-MOP vliv, působí na aktivované T lymfocyty, na jejichž

strukturu DNA se naváže. Při následném ozáření UVA dochází k poškození DNA tvorbou zkřížených vazeb mezi oběma řetězci a k následné apoptóze aktivovaných T lymfocytů. Účinek vydrží 24 hodin po expozici UVA záření. K apoptóze dochází nejdříve po čtyřech hodinách po reinfuzi do pacientova krevního oběhu. Přímý toxický efekt má ECP pouze na 5–10 % cirkulujících leukocytů, mnohem důležitější, širší a kaskádovitě se zvyšující je její imunomodulační vliv vyvolaný buňkami ošetřenými ECP na efektorové mechanismy imunity, které zajišťují její terapeutický účinek.²¹ Za normálních okolností cizorodý antigen (transplantovaný štěp, virus, bakterie) je pohlčen antigen prezentující buňkou, čímž dojde k její aktivaci, produkci prozánětlivých cytokinů a následně ke klonální expanzi specifických cytotoxických T lymfocytů s cílem vystupňování buněčné imunitní reakce proti cizorodému antigenu. Jestliže jsou aktivované cytotoxické T lymfocyty ošetřeny ECP, dojde k jejich apoptóze. Specifické proteiny související s apoptózou na povrchu T lymfocytů jsou rozpoznány receptory antigen prezentujících buněk s inhibiční signální kapacitou.²² Tento signál spustí kaskádu dějů vedoucí k produkci protizánětlivých cytokinů a T regulačních lymfocytů, k posunu Th1 k Th2 buněčné odpovědi a navození imunotolerance.²³ Terapeutický režim se liší v závislosti na indikaci, nejčastěji jsou prováděny dvě procedury dva dny po sobě následující každé 2–4 týdny. Procedury jsou většinou dobře tolerovány. Vlivem uvolnění cytokinů mohou pacienti za 2–12 hodin po reinfuzi vyvinout subfebrilie. Kontraindikováni k ECP jsou pacienti s afakií nebo fotosenzitivitou. Dvacet čtyři hodin po proceduře by se pacienti neměli vystavovat slunečnímu záření.²²

Aferézy jsou v současnosti již dobře zavedenými metodami. Představují důležitou součást léčebných protokolů, při správné indikaci s excelentní terapeutickou účinností a současně nízkým množstvím nežádoucích reakcí. Mají významnou roli v desenzitizačních protokolech v transplantační medicíně, při léčbě některých hematologických, neurologických a kožních onemocnění. Silná evidence a kvalitní randomizované kontrolované studie však chybí. Optimální načasování, dávka a interval procedur jako adjuktivní terapie k imunosupresivní léčbě stále zůstávají výzkumnou výzvou.

LITERATURA

1. Chegini A, Ahmadi Karvigh S, Rahbar M, Sharifi Rayeni A. Therapeutic apheresis in neurological, nephrological and gastrointestinal diseases. *Transfus Apher Sci* 2019;58:266–272.
2. Khalife N. Advances in Therapeutic Plasma Exchange Technology and its Immunomodulatory effect in neuromuscular diseases. *Eur Neurol Rev* 2019;14:61–63.
3. Szczepiorkowski ZM. Indications for therapeutic apheresis in hematological disorders. *Semin Hematol* 2020;57:57–64.
4. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34:171–354.
5. Roman PE, DeVore AD, Welsby IJ. Techniques and applications of perioperative therapeutic plasma exchange. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:57–64.
6. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: indications and therapeutic targets for plasma exchange. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:181–190.
7. Samtleben W, Randerson DH, Blumenstein M, et al. Membrane plasma exchange: principles and application techniques. *J Clin Apher* 1984;2:163–169.
8. Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apher* 2011;26:230–238.

9. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1180–1196.
10. Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Clinical features and outcomes of anti-glomerular basement membrane disease in older patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:575–582.
11. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:219–227.
12. Braun N, Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999;3:240–245.
13. Braun N. Fundamentals and applications of immunoabsorption. 1st edition. Bremen: UNI-MED, 2009, p. 14–16.
14. Braun N, Gutenberger S, Erley CM, Risler T. Immunoglobulin and circulating immune complex kinetics during immunoabsorption onto protein A sepharose. *Transfus Sci* 1998;19(Suppl):25–31.
15. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Therapeutic Apheresis for Management of Lp(a) Hyperlipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:68.
16. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:465.
17. Weiss N, Julius U. Lipoprotein(a) apheresis in patients with peripheral arterial disease: rationale and clinical results. *Clin Res Cardiol Suppl* 2019;14(Suppl 1):39–44.
18. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:26.
19. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:351–358.
20. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis – An Overview. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:236.
21. Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA, Alfred A. Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). *Front Immunol* 2020;11:81.
22. Simmons SC, Schwartz J, Pham HP. Extracorporeal photopheresis. *Transfusion Medicine and Hemostasis*, third edition, 2018, p. 487–491.
23. Xipell M, Molina-Andújar A, Cid J, et al. Immunogenic and immunotolerogenic effects of extracorporeal photopheresis in high immunological risk kidney recipients. A single center case series. *J Clin Apher* 2021 Dec 22. doi: 10.1002/jca.21958. Epub ahead of print.

Covid-19 po transplantaci ledviny: co je nového?

MUDr. Mária Magicová; MUDr. Ivan Zahrádka; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Pacienti po transplantaci ledviny představují vysoce rizikovou skupinu ohroženou závažným průběhem onemocnění covid-19. Od počátku pandemie covidu-19 došlo k významnému rozšíření možností farmakoterapie tohoto onemocnění. V současnosti existuje již několik různých efektivních antivirotik, která lze v léčbě covidu-19 použít. V minulosti hojně používané monoklonální protilátky narážejí na omezenou efektivitu proti současným virovým variantám, a stávající přípravky tedy nejsou používány. Nově však existují přípravky monoklonálních protilátek, které lze využívat k pasivní imunizaci nejrizikovějších pacientů. Ačkoliv je efektivita vakcín v transplantované populaci snížena, očkování zůstává nejdůležitějším nástrojem prevence onemocnění covid-19. Vzhledem k jeho snížené účinnosti je ale třeba nadále využívat celou škálu farmakologických a nefarmakologických postupů v ochraně této zranitelné populace.

KLÍČOVÁ SLOVA: antivirotika – covid-19 – očkování – SARS-CoV-2 – transplantace ledviny

Úvod

Pandemie covidu-19 způsobená novým koronavirem SARS-CoV-2 dosud celosvětově vedla k více než šesti milionům úmrtí.¹ Těžkým průběhem a smrtí jsou ohroženy zejména rizikové skupiny pacientů, kam patří také pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a pacienti po transplantaci ledviny.^{2,3} Přestože na počátku byly k dispozici převážně nefarmakologické nástroje boje s pandemií, s postupujícím časem se také výrazně rozšířily farmakologické možnosti prevence a cílené terapie. Bohužel většina důkazů o efektivitě farmakologických intervencí pochází ze studií prováděných u obecné populace. Následující text stručně shrnuje současné možnosti specifické prevence a terapie covidu-19 a jejich limitace u pacientů po transplantaci ledviny a navazuje tak na doporučení publikovaná v minulém roce.⁴

Terapie covidu-19

Přímá antivirotika

Onemocnění covid-19 má velmi variabilní průběh od asymptomatické infekce až po kritické onemocnění s respiračním či multiorgánovým selháním.⁵ Více než u obecné populace zde platí, že i u pacientů, kteří se zprvu manifestují asymptomatickým nebo mírným průbě-

hem, může dojít k progresi do závažného stavu, a proto je u těchto nemocných indikováno podání antivirotik, která jsou efektivní právě v časně fázi onemocnění (3–7 dnů od nástupu symptomů v závislosti na přípravku).⁶ U ambulantně léčených pacientů ve vysokém riziku progresu onemocnění lze recentně použít tři přípravky: Paxlovid™ (nirmatrelvir/ritonavir), Veklury® (remdesivir) a Lagevrio® (molnupiravir).

Podle aktuálních doporučení je první volbou kombinace antivirotik nirmatrelviru a ritonaviru (pod obchodním názvem Paxlovid™).⁶ Ve studii EPIC-HR snížil Paxlovid™ riziko hospitalizace nebo úmrtí neočkovaných nemocných o 88 % ve srovnání s placebem.⁷ Jeho použití v populaci transplantovaných pacientů má zjevné limitace. Prvním problémem jsou četné lékové interakce⁸ – ritonavir je silným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, který vede ke zvýšení koncentrací imunosupresiv, především kalcineurinových inhibitorů a mTOR inhibitorů. Dále je použití přípravku Paxlovid™ možné jen u pacientů s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m².⁶ Paxlovid™ ale není v tuto chvíli (květen 2022) v České republice dostupný.

Srovnatelně účinný je remdesivir. Jak ukázala studie PINETREE, třídní aplikace remdesiviru snížila riziko hospitalizace či úmrtí o 87 %.⁹ Z celé studijní kohorty mělo jenom 3,2 % pacientů chronické onemocnění ledvin

a 4,1 % imunodeficit. Podobně jako u přípravku Paxlovid[™] i u remdesiviru platí omezení jeho použití glomerulární filtrací (GFR) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 a 5.⁶ Protože existovaly obavy z akumulace pomocné látky (sulfobutylether-beta-cyklohexaninu sodného) v remdesiviru u pacientů s GFR < 30 ml/min/1,73 m², nebyli tito pacienti do intervenčních studií zařazeni. Dvě observační studie však vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů s nižší GFR nezaznamenaly.^{10,11}

Třetí možností léčby je molnupiravir (pod obchodním názvem Lagevrio[®]). Studie MOVE-OUT prokázala 31% snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí v porovnání s placebem.¹² Molnupiravir je možno podávat jednak perorálně (což neplatí pro remdesivir), jednak zde není omezení renální funkcí. Bohužel je míra redukce rizika závažného průběhu při léčbě tímto přípravkem jen mírná. Zatím neexistují studie, které by tyto tři léky srovnávaly mezi sebou.

V léčbě středně závažných a těžkých forem onemocnění s nutností hospitalizace a oxygenoterapie je doporučován pouze remdesivir.⁶ Remdesivir ve studii ACTT-1 zkrátil u nemocných s nutností kyslíkové podpory (bez potřeby high-flow oxygenoterapie či ventilace) dobu do zotavení a v *post hoc* analýze snížil riziko úmrtí v prvních 28 dnech o 70 % v porovnání s placebem. Méně pacientů dospělo k high-flow oxygenoterapii, mechanické ventilaci či nutnosti zahájení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).¹³ Pro rutinní použití remdesiviru u hospitalizovaných pacientů bez kyslíkové podpory není dostatek jednoznačných důkazů, ale u pacientů s vysokým rizikem progresu, jako jsou pacienti po transplantaci ledviny, by mohlo být jeho podání vhodné. Specifické informace o antivirotické terapii u nemocných po transplantacích orgánů ale nejsou k dispozici.

Monoklonální protilátky

Existují dvě indikace k podání monoklonálních protilátek: (1) postexpoziční profylaxe/terapie a (2) preexpoziční profylaxe neboli pasivní imunizace. V České republice byly v předešlých vlnách pandemie v rámci postexpoziční profylaxe a terapie hojně používány monoklonální protilátky bamlanivimab, bamlanivimab + etesivimab a casirivimab + imdevimab. V současnosti již nejsou tato léčiva doporučována,⁶ protože nejsou účinná proti aktuálně dominující variantě omikron.¹⁴ Situace se stále vyvíjí, a tak není vyloučeno, že se objeví nové přípravky účinné proti aktuální variantě, případně může dojít k převaze virové varianty, která bude opět vůči těmto protilátkám citlivá.

Ačkoliv nejlepší prevenci v obecné populaci představuje očkování (viz níže), imunitní odpověď na vakcinaci u pacientů po transplantaci ledviny bývá často nedostatečná. Pro nejrizikovější pacienty je nyní nově k pasivní imunizaci k dispozici přípravek dlouhodobě působících monoklonálních protilátek tixagevimab + cilgavimab (pod obchodním názvem Evusheld[™]). Evusheld[™] poskytuje efektivní dlouhodobou prevenci infekce SARS-CoV-2, a to včetně varianty

omikron.¹⁵ Je doporučován imunosuprimovaným pacientům, kteří navzdory očkování nevyvinuli dostatečnou protilátkovou odpověď.⁶ Vzhledem k vysoké ceně přípravku je však současně nutná selekce pacientů, kteří jsou ohroženi nejvyšším rizikem závažného průběhu onemocnění. Dále je potřeba zdůraznit, že Evusheld[™] není v žádném případě náhradou očkování, a neměl by být používán v případech, kde je očkování proti SARS-CoV-2 možné.

Očkování proti covidu-19

Očkování je jedním ze základních prostředků v boji proti celé řadě infekčních onemocnění a zásadní roli hraje taktéž během pandemie covidu-19. I přestože byla prokázána vysoká efektivita očkování v obecné populaci, pacienti po transplantaci ledviny nebyli do registračních randomizovaných kontrolovaných studií nových vakcín proti covidu-19 zařazováni, a tak stále není jasné, jakou míru ochrany vakcíny této populaci poskytují. Situaci dále komplikuje schopnost viru rychle generovat nové varianty. Mutace spike proteinu mají za následek zvýšenou schopnost viru unikát imunitě, což se projevuje sníženou neutralizační schopností protilátek, které se vytvořily po vakcinaci proti původní variantě.¹⁶

Imunitní odpověď

Vzhledem k nedostatečné odpovědi na chřipkové¹⁷ nebo pneumokokové¹⁸ vakcíny u transplantované populace byly od počátku přítomny také obavy ze snížené odpovědi na vakcíny proti covidu-19 u pacientů po transplantaci ledviny. Tento předpoklad začaly rychle potvrzovat sérologické studie, které prokázaly výrazně sníženou protilátkovou odpověď u transplantovaných pacientů po plném očkování (tj. dvěma dávkami) mRNA vakcínami.^{19–24}

Pozorovaná míra sérokonverze po dvou dávkách mRNA vakcín se pohybovala v širokém rozmezí 16–64,4 % a výrazně se lišila mezi jednotlivými studiemi. V naší studii zahrnující 736 pacientů po transplantaci ledviny byla pozorovaná míra sérokonverze u SARS-CoV-2 naivních pacientů 40,1 %, zatímco u pacientů, kteří covid-19 prodělali, činila 97,1 %.¹⁹ Vakcinace pacientů po prodělání covidu-19 navíc indukovala titry protilátek řádově vyšší než samotné prodělání infekce²⁵ nebo samotné očkování u SARS-CoV-2 naivních pacientů.¹⁹ Tento jev se označuje jako hybridní imunita a je pravděpodobně důležitým nástrojem v prevenci reinfekcí.

Dalším důkazem negativního vlivu imunosuprese jsou data ukazující relativně zachovanou humorální odpověď u pacientů, kteří jsou chronicky dialyzováni a zatím nejsou zatíženi imunosupresí.^{19,26} Podobně jako u chřipkových vakcín^{27,28} i u covidových vakcín hraje pravděpodobně největší roli užívání mykofenolové kyseliny.^{19,20,24} Dalšími negativními lékovými vlivy jsou depleční indukční terapie podaná v posledním roce před očkováním^{19,29} a léčba pomocí blokátorů kostimulačního signálu, mezi něž patří belatacept.^{19,26} Blokátory kostimulace zasahující do aktivace adaptivní imunity se jeví obzvláště potentní v blokování

humorální odpovědi po očkování. V některých kohortách nedosáhl sérokonverze žádný pacient s touto terapií, a to včetně nemocných, kteří v minulosti prodělali covid-19 a kteří představují kohortu, kde normálně vzniká velmi robustní humorální odpověď.¹⁹

Přestože je buněčná imunita v souvislosti s imunitou vůči covidu-19 zmiňována, význam jejího testování není jasný a výsledky jsou rozporuplné. Zatímco některé studie popisují zachovanou buněčnou odpověď na mRNA vakcinaci u většiny pacientů,^{23,30} v jiných studiích byla pozorována buněčná odpověď pouze u 10–30 % pacientů.^{19,22} Testování buněčné imunity je dále problematické tím, že v některých studiích byl malý překryv pacientů, kteří vytvořili protilátky i buněčnou odpověď současně. Například v belgické kohortě byla buněčná odpověď pozorovatelná pouze u 37,9 % všech pacientů s přítomnými protilátkami,²² v naší studii bylo těchto pacientů 39,3 %,¹⁹ oproti tomu v jiné české studii vykazovali buněčnou odpověď všichni pacienti, kteří současně vyvinuli protilátky.²³ Minimálně částečně lze tuto diskrepanci vysvětlit použitím různých laboratorních metod s různou citlivostí a definicí hranice, kdy už je celulární odpověď přítomna. Překvapivě je zmiňováno, že vektorové vakcíny mají lepší schopnost indukovat buněčnou odpověď než mRNA vakcíny, a to jak v transplantované,³¹ tak v obecné populaci.³² Předpokládalo se tedy, že by pro pacienty po orgánových transplantacích mohlo být efektivnější tzv. heterologní očkování, při kterém se kombinuje použití mRNA a vektorové vakcíny. Nedávná intervenční studie porovnávající efektivitu homologního a heterologního očkování třetí dávkou u pacientů po transplantaci ledviny však lepší účinnost heterologního schématu očkování neprokázala.³³

Klinický efekt vakcín

Pro reálný život nejsou důležité výsledky laboratorních testů, ale to, zda je pacient chráněn proti onemocnění, jeho závažnému průběhu a úmrtí. Zatím nebyla publikována žádná intervenční randomizovaná studie, a tak máme k dispozici pouze několik observačních studií hodnotících reálnou efektivitu vakcín. Vzhledem k tomu, že se pandemie covidu-19 rychle mění, zásadním předpokladem korektní a věrohodné analýzy účinnosti je srovnávat očkované a neočkované jedince během jedné časové periody tak, aby byli, pokud možno, vystaveni stejné virové variantě a stejnému riziku infekce.³⁴ Pro úspěch vakcinace v časném pooperačním období je zásadní, aby byli nemocní očkovaní ještě před samotnou transplantací, tedy na čekací listině.^{19,35,36}

V práci amerických autorů vykazovala vakcinace 81% klinickou efektivitu proti symptomatickému covidu-19 u pacientů po transplantaci solidních orgánů.³⁷ Vzhledem k metodologii sběru dat však mohly být výsledky této práce ovlivněny nedostatečnou zachytností provedené vakcinace i případů covidu-19.

Podobné výsledky přináší naše nedávná studie, která zjistila snížení rizika verifikované nákazy covidem-19

o 46 % u očkovaných pacientů po transplantaci ledviny.³⁸ Velkou výhodou je spolehlivost dat, protože byl použit národní registr ISIN (Informační systém infekčních nemocí zřizovaný Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR³⁹). Je ale nutné také dodat, že pozorovaná efektivita u pacientů po transplantaci ledviny byla o řád nižší než ta, jež byla pozorována v obecné populaci ve stejném časovém období. Obě práce zachycují období, kdy dominovala varianta alfa (B.1.1.7).

Oproti tomu britská studie využívající britská registrová data zachycuje období, kdy dominantní byla již varianta delta (B.1.617). Tato studie neprokázala efekt očkování dvěma dávkami BNT162b2 mRNA nebo ChAdOx-1-S vektorové vakcíny na snížení rizika nákazy.⁴⁰ Podstatným rozdílem mezi těmito dvěma pozitivními a jednou negativní studií je právě dominující varianta viru. Vzhledem k tomu, že i u obecné populace je pozorováno citelné snížení efektivity vakcín proti variantě delta,⁴¹ je otázkou, zda absence efektivity v britské práci není projevem stropu možností dvoudávkového očkovacího schématu proti variantě delta u pacientů po transplantaci ledviny. V tomto ohledu lze předpokládat další zhoršení ochrany proti variantě omikron (B.1.1.529).⁴² Britská studie zároveň zařadila dostatečný počet pacientů, který umožnil analýzu rizika úmrtí.⁴⁰ Plné očkování bylo asociováno s 20% redukcí rizika úmrtí.

Posilující dávky vakcín (booster)

Současné vakcíny nefungují u nemocných po transplantaci orgánů zdaleka optimálně a tato ochrana se vznikem nových virových variant dále klesá. Jednou z možností, jak zvýšit ochranu nemocných, jsou posilující dávky vakcín. Je známo, že dodatečné posilující dávky dokážou indukovat sérokonverzi u části předchozích non-respondérů,^{43–45} a na základě i těchto pozorování jsou nyní třetí dávky pacientům po orgánových transplantacích doporučovány.^{35,36} Je však nutno upozornit, že i když u části non-respondérů bylo dokonce po čtvrté dávce dosaženo sérokonverze, nevytvořili tyto pacienti neutralizační protilátky proti variantě omikron.⁴³ Non-respondéři bývají častěji starší a polymorbidnější, a tudíž více ohroženi těžkým průběhem covidu-19. Právě u těchto pacientů se nabízí další možnost ochrany, a to již zmiňovaná pasivní imunizace pomocí nové kombinace dlouhodobých monoklonálních protilátek tixagevimab + cilgavimab.

Závěr

Ve světle omezené efektivity vakcín a protivirové léčby u nemocných s imunosupresí se objevují hlasy o vhodnosti „přirozené“ imunizace populace současnou „benignější“ variantou omikron. Je pravda, že hrubá míra smrtelnosti (anglicky case fatality rate) v současnosti výrazně klesla oproti předchozím vlnám. Například v kohortě pacientů po transplantaci ledviny v IKEM zemřelo 14,1 % diagnostikovaných nakažených během alfa vlny v první polovině roku 2021, zatímco během omikronové vlny v první po-

lovině roku 2022 to bylo „jen“ 2,4 % (zatím nepublikovaná data). Dvoup procentní mortalitu v souvislosti s nákazou variantou omikron v kohortě pacientů po orgánové transplantaci uvádějí i zahraniční centra.⁴⁶ Tato míra mortality je ale pro extrémně nakažlivé infekční onemocnění stále neakceptovatelně vysoká a v kombinaci s chronickými následky, které velká část pacientů po infekci pociťuje (tzv. long-covid), není tato „promořovací“ strategie jakkoliv obhajitelná. Proto i přes všechny farmakologické

pokroky, kterých bylo během pandemie covidu-19 dosaženo, je pacientům po transplantaci ledviny nutno i nadále připomínat zásadní význam nefarmakologických protiepidemických opatření (roušky-ruce-rozestupy) a dbát na vakcinaci nemocných na čekací listině a jejich blízkých kontaktů. Před očekávanou podzimní vlnou se zdá být nezbytné aplikovat preexpozici profylaxi (pasivní imunizaci) všem nemocným ve větším riziku a rovněž také zajistit dostupnost účinných virostatik na našem trhu.

LITERATURA

1. Johns Hopkins University. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Navštíveno: 22. 5. 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020;382:2475–2477.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
4. Doporučení České nefrologické společnosti a České transplantací společnosti pro léčbu COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny | Česká nefrologická společnost. Navštíveno: 25. 5. 2022. <https://www.nefrol.cz/odbornici/doporucene-postupy-cns/doporuzeni-ceske-nefrologicke-spolecnosti-a-ceske-transplantacni-spolecnosti-pro-lecibu-covid-19-u-pacientu-po-transplantaci-ledviny>
5. Clinical Spectrum. COVID-19 Treatment Guidelines. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
6. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. COVID-19 Treatment Guidelines. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–1408.
8. Liverpool COVID-19 Interactions. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305–315.
10. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir Use in the Setting of Severe Renal Impairment: A Theoretical Concern or Real Risk? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021;73:e3990–e3995.
11. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290–20.
12. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509–520.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–1826.
14. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 2022;602:671–675.
15. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022 Apr 20;NEJMoa2116620. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub ahead of print.
16. Hu J, Peng P, Cao X, et al. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cell Mol Immunol* 2022;19:293–295.
17. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, et al. Influenza virus immunization effectiveness in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000;69:436–439.
18. Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, et al. Seroreponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2018;20:e12866.
19. Magicova M, Zahradka I, Fialova M, et al. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:842–852.
20. 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.
21. Georgery H, Devresse A, Yombi JC, et al. Disappointing Immunization Rate After 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine in a Belgian Cohort of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;105:e283–e284.
22. Devresse A, Saad Albichr I, Georgery H, et al. T-cell and Antibody Response After 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine in a Belgian Cohort of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;105(10):e142.
23. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2022;22:801–812.
24. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325:2204–2206.
25. Magicova M, Fialova M, Zahradka I, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2021;21:3926–3935.
26. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2147–2152.
27. Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized Controlled Trial of High-Dose Intradermal Versus Standard-Dose Intramuscular Influenza Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2013;13:1026–1033.
28. Egli A, Humar A, Widmer LA, et al. Effect of Immunosuppression on T-Helper 2 and B-Cell Responses to Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 2015;212:137–146.
29. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21:2727–2739.
30. 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.
31. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2021;21:3990–4002.
32. Parry H, Bruton R, Stephens C, et al. Differential immunogenicity of BNT162b2 or ChAdOx1 vaccines after extended-interval homologous dual vaccination in older people. *Immun Ageing* 2021;18:34.
33. 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.
34. Zahradka I, Petr V, Magicova M, Viklicky O. Background risk should be taken into account when reporting vaccine effectiveness. *Am J Transplant* 2022 Jan 18. doi: 10.1111/ajt.16961. Epub ahead of print.
35. Joint Statement about COVID-19 Vaccination in Organ Transplant Candidates and Recipients. American Society of Transplantation. Published March 13, 2022. Navštíveno: 9. 5. 2022. <https://www.mystat.org/>

- org/sites/default/files/03-13-22%20ISHLT-AST-ASTS%20joint%20society%20guidance%20vaccine_v9.pdf
36. Společné stanovisko k třetí dávce mRNA vakcín očkování proti nemoci covid-19. Společnost pro orgánové transplantace České lékařské společnosti JEP. Publikováno: 19. 8. 2021. Navštíveno: 9. 5. 2022. <http://sotcls.cz/wp-content/uploads/2014/10/Spolec%CC%8C-ne%CC%81-stanovisko-k-tr%CC%8Ceti%CC%81-da%CC%81vce-mRNA-vakci%CC%81n-oc%CC%8Ckova%CC%81ni%CC%81-proti-nemoci-covid-19.pdf>
 37. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2021;23:e13705.
 38. Zahradka I, Petr V, Modos I, et al. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients : A Registry-Based Report. *Ann Intern Med* 2022 May 3;M21-2973. doi: 10.7326/M21-2973. Epub ahead of print.
 39. Informační systém infekční nemoci – ÚZIS ČR. Navštíveno: 12. 5. 2022. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--ochrana-verejneho-zdravi--informacni-system-infekcni-nemoci#o-registru>
 40. 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;106:436–446.
 41. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ* 2021;375:e068848.
 42. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532–1546.
 43. Karaba AH, Johnston TS, Aytenfisu TY, et al. A Fourth Dose of COVID-19 Vaccine Does Not Induce Neutralization of the Omicron Variant Among Solid Organ Transplant Recipients With Suboptimal Vaccine Response. *Transplantation* 2022 Apr 4. doi: 10.1097/TP.0000000000004140. Epub ahead of print.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Cochran W, Shah P, Barker L, et al. COVID-19 Clinical Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients During the Omicron Surge. *Transplantation* 2022 Apr 11. doi: 10.1097/TP.0000000000004162. Epub ahead of print.

Je třeba u pacientů s infekcí covid-19 vysadit inhibitory systému renin-angiotenzin?

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

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) je buněčným receptorem pro virus SARS-CoV-2. Zvýšená exprese ACE2 může usnadnit vstup viru SARS-CoV-2 do buňky. Následný pokles membránové exprese ACE2 může přispět k orgánovému poškození v důsledku zvýšeného poměru angiotenzinu II/angiotenzinu 1-7. Randomizované kontrolované studie ukázaly, že by se pacientům s infekcí covid-19 léčeným inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) neměla tato léčba vysazovat. Rekombinovaný solubilní ACE2 nebo angiotenzin 1-7 by mohly průběh infekce covid-19 příznivě ovlivnit.

KLÍČOVÁ SLOVA: blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II - covid-19 - inhibitory ACE - systém renin-angiotenzin

Aktivita systému renin-angiotenzin u pacientů s infekcí covid-19

Angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE2) degraduje angiotenzin II na angiotenzin 1-7, který má prostřednictvím receptoru Mas vazodilatační a protizánětlivé účinky částečně antagonistické účinky angiotenzinu II. U pacientů s diabetem a hypertenzí mohou být exprese a aktivita ACE2 sníženy.^{1,2}

Již na začátku roku 2020 bylo ukázáno, že ACE2 exprimovaný epitelovými buňkami dýchacích cest slouží jako receptor pro virus SARS-CoV-2. Komplex vzniklý interakcí povrchového hrotového proteinu viru SARS-CoV-2 (spike protein, S-protein), konkrétně jeho podjednotky S1 s ACE2, je proteolyticky degradován transmembránovou serinovou proteázou typu 2 (TMPRSS2) s následným vstupem viru SARS-CoV-2 do cílových buněk, např. do buněk jazyka, orofaryngu nebo i alveolárního epitelu.³

Po vazbě viru SARS-CoV-2 na ACE2 dochází k internalizaci komplexu viru s receptorem cestou endocytózy zprostředkované klatrinem a k proteolytické degradaci ACE2. Infekce virem SARS-CoV-2 tak (stejně jako infekce jinými koronaroviry)⁴ snižuje expresi ACE2. Toto snížení nemá ale vzhledem k vysoké afinitě viru SARS-CoV-2 k ACE2 (až 20krát vyšší než u viru SARS-CoV-1) negativní vliv na šíření viru. Naopak snížená exprese ACE2 u pacientů s probíhající infekcí virem SARS-CoV-2 zhoršuje

degradaci angiotenzinu II a přispívá tak k poškození infikované tkáně.⁵

ACE2 se normálně exprimuje v mnoha tkáních, zejména v respiračním traktu, srdci, střevě, ledvinách a pankreatu.

Orgány s expresí ACE2 a TMPRSS2, zejména plíce, srdce, játra, střevo a ledviny (téměř výhradně buňky proximálního tubulu), jsou ohroženy zvýšeným rizikem poškození virem SARS-CoV-2. Jedním z nejzávažnějších projevů infekce covid-19 je covidová pneumonie s vysokou mortalitou v důsledku vývoje syndromu dechové tísně dospělých (ARDS). Častým projevem infekce covid-19 jsou i zažívací potíže, které zřejmě souvisejí s vysokou expresí ACE2 v epitelových buňkách jícnu.⁶

Následkem infekce covid-19 je snížená exprese ACE2, a infikované orgány tak mohou být poškozeny také zvýšenou koncentrací angiotenzinu II se stimulací oxidačního stresu a zánětu, např. myokardu.⁷ Hyperkoagulační stav také zřejmě souvisí se sníženou expresí ACE2 v krevních destičkách.

Infekce virem SARS-CoV-2 tedy nejdříve stimuluje expresi ACE2 a jeho systémovou aktivitu, v pozdější fázi dochází ke zvýšené aktivitě obou větví systému renin-angiotenzin (RAS) (tedy ACE i ACE2) s následným rozvojem závažných, život ohrožujících a v některých případech léčebně neovlivnitelných komplikací.⁸

Zpočátku dochází působením viru SARS-CoV-2 k aktivaci ACE2 a zinkové metaloproteinázy ADAM17, které společně

zvyšují cirkulující koncentrace angiotenzinu 1–7 a angiotenzinu 1–9 a receptorů (Mas a AT₂), které mediuji jejich protizánětlivé, hypotenzivní a antitrombotické aktivity.

V průběhu pozdní fáze těžké infekce covid-19 dochází ke kompenzatornímu zvýšení sekrece reninu a ACE s produkcí angiotenzinu II s následnou stimulací zánětu, hypertenze a trombózy, které i nadále udržují zvýšenou expresi ACE2 a ADAM17. Potenciální inhibice jednotlivých enzymů systému RAS by tedy měla být fázově specifická a mohla by potenciálně zmírnit i některé (např. protrombotické) nežádoucí účinky vakcíny proti covidu-19. Dlouhodobě přetrvávající aktivita systému RAS může přispívat k rozvoji dlouhého covidu.

Expres ACE2 a riziko těžkého průběhu infekce covid-19

Hlavními **rizikovými faktory těžkého průběhu infekce covid-19** jsou vyšší věk, mužské pohlaví a komorbidity, zejména **chronické plicní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, obezita a diabetes**. Zvýšená exprese ACE2 může být také asociována s těžkým průběhem infekce covid-19.⁹

S **věkem** se zvyšující exprese ACE2 na epitelu dýchacích cest může přispívat k těžšímu průběhu infekce covid-19 u starších lidí.¹⁰

Těžší průběh covidu-19 u mužů může souviset s tím, že androgeny zvyšují expresi ACE2 na buněčných membránách.¹¹ Vyšší exprese ACE2 a TMPRSS2 může být jednou z příčin vyšší závažnosti, častější hospitalizace a vyšší mortality infekce covid-19 u **mužů**.¹² Androgeny mohou také predisponovat pacienty s infekcí covid-19 k akutnímu poškození ledvin.¹³

Obezita je u infekce covid-19 nezávislým rizikovým faktorem zvýšené morbidity i mortality, jenž významně přispívá k špatné prognóze pacientů mladších 60 let, kteří jsou jinak považováni za nízkorizikové.¹⁴ Riziko závažného průběhu je přímo úměrné indexu tělesné hmotnosti (BMI). Viscerální obezita také přispívá k hypertenzi, zánětu i trombóze a potencuje tak nežádoucí účinky samotného covidu-19. Obézní pacienti mají expresi ACE2 vyšší v tukové tkáni než v plicích.¹⁵ Horší prognózu mají ale i pacienti s malnutricí a vztah mezi BMI a rizikem těžkého průběhu infekce covid-19 má tvar písmene U nebo J. Pacienti s obezitou mají horší imunitní odpověď na infekce. V tukové tkáni byla také popsána zvýšená exprese ACE2.

Vyšší riziko těžkého průběhu infekce covid-19 u pacientů s **kardiovaskulárním onemocněním** pravděpodobně souvisí s již přítomnou dysregulací systému renin-angiotenzin.¹⁶ V rámci infekce covid-19 pak dochází v souvislosti s vazbou viru SARS-CoV-2 na ACE2 k dalšímu prohloubení dysfunkce ACE2 s akumulací angiotenzinu II, který není konvertován na angiotenzin (1–7) a přispívá k vazokonstrikci, zánětu, fibróze i trombóze.

Zvýšená exprese ACE2 byla také prokázána u pacientů se srdečním selháním.¹⁷ U pacientů, kteří podstoupili perkutánní intervenci pro akutní koronární syndrom,

bylo riziko hospitalizace pro covid-19 nebo riziko úmrtí významně vyšší u pacientů **se sníženou ejekční frakcí** (< 40 %) než u pacientů s mírně sníženou až zachovanou ejekční frakcí (9 % vs. 1 %, $p < 0,001$).¹⁸ Nízká ejekční frakce byla nezávislým rizikovým faktorem hospitalizace nebo úmrtí, ale neměla vliv na riziko infekce virem SARS-CoV-2.

Ve velké retrospektivní americké studii¹⁹ měli také pacienti s anamnézou **chronického srdečního selhání** ve srovnání s pacienty bez této anamnézy při infekci covid-19 významně vyšší 30denní mortalitu (5,4 % vs. 1,5 %) a počet hospitalizací (18,5 % vs. 8,4 %). I po korekci na věk a další komorbiditativy bylo riziko úmrtí (1,37krát) a hospitalizace (1,27krát) významně vyšší, podobně u pacientů se sníženou i zachovanou ejekční frakcí. Prognóza nebyla ovlivněna užíváním inhibitorů ACE, ARB, inhibitorů neprilysinu ani antikoagulační léčbou.

Významně vyšší exprese v plicní tkáni byla také popsána u pacientů s **chronickou obstrukční plicní nemocí**.²⁰

Velmi významným rizikovým faktorem těžkého průběhu infekce virem SARS-CoV-2 je **diabetes**. Diabetici mají zvýšenou expresi ACE2 v plicní tkáni.²¹ Ve velké retrospektivní americké studii (více než 35 tisíc pacientů, z toho více než 13 diabetiků)²² zvyšovala přítomnost diabetu riziko hospitalizace, přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP) a 30denní mortalitu u pacientů léčených inzulinem o 61–76 %, u pacientů s diabetem, kteří nebyli léčeni inzulinem, o 33–49 %. Pacienti, kteří užívali statiny, měli nižší mortalitu a pacienti, kteří užívali inhibitory ACE, měli nižší riziko hospitalizace.

Faktorem, který zvyšuje riziko těžkého průběhu infekce covid-19, je také **chronické onemocnění ledvin**. Srovnání 7 901 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s párově srovnatelnými pacienty bez onemocnění ledvin ukázala, že pacienti s CKD měli vyšší mortalitu (9,4 % vs. 5,8 %), počet hospitalizací (41,5 % vs. 28,5 %) a nutnost umělé plicní ventilace (9,8 % vs. 6 %, vše $p < 0,001$).²³ Riziko těžkého průběhu bylo srovnatelné u pacientů s pokročilou (stadium 5) a středně závažnou (stadium 3–4) chronickou renální insuficiencí, pacienti s těžkou renální insuficiencí měli pouze vyšší riziko náhrady funkce ledvin (2,7 % vs. 0,8 %, $p < 0,001$). Pacienti s CKD ve stadiu 2 (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] > 1,0 ml/min/1,73 m²) vyšší riziko těžkého průběhu infekce covid-19 neměli.

Velká část pacientů se závažnou infekcí covid-19 se léčí pro **hypertenzi**, hypertenze samotná ale zřejmě samostatným rizikovým faktorem pro infekci nebo pro její těžký průběh není. Dle starší metaanalýzy byla hypertenze asociována se zhruba 2,5krát vyšším rizikem těžké a fatální infekce covid-19.²⁴ V nedávné velké observační australské studii²⁵ byla u 546 pacientů průměrného věku 63 let hospitalizovaných pro infekci covid-19 hypertenze nejčastější komorbiditou (49,5 % pacientů), hypertenze ale nebyla na rozdíl od srdečního selhání, chronického onemocnění ledvin, chronické obstrukční plicní nemoci nezávislým prediktorem mortality.

Má být u pacientů s infekcí covid-19 přerušena léčba inhibitory ACE nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin?

Zjištění, že ACE2 je buněčným receptorem pro virus SARS-CoV-2, vedlo k obavám, že by inhibice systému renin-angiotenzin mohla zvyšovat riziko infekce nebo jejího těžkého průběhu.²⁶

Inhibitory ACE ani ARB neovlivnily u velké kohorty pacientů s infekcí covid-19 a kardiovaskulárním onemocněním (1 864 pacientů) nebo s kardiovaskulárními rizikovými faktory (2 144 pacientů) koncentrace solubilního ACE²⁷ a jediným faktorem, který pozitivně koreloval s plazmatickou koncentrací ACE2, byl BMI.

Léčba inhibitory RAS také neměla žádný vliv na renální expresi ACE2.²⁸

Od začátku pandemie covidu-19 byla publikována řada guidelines, které nedoporučovaly u pacientů ohrožených vysokým kardiovaskulárním či renálním rizikem přerušeni léčby inhibitory RAS z důvodu snížení rizika infekce nebo jejího těžkého průběhu.²⁹

Retrospektivní analýza 12 594 pacientů testovaných na covid-19 neprokázala nepříznivý vliv léčby inhibitory RAS (ani jinými antihypertenzivy) na riziko infekce covid-19 ani na těžký průběh onemocnění.³⁰ Ke stejnému závěru dospěla podobně rozsáhlá korejská studie.³¹ V menší čínské studii,³² která analyzovala prognózu 1 128 hypertenzních pacientů s infekcí covid-19, byla dokonce v analýze zahrnující párové kontroly celková mortalita u pacientů léčených ACEI/ARB o 63 % nižší ($p = 0,03$).

Velká španělsko-americká retrospektivní analýza, která zahrnula celkem 1 355 349 pacientů léčených pro hypertenzi, neprokázala u pacientů léčených inhibitory RAS ve srovnání s léčbou blokátory kalciových kanálů či thiazidovými diuretiky zvýšené riziko infekce covid-19, hospitalizace pro infekci covid-19 ani hospitalizace s pneumonií, či dokonce hospitalizace s ARDS, akutním poškozením ledvin či sepsí.³³

Metaanalýza sedmi studií s celkem 14 921 pacienty léčenými inhibitory ACE, 22 685 pacienty léčenými ARB a více než 140 000 kontrolami³⁴ sice neprokázala významný vliv léčby inhibitory ACE nebo ARB na riziko infekce virem SARS-CoV-2, po korekci na věk ale naznačila možné zvýšené riziko infekce covid-19 u pacientů mladších 60 let léčených ARB. Z tohoto pohledu by se léčba inhibitory ACE jevila zejména u mladších pacientů jako bezpečnější.

Užívání ACEI ani ARB nemělo vliv na mortalitu např. v již zmíněné australské observační studii.³⁵

Nedávno byly publikovány výsledky tří randomizovaných kontrolovaných studií.

Ve studii **BRACE CORONA** bylo 659 brazilských pacientů hospitalizovaných s mírným nebo středně těžkým průběhem infekce covid-19 průměrného věku 55 let, kteří před hospitalizací užívali ACEI nebo ARB, randomizováno k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory RAS.³⁵ Mezi oběma větvemi studie nebyly po 30 dnech rozdíly v mortalitě (2,8 % vs. 2,7 %) ani v závažnosti průběhu

infekce covid-19 (k progresi onemocnění došlo u 32 % vs. 38,3 % pacientů), mechanickou ventilaci potřebovalo 7,7 % vs. 9,6 % pacientů a nebyl doložen ani rozdíl ve výskytu akutního infarktu myokardu (4,6 % vs. 7,5 %), srdečního selhání (4,9 % vs. 4,2 %) nebo akutního poškození ledvin vyžadujícího dialýzu (2,8 % vs. 3,3 %).

V podobné studii **REPLACE COVID**³⁶ bylo 152 pacientů průměrného věku 62 let (52 % z nich s diabetem) přijatých do nemocnice pro infekci covid-19 a léčených inhibitory RAS randomizováno k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory RAS. Mezi oběma skupinami nebyly významné rozdíly v mortalitě (15 % vs. 13 %) ani v potřebě intenzivní péče nebo mechanické ventilace (14 % vs. 18 %). Obě tyto studie tedy vedly k jednoznačnému závěru, že při infekci covid-19 nemá být léčba inhibitory RAS přerušována.

Studie **ACEI-COVID**³⁷ randomizovala 204 starších dospělých pacientů (střední věk 75 let) s recentní symptomatickou infekcí covid-19 k pokračování nebo přerušeni léčby inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS). Po 30 dnech byla mortalita (12 % vs. 8 %) v obou větvích stejná, 23 % vs. 11 % pacientů zemřelo nebo mělo orgánovou dysfunkci (skóre SOFA ≥ 1 , $p = 0,017$), nebyly ale zaznamenány rozdíly v potřebě mechanické ventilace (10 % vs. 8 %) nebo v nutnosti hospitalizace na JIP (19 % vs. 18 %). Dle autorů nemělo přerušeni léčby inhibitory RAS významný vliv na závažnost průběhu infekce covid-19, ale mohlo přispět k rychlejší a časnější úzdavě. Rozhodnutí o pokračování, či přerušeni léčby by tedy mělo být činěno vždy individuálně.

Jaké jsou možné důvody pro rozdíly mezi poslední a předchozími dvěma studiemi? Pacienti ve studii ACEI-COVID byli ve srovnání s pacienty ve studiích BRACE CORONA a REPLACE-COVID významně starší a závažněji nemocní. Zatímco u mladších pacientů zjevně není důvod přerušovat při infekci covid-19 léčbu inhibitory RAS, u starších a polymorbidních pacientů by měly být přínos a riziko ev. přerušeni terapie posuzovány individuálně.

Inhibice inhibitory RAS, ACE nebo ARB by mohla potenciálně mít na průběh infekce covid-19 příznivý vliv. Metaanalýza 30 studií s 10 434 pacienty ukázala, že léčba inhibitory ACE nebo ARB snížila u pacientů s infekcí covid-19 riziko těžkého průběhu a smrti.³⁸ Zdá se, že tento efekt byl silnější u čínských pacientů a slabší u pacientů mimo Čínu. Závěry této studie tedy jednoznačně doporučují nepřerušovat u pacientů s infekcí covid-19 léčbu inhibitory RAS.

Velmi recentní **metaanalýza**,³⁹ která zahrnula celkem 86 studií se 459 755 pacienty (z nich mělo 103 317 hypertenzi), neprokázala u pacientů léčených inhibitory ACE nebo ARB ani zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2, ani hospitalizace, ani přijetí na jednotku intenzivní péče, ani nutnost umělé plicní ventilace. Letalita byla u pacientů léčených inhibitory RAS dokonce významně nižší (relativní riziko 0,75, interval spolehlivosti 0,61–0,92).

Inhibice interakce SARS-CoV-2 s ACE2 jako léčba infekce covid-19

Snížená exprese ACE2 by měla bránit vstupu viru SARS-CoV-2 do buněk, mírné snížení je ale vzhledem k vysoké afinitě viru k receptoru pravděpodobně jen omezeně efektivní, a nižší exprese ACE2 by navíc snížila degradaci angiotenzinu II a mohla přispět k většímu orgánovému poškození. Je tedy třeba omezit vstup viru do buňky a neovlivnit současně nepříznivě bilanci jednotlivých složek RAS.

Inhibice ACE2 by mohla být jednou z cest, jak časné blokovat rozvoj infekce covid-19.⁴⁰ Řada studií identifikovala mezi známými léky či rostlinnými alkaloidy velké množství potenciálních inhibitorů interakce ACE2 s proteinem SARS-CoV-2 S1, např. denopamin,⁴¹ troglitazon,

losartan, hesperidin⁴² a curcumin,⁴³ žádná z těchto potenciálně slibných molekul ale dosud neprošla klinickým testováním.⁴⁴

V současné době probíhají klinické studie s **rekombinovaným solubilním ACE2**, který by měl vyvázat virus v cirkulaci a zabránit jeho vazbě na buněčný receptor.⁴⁵ V preklinických studiích rekombinovaný ACE2 snižoval virovou nálož 1 000–5 000krát.⁴⁶ Dalšími testovanými možnostmi jsou např. rekombinovaný ACE2 se zvýšenou afinitou k hrotovému proteinu SARS-CoV-2 nebo ACE2 vázaný na Fc fragment IgG, který prodlužuje jeho biologický poločas. Testována je také léčba využívající **syntetický angiotenzin 1-7 a jeho analoga** k modulaci exprese ACE2 a současně k potlačení zánětu.

LITERATURA

1. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:392–397.
2. Shukla AK, Banerjee M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021;28:129–139.
3. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the center of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev* 2020;9:102536.
4. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–879.
5. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* 2020;43:648–654.
6. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Gut* 2020;69:1010–1018.
7. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–625.
8. Montanari M, Canonico B, Nordi E, et al. Which ones, when and why should renin-angiotensin system inhibitors work against COVID-19? *Adv Biol Regul* 2021;81:100820.
9. Rodrigues R, Costa de Oliveira S. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression Levels in Patients with Comorbidities on COVID-19 Severity: A Comprehensive Review. *Microorganisms* 2021;9:1692.
10. Lingappan K, Karmouty-Quintana H, Davies J, et al. Understanding the age divide in COVID-19: Why are children overwhelmingly spared? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L39–L44.
11. Kalidhindi RSR, Borkar NA, Ambhore NS, et al. Sex steroids skew ACE2 expression in human airway: A contributing factor to sex differences in COVID-19? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L843–L847.
12. Viveiros A, Gheblawi M, Aujla P, et al. Sex- and age-specific regulation of ACE2: Insights into severe COVID-19 susceptibility. *J Mol Cell Cardiol* 2021;164:13–16.
13. Yanes Cardozo LL, Rezaq S, Pruett JE, et al. Androgens, the kidney, and COVID-19: an opportunity for translational Research. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320:F243–F248.
14. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al. COVID-19 infection and body weight: A deleterious liaison in a J-curve relationship. *Obes Res Clin Pract* 2021;15:523–535.
15. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med* 2020;19:100283.
16. Augustine R, Najeem D, Abdul Salam S, et al. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chem Biol Interact* 2022;351:109738.
17. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med* 2004;2:19.
18. Matsushita K, Marchandot B, Carmona A, et al. Increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8:380–389.
19. Rumery K, Seo A, Jiang L, et al. Outcomes of coronavirus disease-2019 among veterans with pre-existing diagnosis of heart failure. *ESC Heart Fail* 2021;8:2338–2344.
20. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688.
21. Wijnant SRA, Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Lung Tissue of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2020;69:2691–2699.
22. Wande PL, Lowy E, Beste LA, et al. Risk factors for adverse outcomes among 35 879 veterans with and without diabetes after diagnosis with COVID-19. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002252.
23. Pakhchanian H, Raiker R, Mukherjee A, et al. Outcomes of COVID-19 in CKD Patients: A Multicenter Electronic Medical Record Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:785–786.
24. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304–309.
25. Bhatia KS, Sritharan H, Ciofani J, et al. Association of hypertension with mortality in patients hospitalised with COVID-19. *Open Heart* 2021;8(2):e001853.
26. Shah H, Shahjalal M, Dhurandhar N, et al. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol* 2021;58:831–843.
27. Zimmermann T, Walter JE, Lopez-Ayala P, et al. Influence of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on plasma levels of angiotensin-converting enzyme 2. *ESC Heart Fail* 2021;8:1717–1721.
28. Menon R, Otto EA, Sealfon R, et al. SARS-CoV-2 receptor networks in diabetic and COVID-19-associated kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:1502–1518.
29. Edmonston DL, South AM, Sparks MA, et al. Coronavirus Disease 2019 and Hypertension: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and the Renin-Angiotensin System. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:404–411.
30. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–2448.
31. Son M, Seo J, Yang S. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. *Hypertension* 2020;76:742–749.
32. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res* 2020;126:1671–1681.

33. Morales DR, Conover MM, You SC, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health* 2021;3:e98–e114.
34. Chan CK, Huang YS, Liao HW, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risks of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2020;76:1563–1571.
35. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:254–264.
36. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:275–284.
37. Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:863–872.
38. Xie Q, Tang S, Li Y. The divergent protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on clinical outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2022;11:1253–1263.
39. Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, et al. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:165–178.
40. Ahmad I, Pawara R, Surana S, et al. The repurposed ACE2 inhibitors: SARS-CoV2 entry blockers of Covid-19. *Top Curr Chem (Cham)* 2021;379:40.
41. Durdagi S, Aksoydan B, Dogan B, et al. Screening of clinically approved and investigation drugs as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease and spike receptor-binding domain bound with ACE2 COVID19 target proteins: a virtual drug repurposing study. *ChemRxiv* 2020.
42. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020;10:766–788.
43. Patel A, Rajendran M, Pakala SB, et al. Virtual screening of curcumin and its analogs against the spike surface glycoprotein of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Biomol Struct Dyn* 2021 Jan 5:1–9.
44. Xiang Y, Wang M, Chen H, et al. Potential therapeutic approaches for the early entry of SARS-CoV-2 by interrupting the interaction between the spike protein on SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Biochem Pharmacol* 2021;192:114724.
45. Dean AQ, Bozza W, Twomey JD. The fight against COVID-19: Striking a balance in the renin-angiotensin system. *Drug Discov Today* 2021;26:2214–2220.
46. Monteil V, Kwon H, Prado A, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181:905–913.

Cirkulační stres při hemodialýze a jeho dopady na srdce a mozek

MUDr. Lucie Kovářová; prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

V následujícím textu se věnujeme poruchám prokrvení a okysličení orgánů, které mohou vzniknout ve spojení s hemodialyzační léčbou. Důraz je kladen na akutní poruchy prokrvení srdečního svalu (stunning indukovaný hemodialýzou, kompetice průtoku mezi koronárním řečištěm a arteriovenózním zkratem). Zmiňujeme také současné poznatky o poruchách prokrvení a okysličení mozku u hemodialyzovaných pacientů. Závěrečná část textu pak je věnována patofyziologii a možnostem prevence vzniku těchto jevů.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza – ischemie myokardu – kognitivní deficit – oxygenace mozku – stunning

Úvod

Hemodialýza je revoluční a život zachraňující metodou. Méně se mluví o možných negativních důsledcích tohoto léčebného režimu. Při hemodialýze nepochybně dochází k nefyziologickým zásahům do organismu – akutním (samotná procedura) i chronickým (např. přítomnost cévního přístupu). Uvažujeme-li na téma vysoké morbidity hemodialyzovaných pacientů, odlišit vliv chronického onemocnění ledvin (CKD), komorbidit a samotné dialýzy není vždy jednoduché. Existují však specifické klinické jednotky a situace.

Hemodialýza s sebou, především v důsledku ultrafiltrace, přináší cirkulační stres, který může být klinicky vyjádřený – manifestuje se intradialytickou hypotenzí – nebo může mít i subklinický charakter. Výsledkem je ischemické poškození orgánů a tkání, opět bezprostředně klinicky rozpoznatelné, či subklinické, s negativním dopadem na morbiditu a kvalitu života hemodialyzovaných pacientů.¹

Hemodialýza jako cirkulační stresor

Bezprostřední hemodynamickou reakci na dialyzační proceduru nelze popsat jednoduše a univerzálně. Hemodialýza vede u většiny pacientů ke zlepšení řady hemodynamických parametrů – mizí zátěž daná hyperhydratací, klesá významnost regurgitačních chlopenních vad, zlepšuje se systolická funkce levé komory. S úbytkem intravaskulárního volumu však většinou klesá minutový srdeční výdej (přibližně o 10–15 %), objevuje se tachykardie. U pacientů, kteří mají příliš nízkou nastavenou suchou hmotnost nebo

u kterých je výrazně zpomalen *refill* (doplnění odebrané intravaskulární tekutiny z intersticia), mohou být důsledkem ultrafiltrace obtížně preventabilní epizody těžko korigovatelné hypotenze.²

Důsledky a závažnost tohoto cirkulačního stresu jsou rozmanité v závislosti na zasaženém orgánu. Bylo prokázáno například snížení renální perfuze v průběhu dialýzy, které by mohlo být zodpovědné za pozorování, že po zahájení hemodialyzační léčby strmě klesá reziduální renální funkce.³ Hypoperfuze trávicího traktu při dialýze může vést k narušení funkce střevní stěny, v důsledku čehož vzniká rekurentní endotoxemie se silným prozářlivým účinkem a rozličnými nepříznivými důsledky pro celý organismus.¹ Zásadními a zároveň relativně dobře popsány jsou patologie postihující srdce, naopak atraktivní téma hypoxie mozku v souvislosti s hemodialýzou je stále předmětem výzkumu.

Stunning myokardu indukovaný hemodialýzou

U některých pacientů se ke konci dialyzační procedury objevují lokální poruchy kontraktility srdečního svalu (regional wall motion abnormalities, RWMA), které mohou vést ke snížení ejekční frakce levé komory a někdy i k přechodnému zhoršení mitrální regurgitace. Jsou dány akutní segmentální hypoperfuzí, po jejímž upravení nedochází ihned k plné obnově kontraktility funkce myokardu – tento jev je označován jako *stunning* (omráčení). K podobnému jevu, avšak na podkladě významné stenózy nebo okluze tepny dochází u akutního infarktu myokardu. Porucha

kontraktility může přetrvávat i několik hodin po skončení hemodialýzy. Pak dojde ke zdánlivému obnovení funkce, bylo však prokázáno, že poškození má kumulativní charakter a vede k postupnému horšení srdeční funkce při zátěži i v klidu.¹

Etiologie tohoto jevu jistě souvisí s rychlostí ultrafiltrace a s výskytem intradialytické hypotenze (IDH). Je zajímavé, že nebyla spolehlivě prokázána souvislost výskytu stunningu indukovaného hemodialýzou s přítomností nebo závažností ischemické choroby srdeční (ICHS).

V případech podezření na výskyt stunningu indukovaného hemodialýzou je metodou volby echokardiografické vyšetření. Při vyšetření provedeném časně po dialýze může být nalezena hypokineze či akineze některých segmentů levé komory. Provedení druhého vyšetření s odstupem 24 a více hodin od dialýzy, kdy stunning odeznívá, pak odliší jinou příčinu nálezu (například a zejména ICHS). Ve spolupráci nefrologa a kardiologa pak může být pacientovi nabídnuta adjustace suché hmotnosti a/nebo provedení koronarografie s případnou koronární intervencí.²

Role cévního přístupu

Je známo, že přítomnost arteriovenózního (AV) zkratu vede k potřebě zvýšit srdeční výdej, a to tím více, čím vyšší je průtok zkratem. Kromě těchto celkových hemodynamických změn může docházet i k lokálním důsledkům založení AV zkratu jakožto nové nízkoodporové a vysokoprávokové komunikace v cévním řečišti. Známým a častým úkazem je ischemie ruky na příslušné horní končetině. Není zatím jasné, k jak velké kompetici průtoků dochází mezi cévním zkratem a stejnostrannými koronárními či mozkovými tepnami.

Specifická je situace u pacientů po aortokoronárním bypassu (CABG) s využitím arteria mamma interna: v případě přítomnosti stejnostranného AV zkratu na horní končetině může docházet k významné kompetici průtoků, jež vede k němě nebo i symptomatické ischemii myokardu. Pravděpodobně se tento fenomén objevuje u desítek procent jedinců s uvedenou konfigurací. Při zakládání cévního zkratu pacientovi po tomto typu CABG by měla být vždy preferována druhostranná končetina.²

Oxygenace mozku dialyzovaných

Pacienty napříč všemi stadii CKD postihuje kognitivní deficit více než ostatní věkově odpovídající populaci, po zahájení hemodialýzy však jeho prevalence i rychlost progresu ještě významně stoupají. Je spojen s vyšší mortalitou, zároveň jsou zřejmé jeho důsledky pro kvalitu života pacienta a jeho adherenci k léčebnému režimu. Klinický obraz kognitivního deficitu u dialyzovaných a zároveň i radiografické a patologické nálezy ukazují na vaskulární a ischemickou etiologii postižení. (Klinicky je patrné relativní zachování kortikálních funkcí – paměti a řeči, naopak narušení subkortikálních funkcí – exekutivních funkcí a rozhodovacích schopností. Na magnetické rezonanci mozku je u hemodialyzovaných popisována genera-

lizovaná atrofie, ale také tiché mozkové infarkty a zejména difúzní ischemické poškození bílé hmoty označované jako leukoaraióza.⁴

Jak CKD a jeho komorbidita, tak i specifika dialyzační léčby mají potenciál ovlivnit náplň a funkci cévního řečiště mozku. Akutní výkyvy tekutinové a iontové rovnováhy mohou vést k otoku intersticia a ke ztížené difúzi kyslíku do tkáně, zásahy do hemodynamiky (změny srdeční funkce, přítomnost cévního zkratu) zase mohou negativně ovlivnit mozkovou perfuzi. Ač je průtok krve mozkem za normálních stavů udržován autoregulačními mechanismy, u pacientů s CKD mohou být tyto mechanismy narušeny. Krátkodobé přerušování průtoku zkratem (manuální komprese na dobu jedné minuty) vedlo v naší práci k okamžitému nárůstu mozkové oxygenace o přibližně 2 %.⁵ Ač by k posouzení klinické významnosti tohoto jevu bylo zapotřebí dalších studií, zjištění ukazuje na zajímavý možný výskyt steal fenoménu mezi AV zkratem a mozkovým řečištěm.

Oxygenaci mozku včetně jejích akutních výkyvů lze u hemodialyzovaných pacientů měřit neinvazivně – metodou blízké infračervené spektroskopie (near infra-red spectroscopy, NIRS), která se jinak využívá pro monitoring pacientů v prostředí akutní péče a při (kardio) chirurgických výkonech. U hemodialyzovaných pacientů byly takto zjištěny chronicky nižší hodnoty regionální saturace mozkové tkáně kyslíkem (rSO_2), závažnost kognitivního deficitu byla dle naší práce spojena s nižší rSO_2 .⁶ V průběhu dialyzační procedury byly nejen naší skupinou popsány také akutní propady mozkové rSO_2 , zejména v prvních desítkách minut od zahájení procedury – tyto výkyvy souvisejí s rychlostí ultrafiltrace, možná i s dalšími procesy specifickými pro dialýzu, jako je aktivace komplementu.^{7,8}

Strategie pro snížení cirkulačního stresu

Nepříjemný zážitek pro pacienta i zdravotnický personál představuje hypotenze, k níž může dojít v průběhu či na konci dialýzy a která může i nedostatečně reagovat na podání intravenózní infuze tekutin. Navíc je výskyt těchto stavů spojen s řadou dílčích patologií a s vyšší mortalitou. Eliminaci hypotenzních epizod může napomoci spolupráce nefrologa s kardiologem-echokardiografistou (který je v problematice orientován) na optimálním nastavení suché hmotnosti.² Dále se dle očekávání výskyt hypotenzních epizod významně snižuje při prodloužení celkového času dialýzy a snížení rychlosti ultrafiltrace. Toho může být v praxi dosaženo například častějším využíváním noční dialýzy či zavedením domácí hemodialýzy.

Další strategií, jak snížit cirkulační stres spojený s hemodialýzou, může být individualizované snížení teploty dialyzačního roztoku (o přibližně 1–1,5 °C nižší než obvyklá teplota) – ochranný efekt je zde přisuzován nižšímu stupni systémové vazodilatace při nižší potřebě ochlazování organismu. V několika studiích se takto podařilo rozvoj

hypotenze a také s ní souvisejících patologií (srdečního stunningu, renální ischemie, ischemických změn bílé hmoty mozku) zmírnit či mu zcela zabránit.^{3,9,10}

Vzhledem k výše zmíněným možným důsledkům AV zkratu pro lokální i systémovou perfuzi je důležitá obezřetnost jednak při plánování a zakládání cévního přístupu, jednak při monitoringu jeho průtoku s vhodně zvoleným momentem redukce případného vysokoprůtokového zkratu. Nedávná studie z našeho pracoviště prokázala vzestup oxygenace mozku po chirurgické redukci průtoku hyperfunkčním zkratem, pravděpodobně v důsledku zvýšení tzv. efektivního srdečního výdeje.¹¹

Závěr

S léčbou hemodialýzou mohou být spojeny specifické jevy, které vedou k poruše prokrvení a funkce myokardu. Jsou jimi jednak tzv. stunning, v jehož etiologii hraje významnou roli intradialytická hypotenze, jednak ischemie myokardu vyvolaná steal fenoménem v terénu CABG z a. mamma interna a stejnostranného cévního zkratu na horní končetině. Snížená oxygenace a ischemické poškození mozku hemodialyzovaných pacientů jsou nejspíše spojeny s vysokou prevalencí kognitivního deficitu v této populaci a pravděpodobně jsou častější u pacientů s tzv. hyperfunkčním zkratem.

LITERATURA

1. McIntyre CW. Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial* 2010;23:449–451.
2. Malík J. Echokardiografie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a úvod do kardionefrologie. Praha: Maxdorf, 2018, p. 272.
3. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ, et al. Renal Perfusion during Hemodialysis: Intradialytic Blood Flow Decline and Effects of Dialysate Cooling. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1086–1095.
4. Michna M, Kovarova L, Valerianova A, et al. Review of the structural and functional brain changes associated with chronic kidney disease. *Physiol Res* 2020;69:1013–1028.
5. Kovarova L, Valerianova A, Michna M, Malik J. Short-term manual compression of hemodialysis fistula leads to a rise in cerebral oxygenation. *J Vasc Access* 2021;22:90–93.
6. Kovarova L, Valerianova A, Kmentova T, et al. Low Cerebral Oxygenation Is Associated with Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron* 2018;139:113–119.
7. Malik J, Kudlicka J, Lachmanova J, et al. Tissue ischemia worsens during hemodialysis in end-stage renal disease patients. *J Vasc Access* 2017;18:47–51.
8. Valerianova A, Lachmanova J, Kovarova L, et al. Factors responsible for cerebral hypoxia in hemodialysis population. *Physiol Res* 2019;68:651–658.
9. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1408–1417.
10. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized Clinical Trial of Dialysate Cooling and Effects on Brain White Matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:957–965.
11. Malik J, Valerianova A, Tuka V, et al. The effect of high-flow arteriovenous fistulas on systemic haemodynamics and brain oxygenation. *ESC Heart Fail* 2021;8:2165–2171.

Úloha anti-CRP protilátek v diferenciální diagnostice a předpovědi relapsu akutní tubulointersticiální nefritidy

Huang JW, Su T, Tan Y, et al. Serum anti-CRP antibodies differentiate etiology and predict relapse in acute tubulointerstitial nephritis.

Clin Kidney J 2022;15:51–59.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní tubulointersticiální nefritida – autoprotilátka – C-reaktivní protein – relaps

Akutní tubulointersticiální nefritida (acute tubulointerstitial nephritis, ATIN) tvoří 10–30 % nálezů v renálních biopsiích u akutních poškození ledvin, se zvyšujícím se výskytem. Etiologie ATIN je velmi různorodá, nejčastěji způsobená léky, autoimunitními onemocněními, malignitami, infekcemi, metabolickými onemocněními, toxiny a jinými neobjasněnými příčinami. Mezi nejčastěji se vyskytující patří ATIN navozená léky (drug-induced ATIN, DATIN) a ATIN související s autoimunitním onemocněním (autoimmune-related ATIN, AI-ATIN). AI-ATIN primárně zahrnuje tubulointersticiální nefritidu s uveitidou (syndrom TINU), ATIN indukovanou Sjögrenovým syndromem (SS-ATIN), ATIN vázanou na přítomnost IgG₄ (imunoglobulin G₄) asociovaného onemocnění (IgG₄-ATIN) a ATIN způsobenou jinými autoimunitními onemocněními.^{1,2} Zatímco u DATIN je renální poškození spontánně reverzibilní po vysazení příslušného farmaka, je u AI-ATIN popsáno vyšší riziko rekurence a větší pravděpodobnost rozvoje chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD). Z uvedených důvodů je u těchto pacientů nutné dlouhodobé sledování a své opodstatnění má účinná imunosupresivní (IS) léčba.³ Navíc se u pacientů s AI-ATIN může rozvinout renální poškození dříve než jiné orgánové postižení. Autoimunitní protilátky nemusejí být v séru v době renální biopsie ještě přítomny, a vést tak k mylné diagnostice DATIN, zejména při současné léčbě jiných nespecifických symptomů. Časná diagnostika má tedy zásadní vliv pro další sledování a prognózu pacientů s AI-ATIN.⁴

Bylo zjištěno, že hodnoty protilátek IgG proti C-reaktivnímu proteinu (anti-CRP protilátky) byly zvýšeny u pacientů se syndromem TINU a také u jiných autoimunitně indukovaných ATIN.⁵ Nicméně úloha těchto protilátek

jako biomarkeru AI-ATIN zůstává zatím nejasná. Cílem komentované studie bylo vyšetřit přítomnost anti-CRP protilátek v kohortě pacientů s biopsicky verifikovanou ATIN a prozkoumat jejich potenciální diagnostickou hodnotu. Dosud provedené studie vyžadovaly pro detekci anti-CRP protilátek CRP odvozený z lidského séra, což zvyšovalo náklady a omezovalo použití detekce anti-CRP protilátek k diagnostice ATIN. Z těchto důvodů byly jako alternativa analyzovány hodnoty syntetických lineárních peptidů CRP a ty pak následně použity jako antigeny k detekci anti-CRP protilátek.

Do studie byli zařazeni pacienti z prospektivní kohorty, u kterých byla diagnostikována ATIN v desetiletém období (2006–2015) v čínské univerzitní nemocnici (Peking University First Hospital). Do studie nebyli zařazeni pacienti s přidruženou glomerulární nebo vaskulární lézí, dále pacienti již užívající imunosupresivní terapii před renální biopsií. Pacienti s AI-ATIN zahrnovali nemocné se syndromem TINU, Sjögrenovým syndromem, IgG₄ asociovaným onemocněním nebo s jiným autoimunitním onemocněním. DATIN byla definována užíváním rizikové medikace před zjištěním renálního postižení, bez evidence výskytu uveitidy či jiných projevů systémového autoimunitního onemocnění. Pacienti s ATIN způsobenými infekcemi, metabolickými onemocněními, toxiny, malignitami nebo vrozenými příčinami byli zařazeni do skupiny ATIN z jiných příčin.

Pacienti byli kontrolováni minimálně jednou měsíčně po dobu prvních šesti měsíců, poté každé tři měsíce po renální biopsii, s rutinním provedením klinického a laboratorního vyšetření. Při každé kontrolní vizitě byla přehodnocena etiologie ATIN. Pacienti původně klasifikovaní jako non-AI-ATIN v době renální biopsie byli při násled-

ném výskytu uveitidy či při jiné klinické nebo laboratorní manifestaci autoimunitního onemocnění překlasifikování na AI-ATIN a označování jako AI-ATIN s pozdním výskytem („late-onset AI-ATIN“). Přehodnocení etiologie bylo provedeno nezávisle na stanovení anti-CRP protilátek.

Relaps ATIN byl definován akutním, minimálně dvojnásobným zvýšením hodnot močové N-acetyl- β -D-glukosidázy (NAG), současně s minimálně 50% zvýšením hodnoty kreatininu v séru (SCr) během následujících tří měsíců, s vyloučením jiné příčiny zhoršení renální funkce (systémová infekce, medikace, změny v renální perfuzi či přítomnost renální obstrukce).

K detekci anti-CRP protilátek byl navržen panel 22 peptidů, jež pokrývají aminokyselinovou sekvenci CRP na základě série dvacetimerních peptidů překrývajících se průměrně deseti aminokyselinami (AA). Byly provedeny úpravy na takovou délku peptidu, aby se zabránilo štěpení uváděných funkčních sekvencí CRP. Peptidy byly syntetizovány na automatickém syntetizátoru peptidů pomocí 9-fluorenyl-methoxykarbonylové chemie (Sangon Biotech).

Výsledky studie

Do studie bylo zařazeno 146 pacientů s biopsicky verifikovanou ATIN, s průměrným věkem 48 let, s dominantním zastoupením žen (70 %). Průměrná hodnota SCr v době provedení renální biopsie byla 230 (143–335) μ mol/l, s nejvyšší průměrnou dosaženou hodnotou 262 μ mol, kdy téměř 90 % pacientů splňovalo diagnostická kritéria akutního poškození ledvin (AKI). Imunosupresivní terapie byla předepsána 133 (91 %) pacientům, léčba trvala průměrně 7 (5–11) měsíců.

Pacienti byli sledováni po dobu průměrně 24 (12–61) měsíců. Sedmadvacet pacientů bylo překlasifikováno na AI-ATIN z důvodu pozdějšího výskytu uveitidy či jiného autoimunitního onemocnění. Po dvouletém sledování bylo 63 (43,2 %) pacientů klasifikováno jako AI-ATIN, z nich 28 (19,2 %) pacientů se syndromem TINU, 15 (10,3 %) pacientů se SS-ATIN, 4 (2,7 %) pacienti s IgG₄-ATIN a 16 (11 %) pacientů s jiným typem AI-ATIN; 73 (50 %) pacientů mělo DATIN, dalších 10 pacientů mělo jinou etiologii ATIN. V průběhu následného sledování souboru prodělalo relaps 61 (41,8 %) pacientů, s dominantním výskytem u AI-ATIN, a to v průběhu snižování dávky nebo po vysazení kortikoterapie, průměrně po šesti (4–10) měsících po provedení renální biopsie.

Koncentrace anti-CRP protilátek v séru byly výrazně zvýšeny u pacientů s ATIN ve srovnání s kontrolní skupinou (19,7 \pm 8,0 AU versus 14,0 \pm 3,0 AU, $p < 0,001$) a byly vyšší u pacientů s AI-ATIN ve srovnání s pacienty s DATIN (23,0 \pm 7,4 AU versus 17,7 \pm 5,7 AU, $p < 0,001$). Protilátky byly detekovány u 42,5 % (62/142) pacientů, s vyšším zastoupením u skupiny s AI-ATIN v porovnání s DATIN (63,5 % versus 30,1 %, $p < 0,001$). Ve skupině pacientů s AI-ATIN nebyly shledány signifikantní rozdíly v koncentracích anti-CRP protilátek mezi jednotlivými podskupinami ($p = 0,165$). Hodnota ROC-AUC (plocha pod křivkou

ROC) u anti-CRP protilátek pro pozdní výskyt AI-ATIN u pacientů původně klasifikovaných jako DATIN či ATIN jiné etiologie činila 0,750 (95% interval spolehlivosti [CI] 0,641–0,860, $p < 0,001$). S ohledem na konečné diagnostické kategorie by pozitivní test anti-CRP protilátek mohl identifikovat pacienty s AI-ATIN se senzitivitou od 63,5 % a specificitou 73,5 %. Pozitivní prediktivní hodnota představovala 64,5 %, negativní prediktivní hodnota 72,6 %.

Pozitivita anti-CRP protilátek byla asociována s relapsem ATIN ($p < 0,001$). Coxova regresní analýza ukázala, že pozitivita anti-CRP protilátek byla asociována s relapsem u všech pacientů s ATIN. S ohledem na věk, pohlaví, koncentraci SCr a sérové koncentrace IgG v době renální biopsie zůstaly anti-CRP protilátky nezávislým prediktorem relapsu ATIN (poměr rizik [HR] = 4,321, 95% CI 2,402–7,775, $p < 0,001$). Pozitivita anti-CRP protilátek korelovala s relapsem ATIN, a to u DATIN i AI-ATIN. HR pro relaps u nemocných s ATIN byl 4,746 (95% CI 1,722–13,078, $p = 0,003$) ve skupině s DATIN a 2,948 (95% CI 1,398–6,226, $p = 0,005$) ve skupině s AI-ATIN. Pozitivita anti-CRP protilátek zůstala nezávislým prediktorem u pacientů iniciálně diagnostikovaných jako DATIN (HR = 5,963, CI 2,656–13,378, $p < 0,001$).

Bylo zjištěno, že ze 20 syntetizovaných lineárních peptidů CRP byly čtyři peptidy specificky rozpoznány, když peptid 1 (PT1, signální peptid) byl použit jako nespecifická kombinační reference: PT6 (AA 35–57), PT8 (AA 53–72), PT12 (AA 92–111) a PT17 (AA 143–162). Následně byla u pacientů sledována detekce protilátek s těmito čtyřmi peptidy. Celková míra positivity na protilátku (antibody, ab) detekovanou pomocí PT6 (PT6-ab) byla v kohortě pacientů nejvyšší (45,2 %), následována PT8-ab (43,2 %), PT12-ab (32,2 %) a PT17-ab (26,7 %). PT6-ab byla pozitivní u 79,4 % pacientů s AI-ATIN a u 21,9 % pacientů s DATIN. Protilátky proti tomuto peptidu byly přínosné v časném výběru pacientů s AI-ATIN s pozdním nástupem, kteří byli původně při renální biopsii diagnostikováni jako DATIN nebo ATIN z neznámé příčiny, s ROC-AUC 0,812 (95% CI 0,709–0,914, $p < 0,001$). Byla také lepší při odlišení pacientů s AI-ATIN v době renální biopsie od všech ostatních zařazených pacientů, s ROC-AUC 0,750 (95% CI 0,651–0,849, $p < 0,001$).

Pro predikci relapsu ATIN bylo nejprůnosnější stanovení hodnoty PT17-ab, která měla HR srovnatelnou s anti-CRP protilátkou (HR 4,291, 95% CI 2,582–7,130, $p < 0,001$). PT6-ab a PT17-ab vykazovaly pozitivní korelaci s tubulárním poškozením a dysfunkcí, zatímco podobná korelace u anti-CRP protilátek nebyla shledána. PT6-ab byla pozitivně korelována s hodnotami močové NAG a byla negativně korelována s kalemii. PT17-ab byla pozitivně korelována s glykosurií, renální tubulární acidózou, koncentracemi alfa₂-mikroglobulinu v moči, naopak negativně korelována byla s kalemii a koncentrací kyseliny močové v séru. Kromě objasnění etiologie a predikce relapsu mohou být PT6-ab a PT17-ab použity ke stanovení tíže postižení u ATIN.

KOMENTÁŘ

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

Výsledky komentované studie poukazují na důležitost časné diferenciální diagnostiky, etiologie a předpovědi relapsu ATIN, zejména u pacientů s AI-ATIN. Zatímco u DATIN nejsou jasné klinické důkazy pro IS terapii, je AI-ATIN nepochybně spojena s nutností účinné a dlouhodobé IS terapie.^{6,7} Dosud publikované práce, jež se týkají biomarkerů AI-ATIN, jsou však značně limitované.

Předchozí studie prokázaly, že hodnoty anti-CRP protilátek byly zvýšeny u pacientů se syndromem TINU a mohou být považovány za biomarker predikce pro pozdní výskyt uveitidy u pacientů s ATIN. Nicméně pozitivita anti-CRP protilátek byla také zjištěna u části pacientů s ATIN bez uveitidy.^{8,9} V komentované kohortové skupině s biopsicky verifikovanou ATIN bylo zjištěno, že hodnoty anti-CRP protilátek byly zvýšeny u 42,5 % pacientů s nejruznější etiologií ATIN a byly přínosné pro časnou diagnostiku pozdního výskytu AI-ATIN. S cílem snížit náklady a zlepšit specifitu bylo navrženo použití syntetizovaných peptidů CRP jako antigenů k detekci protilátek. Bylo zjištěno, že z 20 syntetizovaných peptidů jsou čtyři peptidy vysoce rozpoznávány u ATIN se zvýšenou hodnotou anti-CRP protilátek. Tyto čtyři peptidy byly lokalizovány blízko sebe v sekvenci nebo v prostoru proteinu CRP. Hodnota PT6-ab byla specifitěji zvýšena u AI-ATIN a ve srovnání s anti-CRP protilátkami přínosnější při identifikaci AT-ATIN. Naopak PT17-ab by mohla být užitečným markerem ke stratifikaci pacientů ve vysokém riziku relapsu ATIN. Navíc hodnoty PT6-ab a PT17-ab byly spojeny s tubulární dysfunkcí a koncentrace PT17-ab byly spojeny s patologickými nálezy intersticiálního zánětu a tubulitidy. Protilátky detekované těmito dvěma peptidy CRP mohou tedy poskytnout více informací pro hodnocení závažnosti ATIN.

V nedávné studii byl peptid skládající se z aminokyselin 35-47 CRP proteinu použit k detekci protilátek u pacientů se systémovým lupus erythematos. Protilátka proti tomuto peptidu inhibuje modulaci faktoru H kompetitivním kombinováním CRP.¹⁰ PT6 v komentované studii zahrnoval AA 35-47, takže PT6 může mít mechanismus autoimunitní aktivity u pacientů s ATIN podobný jako u pacientů se systémovým lupus erythematos. Stojí za zmínku, že tubulární epiteliální buňka může při poškození exprimovat CRP a autoprotilátky proti CRP mohou zhoršit poškození in situ. Korelace PT17-ab s intersticiálním zánětem a relapsem ATIN může zahrnovat proces aktivity autoimunitní odpovědi. Zda jsou však tyto peptidy autoimunitními epitopy u ATIN a jakým mechanismem se anti-CRP protilátky účastní patofyziologických procesů, je třeba dále prozkoumat.

Tato studie byla observační studií anti-CRP protilátek v biopsií ověřené kohortě 146 pacientů s ATIN z jednoho centra. Míru pozitivitu, diagnostickou a prediktivní hodnotu anti-CRP protilátek detekovaných všemi metodami je ještě třeba ověřit v prospektivní studii a ve větší populaci. Vzhledem k omezené dostupnosti vzorků séra nebyla patogenní studie do této práce zahrnuta.

Závěrem lze shrnout, že anti-CRP protilátka by mohla být slibná k časné diferenciaci AI-ATIN s pozdním nástupem a k predikci relapsu ATIN. CRP lineární peptidy PT6 a PT17 by mohly být použity jako povrchové antigeny k detekci anti-CRP protilátek, což by v konečném důsledku vedlo k menším nákladům a efektivnějšímu využití v klinické praxi a poskytnutí více informací o průběhu ATIN různorodé etiologie s možností ovlivnění následné terapie.

LITERATURA

1. Wilson GJ, Kark AL, Francis LP, et al. The increasing rates of acute interstitial nephritis in Australia: a single centre case series. *BMC Nephrol* 2017;18:329.
2. Su T, Gu Y, Sun P, et al. Etiology and renal outcomes of acute tubulointerstitial nephritis: a single-center prospective cohort study in China. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1180–1188.
3. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2046–2049.
4. Moledina DG, Perazella MA. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: The search for better evidence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1785–1787.
5. Jakuszkó K, Krajewska M, Halon A, et al. Pathogenic role of antibodies against monomeric C-reactive protein in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Intern Med J* 2014;44:809–812.
6. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:558–564.
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015;87:458–464.
8. Li C, Su T, Chu R, et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:21–22.
9. Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:93–100.
10. Li Q, Li HY, Fu G, et al. Autoantibodies against C-reactive protein influence complement activation and clinical course in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3044–3054.

Klinický význam genetického testování u časně nastupujících renálních chorob: sedm nejčastěji zodpovědných genů

Dominigo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players.

Nephrol Dial Transplant 2022;37:687–696.

KLÍČOVÁ SLOVA: Alportův syndrom – celogenomové sekvenování – cystická onemocnění ledvin – renální panel genů – tubulointersticiální nefritidy

Vrozené a dědičné choroby ledvin jsou jednou z nejčastějších příčin chronického selhání ledvin u pacientů ve věku do 30 let. U dětí jsou jednoznačně nejčastější příčinou selhání ledvin vrozené vývojové vady ledvin a močového systému, které tvoří až 50 % selhání v dětském věku. Následovány jsou glomerulopatiemi (20 %), které také mívají genetický původ, dále cystickými onemocněními ledvin (6–10 %) a tubulopatiemi (2 %).

V této multicentrické studii bylo geneticky testováno 460 pacientů s časným nástupem onemocnění ledvin. Jednalo se o pacienty z celého Španělska vyšetřované mezi lety 2014–2018. Na základě klinické diagnózy byli rozděleni do pěti skupin: 1. cystická onemocnění ledvin (i nejasné hyperechogenní ledviny na ultrazvuku plodu během těhotenství) (208 pacientů), 2. glomerulopatie (131 pacientů), 3. kongenitální anomálie urogenitálního traktu (CAKUT) (82 pacientů), 4. tubulopatie (33 pacientů) a 5. autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritida (6 pacientů). Celkem 308 analyzovaných pacientů zahrnovalo děti do 17 let (111 s manifestací ve věku do 3 měsíců a 287 s manifestací ve věku mezi 4 měsíci a 17 lety), 152 pacientů bylo v době manifestace onemocnění ledvin ve věku 18 až 30 let; 49 % mělo pozitivní rodinnou anamnézu stran chronického onemocnění ledvin, 36 % pacientů mělo extrarenální projevy systémového onemocnění.

Za použití sekvenování nové generace (NGS) bylo provedeno sekvenování panelu 316 genů, u nichž bylo již dříve zjištěno, že jsou zodpovědné za renální choroby. Dále byl proveden cílený screening duplikace cytosinu v genu *MUC1* (c.428dupC), která je zodpovědná za autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidu.

Genetická příčina onemocnění byla zjištěna u 65 % (300/460) pacientů, 55 % mělo potvrzenou autozomálně dominantní chorobu ledvin (u 23 pacientů byla nalezena *de novo* mutace, u 2 pacientů mozaika), 31 % pacientů mělo autozomálně recesivní chorobu a 10 % pacientů X-vázanou chorobu ledvin. Molekulárně geneticky byla diagnóza potvrzena u 77 % pacientů s cystickým postižením ledvin, u 61 % s glomerulopatií, u 38 % se syndromem CAKUT, u 76 % s tubulopatií a u 67 % pacientů s autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidou. Po molekulárně genetické analýze bylo 18 % chorob v rámci skupiny překlasifikováno, a dokonce u 7 % byla molekulárně genetická diagnóza zcela odlišná od klinické diagnózy. Jednoznačně patogenní varianta byla nalezena v 64 různých genech. Mutace v sedmi genech (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *HNF1B*, *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*) byly zodpovědné za 66 % genetických diagnóz. Genetická diagnóza byla nejčastěji potvrzena u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou a extrarenálními příznaky, věk manifestace choroby nehrál roli. U syndromu CAKUT byla genetická diagnostika potvrzena v nejmenším procentu případů, nejčastěji se jednalo o pacienty s renální dysplazií nebo hypoplazií. Nejčastěji byla u této skupiny nalezena mutace v genu *HNF1B*. U glomerulopatií a tubulopatií byla nejčastěji zjištěna kauzální zodpovědná mutace.

Závěrem lze tedy říci, že molekulárně genetická diagnostika u pacientů s časným nástupem renální choroby stanovila jednoznačnou diagnózu u 65 % pacientů, což umožňuje cílenější léčbu a genetickou konzultaci v oblasti prenatalní diagnostiky u těchto nemocných.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Vzhledem k rozvíjejícím se metodám molekulární genetiky je stále častěji analyzován celý panel genů, které mohou být zodpovědné za onemocnění ledvin. Další možností je sekvenování celého genomu (většinou exonů). Velmi důležitá je v této oblasti vzájemná spolupráce nefrologa, klinického a molekulárního genetika. Nefrolog by měl poskytnout klinické a laboratorní nálezy pacienta a navrhnout, o kterou diagnózu (nebo skupinu diagnóz) se pravděpodobně jedná. Na tuto oblast genů se i nejprve zaměří molekulární genetika. Ve VFN nejprve dle suspektního onemocnění analyzujeme geny, u nichž předpokládáme, že jsou za onemocnění zodpovědné. V případě negativního výsledku jsou pak pacienti analyzováni celogenomovým sekvenováním. Obtížná je pak interpretace některých nalezených, především záměnných mutací a mutací v genech, které jsou spojeny s autozomálně recesivními chorobami. Důležité je dovyšetření celé rodiny.

V této studii u pacientů s nástupem onemocnění ledvin do věku 30 let byla nalezena genetická příčina onemocnění v 65 % (300/460) případů. Mutace byly identifikovány v 64 různých genech z celkového počtu 316 analyzovaných genů. Sedm genů bylo mutováno u 66 % pacientů. Jednalo se o všechny tři geny COL4 (COL4A5, COL4A4, COL4A3), které jsou zodpovědné za různé formy Alportova syndromu, a o čtyři geny (PKD1,2, PKHD1 a HNF1B), které nejčastěji způsobují různé formy polycystózy ledvin. Mutace v genu HNF1B mo-

hou způsobovat široké spektrum fenotypů, od diabetes mellitus 2. typu s časným nástupem přes polycystózu ledvin s různou závažností po těžké vývojové vady ledvin.

Kromě analýzy velkého množství genů najednou existuje možnost celogenomového sekvenování. V nedávné studii bylo sekvenováno 3 000 dospělých pacientů s renálním, pravděpodobně geneticky podmíněným onemocněním. Přestože se jednalo o již dospělé pacienty, nejčastější mutace byly také nalezeny v genech COL4 a genech PKD. Nebyly nalezeny mutace v genu PKDH1 a v genu HNF1B, jelikož choroby s těmito mutacemi se často manifestují již v dětském věku. Navíc byly zjištěny časté mutace v genu UMOD, který je zodpovědný za autozomálně dominantní tubulointersticiální nefritidu u dospělých pacientů.¹

Velký záchyt mutací v této studii je jistě dán tím, že se jednalo o pacienty s nástupem onemocnění do 30 let a u 49 % byla pozitivní rodinná anamnéza ohledně renálního onemocnění. Při analýze dospělých pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy, kteří neměli jednoznačné monogenní onemocnění, dosahoval záchyt celogenomovým sekvenováním pouze 10–20 %.²

Přínosem této studie je zjištění velkého záchyty jednoznačných mutací u dětských pacientů s pravděpodobným genetickým onemocněním v rodině. Zajímavé je zjištění, že i celogenomové sekvenování u dospělých pacientů s renálním, pravděpodobně genetickým onemocněním zjišťovalo mutace v obdobných genech.

LITERATURA

1. Riedhammer KM, Braunisch MC, Gunthner R, et al. Exome sequencing and identification of phenocopies in patients with clinically presumed hereditary nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2020;76:460–470.
2. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med* 2019;380:142–151.

Plazmaferéza v léčbě ANCA asociované vaskulitidy: ano, či ne?

Walsh M, Collister D, Zeng L, et al.; Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis.

BMJ 2022;376:e064604.

KLÍČOVÁ SLOVA: ANCA – ESKD – infekční komplikace – metaanalýza – plazmaferéza – terapie – vaskulitida

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátka proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou vzácná, ale závažná systémová autoimunitní onemocnění. Přestože imunosupresivní terapie používaná v současné době zlepšila prognózu AAV, pacienti zůstávají ve vysokém riziku úmrtí, selhání ledvin (terminální stadium selhání ledvin [ESKD]) i těžších infekčních komplikací zejména v prvním roce léčby, kdy jsou infekce také nejčastější příčinou úmrtí nemocných s AAV.

Plazmaferézy (PF) jsou v léčbě AAV využívány od 80. let 20. století. Rychlé odstranění součástí plazmy včetně autoprotilátek může snižovat postižení dané vaskulitidou, ale zároveň zvyšovat riziko komplikací, např. závažných infekcí (odstraněním protilátek, nutností cévního přístupu či využitím derivátů krve). Ve velké randomizované studii PEXIVAS¹ u 704 pacientů s AAV s glomerulární filtrací sniženu na hodnotu < 50 ml/min/1,73 m² a/nebo s krvácením do plic přidání PF ke standardní terapii nesnížilo výskyt sdruženého cílového ukazatele úmrtí nebo ESKD, a indikace k PF u AAV tak byla v posledních letech živě diskutována.

Nyní komentovaná metaanalýza navázala na předchozí metaanalýzu o PF u AAV z roku 2011.² Původní data byla doplněna o nový přehled a novější výsledky randomizovaných studií zkoumajících účinnost PF u AAV nebo pauciimunní, rychle progredující glomerulonefritidy, které měly dobu sledování aspoň 12 měsíců a byly publikovány do července 2020.

Data byla podrobně statisticky zpracována s výpočtem relativního rizika (RR) i absolutního rozdílu rizika pro celkovou mortalitu, ESKD, závažné infekce, relapsy, závažné nežádoucí účinky a kvalitu života. Vzhledem k tomu, že předpokládané vstupní riziko ESKD a závažných infekcí se lišilo podle vstupní koncentrace kreatininu v séru (S-krea), byli pacienti pro výpočet absolutního rozdílu

rizika v těchto případech rozděleni do čtyř odpovídajících skupin (nízké riziko, S-krea ≤ 200 μmol/l; nižší až střední riziko, S-krea > 200–300 μmol/l; střední až vyšší riziko, S-krea > 300–500 μmol/l; vysoké riziko, S-krea > 500 μmol/l nebo vyžadující dialýzu).

Využito bylo celkem devět randomizovaných studií zahrnujících 1 060 účastníků s mediánem sledování tři roky, pro některé studované parametry ale nebyla data ve všech studiích dostupná. V metaanalýze nebyl prokázán vliv PF na celkovou mortalitu v čase 12 měsíců (RR = 0,9; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,64–1,27) ani v dlouhodobějším sledování (RR = 0,93, 95% CI 0,73–1,19), a to ani v podskupinách se S-krea nad vs. pod 500 μmol/l či s krvácením do plic nebo bez krvácení do plic. Naopak PF pravděpodobně snižují výskyt ESKD v čase 12 měsíců (RR = 0,62, 95% CI 0,39–0,98), s hraničním výsledkem v dlouhodobém sledování (RR = 0,79, 95% CI 0,58–1,08). Výsledky se opět nelišily v podskupinách pacientů se S-krea nad vs. pod 500 μmol/l. Absolutní rozdíl (pokles) rizika ESKD při provedení PF v jednotlivých podskupinách podle hodnoty S-krea vzhledem k vyššímu vstupnímu riziku stoupal se stoupajícím S-krea (od 0,08 % ve skupině s nízkým rizikem po 16 % ve skupině s vysokým rizikem). PF ale zároveň zvyšují riziko závažných infekcí v čase 12 měsíců (RR 1,27, 95% CI 1,08–1,49) a zřejmě i v dlouhodobém sledování (RR 1,13, 95% CI 1,03–1,24). Absolutní rozdíl (vzestup) v riziku infekcí v podskupinách podle hodnoty S-krea opět stoupal (od 2,7 % ve skupině s nízkým rizikem po 13,5 % při vysokém riziku). Metaanalýza neprokázala významný vliv PF na jiné studované parametry (např. relapsy, kvalitu života či jiné závažné nežádoucí účinky).

Závěrem autoři shrnují, že PF u AAV nemá vliv na mortalitu, snižuje riziko ESKD v čase 12 měsíců, ale zvyšuje riziko závažných infekcí.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) zahrnující zejména granulomatózu s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidu jsou vaskulitidy malých cév s variabilním klinickým obrazem, průběhem i závažností, se kterými se setkávají lékaři různých odborností.³ Přes všechna zlepšení a nové možnosti terapie AAV v posledních desetiletích jsou tato onemocnění stále spojena s vyšší mortalitou i morbiditou v porovnání se stejně starou zdravou populací a s vysokým rizikem vzniku ESKD.⁴ Je známo, že zásadní podíl na mortalitě zejména v prvním roce po diagnóze vaskulitidy mají infekční komplikace, v dalších letech jsou to pak nejčastěji kardiovaskulární onemocnění.^{4,5}

Plazmaferézy (PF) se u AAV využívaly dlouhá desetiletí na základě předpokládaného biologického efektu a výsledků menších studií. Randomizovaná studie MEPEX prokázala u pacientů s hodnotou S-krea > 500 $\mu\text{mol/l}$ léčených PF (v porovnání s pacienty léčenými i.v. methylprednisolonem bez PF) po třech měsících vyšší procento pacientů s funkcí ledvin nezávislou na dialýze a snížení rizika ESKD v čase 12 měsíců,⁶ v dlouhodobém sledování již ale příznivý vliv PF nebyl patrný.⁷ Zásadním momentem, proč vyvstalo mnoho otázek nad indikací k PF u AAV, ale bylo, když největší randomizovaná studie PEXIVAS neprokázala vliv přidání PF ke standardní terapii na snížení výskytu sdruženého cílového parametru úmrtí nebo ESKD.¹ Téma pak bylo v literatuře opakovaně diskutováno se zastánci⁸ i odpůrci⁹ provádění PF u AAV. Současná doporučení Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2021¹⁰ zaujala celkem strážlivý postoj, kdy PF má být zvážena u pacientů s hodnotou S-krea > 500 $\mu\text{mol/l}$ nebo s rychlým vzestupem hodnoty S-krea a také u pacientů s krvácením do plic a hypoxemií, ale již není paušálně doporučována. Indikována dle KDIGO zůstává PF při současné pozitivitě ANCA a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) protilátek.

Komentovaná metaanalýza přinesla do problematiky využití PF u AAV některé zcela nové poznatky a posloužila jako podklad pro doporučení, která jsou formulována a přehledně graficky zpracována ve stejném časopise *British Medical Journal*¹¹ a kromě PF se věnují stejně jako studie PEXIVAS i otázce dávkování kortikosteroidů.

Zásadním novým poznatkem komentované metaanalýzy bylo, že zatímco PF u AAV zřejmě skutečně snižují riziko ESKD, zvyšují zároveň riziko vzniku infekčních komplikací, což pravděpodobně vysvětluje jednak chybějící vliv PF na celkovou mortalitu a jednak to, proč nemusel být prokázán příznivý vliv PF na sdružený cílový parametr „ESKD nebo úmrtí“ ve studii PEXIVAS.

Jako v řadě jiných oblastí medicíny platí i u PF u AAV, že je třeba hledat kompromis mezi možným rizikem a přínosem pro pacienta. Přesná kalkulace absolutního poklesu či vzestupu rizika v jednotlivých podskupinách pak napomáhá rozhodovat se v individuálních případech, optimálně se zapojením poučených pacientů do rozhodování o jejich léčbě.

Samotná volba terapeutického postupu s PF, nebo bez PF by měla vzít v úvahu i dostupnost terapie, předchozí vývoj onemocnění a individuální rizika pacienta. Přestože se tedy zvolený postup může individuálně lišit, dle zmíněných doporučení v *British Medical Journal* je PF spíše doporučena pro pacienty se středním až vyšším a vysokým rizikem (tedy s hodnotou S-krea > 300 $\mu\text{mol/l}$), zatímco u pacientů s nízkým a nižším až středním rizikem doporučena není. Autoři spíše nedoporučují PF také pro pacienty s krvácením do plic bez současného poškození ledvin.

Na otázku „Plazmaferéza v léčbě AAV: ano, či ne?“, kterou jsme si položili v názvu komentáře, lze nejspíše odpovědět: ANO, ALE jen u vybraných podskupin pacientů, po důkladném zvážení poměru přínosu a rizika.

LITERATURA

- 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.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566–574.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- 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.
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–1043.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84:397–402.
- Kronbichler A, Shin JJ, Wang CS, et al. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:227–231.
- Specks U, Fussner LA, Cartin-Ceba R, et al. Plasma exchange for the management of ANCA-associated vasculitis: the con position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:231–236.
- 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.
- Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2022;376:e064597.

Léčba hypertenze u pacientů s onemocněním ledvin: Souhrn společných doporučení Asociace britských klinických diabetologů a Britské asociace pro nemoci ledvin 2021

Banerjee D, Winocour P, Chowdhury TA, et al. Management of Hypertension in Patients With Diabetic Kidney Disease: Summary of the Joint Association of British Clinical Diabetologists and UK Kidney Association (ABCD-UKKA) Guideline 2021.

Kidney Int Rep 2022;7:681–687.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetes mellitus – hypertenze – chronické onemocnění ledvin – klinická doporučení – standardizované měření tlaku

Článek je souhrnem delšího textu kompletních doporučení obou společností uvedených v titulku; doporučené postupy jsou volně dostupné na internetu i jako příloha komentovaného článku (<https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/Management-of-hypertension-and-RAAS-blockade-in-adults-with-DKD.pdf>). Cílovou populaci představují pacienti s diabetickým onemocněním ledvin, které zahrnuje jak diabetickou nefropatii, tak kterékoliv jiné chronické onemocnění ledvin ve spojení s diabetem. Doporučení mají standardizované označení číslem a písmenem – č. 1 (silné doporučení) nebo 2 (slabé doporučení), síla dostupných důkazů se pak označuje písmeny A–D od nejsilnějších k nejslabším.

Kontrola krevního tlaku by měla probíhat jako standardizované měření v ordinaci, podrobněji popsané na internetu (<https://bihsoc.org/wp-content/uploads/2017/11/BP-Measurement-Poster-Automated-2017.pdf>). Toto měření vyžaduje automatizovaný přístroj. Přesto se doporučuje mít vždy k dispozici přístroj s možností manuálního měření a použít ho vždy při nepravidelné srdeční akci. Toto měření by pacient měl doplňovat i měřením doma.

Nefarmakologická léčba zahrnuje: příjem soli do 5 g denně, konzumaci alkoholu nižší než dvě jednotky denně pro muže a jedna pro ženy, pravidelné cvičení alespoň 30 minut denně nejméně pět dní v týdnu a index tělesné hmotnosti 20–25 kg/m².

Cílový krevní tlak pro různé skupiny pacientů a situace je shrnut v **tabulce 1** (přeloženo z komentovaného článku).

U diabetu typu 1 se vždy doporučuje začínat léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Sartany by se měly podávat pouze při intoleranci nebo kontraindikaci ACEI. Kontrola tlaku je však důležitější než použití konkrétních léků. U pacientů s trvalou albuminurií a poměrem albumin/kreatinin (ACR) > 3 mg/mmol se doporučuje zvážit podání ACEI bez ohledu na tlak, cílové hodnoty by měly být ≤ 130/80 mm Hg u mladších dospělých a ≤ 140/90 mm Hg u jedinců starších 65 let (2D). Nejsou důkazy o tom, že by bylo vhodné podávat ACEI normotenzním jedincům s nižší proteinurií. Léčba blokující renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS) by se měla přerušit během akutního onemocnění. Mladé ženy by také měly tyto léky vysadit před plánovaným otěhotněním.

U diabetiků 2. typu se cílový tlak liší podle ACR u osob ve věku do 75 let, u osob starších 75 let by cílová hodnota měla být nižší než 150/90 mm Hg. U pacientů s pokročilejším renálním selháním (G4 a G5) a rizikem hyperkalemie jsou doporučena dietní opatření, korekce acidózy a kličková diuretika v kombinaci s inhibicí RAAS. Při kalemii ≥ 6 mmol/l se doporučují nové vazáče draslíku.

U pacientů léčených dialýzou se doporučuje k monitoraci léčby domácí měření tlaku nebo ambulantní měření tlaku, pokud není dostupné, pak standardizované měření před

TAB. 1 Cílové hodnoty krevního tlaku (v mm Hg) u diabetiků s různým stupněm poškození renální funkce

Typ diabetu	Stadium poškození ledvin				
	Normální GF normoalbuminurie	Normální GF mikroalbuminurie	CKD G1–G3	CKD G4–G5	CKD G5D
Typ 1	< 140/80–90 (2D)	≤ 130/80 (1B)	≤ 130/80 (1B)	≤ 140/90 (1B) ^a	≤ 140/90 (2D) Interdialytický tlak
	< 120/80 (2D) mladší 30 let	120/80 (2D) a mladší 30 let	120/80 (2D) mladší 30 let	≤ 130/80 (2C) při albuminurii	
Typ 2	< 140/90 (1D)	< 130/80 (2D)	< 130/80 (2D)	≤ 140/90 (1B) ^a	≤ 140/90 (2D) Interdialytický tlak
	< 150/90 (2B) 75 let a více			≤ 130/80 (2C) při albuminurii	

CKD – chronické onemocnění ledvin; G1–5 – stupeň CKD; GF – glomerulární filtrace. V závorkách je uvedena síla doporučení.

^a Vyšší tlak může být vhodný pro všechny pacienty starší 65 let.

dialýzou, při a po dialýze u hemodialyzovaných a standardizované měření v ordinaci u pacientů na peritoneální dialýze.

Základním opatřením ke kontrole tlaku u dialyzovaných pacientů musí být vždy kontrola objemu extracelulární

tekutiny. Pokud je nutná medikamentózní léčba, je možné podávat inhibitory RAAS, betablokatory nebo dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů. Diuretika je možné použít u pacientů s reziduální diurézou.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaný článek je dalším z řady doporučení pro léčbu hypertenze, tentokrát pro relativně úzkou skupinu diabetiků s onemocněním ledvin. Pro tuto cílovou skupinu nemocných existuje málo dostatečně podložených dat a ve většině studií jsou hodnoceni na základě subanalýz, které nemusejí mít dostatečnou statistickou sílu. Guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)¹ pro léčbu hypertenze u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) doporučují cílový tlak u všech pacientů na úrovni nižší než 120 mm Hg systolického tlaku, pokud je tolerován. U diabetiků pouze konstatují, že pro takto nízký tlak nejsou k dispozici validní data.

Velkým přínosem britských doporučení tedy je, že kriticky hodnotí dostupná data a poskytují tak vodítko pro léčbu diabetiků, kteří tvoří velkou skupinu pacientů s CKD. Dále se zabývají i diastolickým tlakem, nejenom systolickým. Doporučení jsou dále shrnuta graficky do jednoho obrázku, což napomáhá orientaci.

Základní nevýhodou podle mého názoru je, že cílové hodnoty tlaku se od sebe pro různé skupiny výrazněji odlišují. Je to dáno oprávněnou snahou poskytovat péči nikoliv uniformní, ale

individualizovanou. Hodnoty systolického tlaku < 120 mm Hg se doporučují jen u mladších 30 let a s funkcí ledvin buď normální, nebo maximálně do stadia chronického onemocnění G3. Studie SPRINT,² která je obvykle citována jako důkaz prospěšnosti nižších hodnot tlaku, zahrnovala sice více než 2 600 pacientů s CKD, ale diabetes byl vylučovacím kritériem pro zařazení, a neposkytne tedy vodítko.

Další nevýhodou jsou dvě další věkové hranice, 65 a 75 let (viz **tabulku 1**). V této věkové skupině biologický věk pacientů, zejména u diabetu typu 2, není v úplné korelaci s věkem kalendářním. Navíc pacienti mají obvykle další komorbidity. V citovaném článku jsou místa, kde se doporučují vyšší hodnoty tlaku jenom u křehkých seniorů starších 75 let. Do této kategorie samozřejmě nepatří všichni jedinci v odpovídajícím věku, ani když mají diabetes a CKD, přestože jde o choroby závažné.

Závěrem lze říci, že doporučení jsou pro praxi poněkud složitější z výše zmíněných důvodů, ale mohou poskytnout pomoc u nezanedbatelné skupiny pacientů, u kterých nejsou dostupná data z randomizovaných studií.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1–S87.
2. SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, et al., Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–1930.

Atypická forma Whippleovy choroby u pacienta po transplantaci ledviny

MUDr. Petr Drenko; prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

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

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní poškození ledvin – imunosuprese – infekce – transplantace ledvin – Whippleova nemoc

Kazuistika

Třiačtyřicetiletý pacient s chronickým onemocněním ledvin na podkladě primární fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS), již téměř 20 let po transplantaci ledviny od kadaverózního dárce, byl nyní přijat k hospitalizaci na naše pracoviště k objasnění etiologie oboustranných plicních infiltrátů.

V posledním roce dochází k postupné progresi dysfunkce štěpu s koncentracemi kreatininu v séru v rozmezí 300–350 μmol/l. Recentní bioptický náález ukazuje chronické změny bez průkazu aktivního rejekčního procesu v terénu pokročilé fibrózy (grade II/III dle Banffské klasifikace). S myšlenkou znovuzařazení pacienta na čekací listinu k preemptivní retransplantaci byl zahájen zvyklý vyšetřovací algoritmus. V rámci vyšetřování je patrná sta-

cionární elevace zánětlivých parametrů (procalcitonin [PCT] 0,6 μg/l, C-reaktivní protein [CRP] 30–50 mg/l). Pacient je však prost jakékoliv orgánově specifické symptomatologie či nespecifického projevu. Na provedeném rentgenu plic čtyři měsíce před admisí je však nově patrné zastření/ložisko nejasné povahy v oblasti průběhu VII. a VIII. žebra vpravo. Pro perzistující laboratorní inflamatorní aktivitu nejasné povahy a nově zjištěný plicní náález je indikováno vyšetření pozitronovou emisní tomografií/výpočetní tomografií (PET/CT) trupu, které ukazuje vícečetné neostře ohraničené plicní infiltráty oboustranně s dominantně periferní distribucí bez významné akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG). Vedlejším nálezem je pak vyšší akumulace FDG v prosáklé stěně pyloru s podezřením na zánětlivé změny. S odstupem jednoho měsíce byla provedena kontrola výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT) popisovaných plicních infiltrátů, kte-



OBR. 1 A 2 HRCT plic. Oboustranné vícečetné neostře ohraničené zánětlivé infiltráty v plicním parenchymu s dominantně periferní distribucí při m. Whipple.

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením.

ré viditelně dál v počtu a velikosti progredují ve všech plicních segmentech oboustranně (obr. 1 a 2). Ze zobrazovacích vyšetření lze usuzovat spíše na oportunní infekční etiologii nežli na drobné alveolární hemoragie. Diferenciální diagnostika plicního procesu byla zahájena za hospitalizace.

V tomto čase dochází k další progresi dysfunkce štěpu s konsekvencemi, které nutí k zahájení pravidelných dialyzačních procedur. S ohledem na plicní léze (ač pro alveolární hemoragie či granulomatózu s polyangiitidou [GPA] nejsou zcela typické) a nedávnou progresi renální dysfunkce (akutní poškození ledvin, AKI) pomýšleno i na imunologickou problematiku, která byla ale následně vyloučena. Přistupujeme tedy k bronchoskopii s bronchoalveolární laváží (BAL) s následným širokým mikrobiologickým rozbohem. Z laváže jsme obdrželi dva pozitivní PCR výsledky, kdy jedním z nich je cytomegalovirus (CMV) a druhým grampozitivní aktinomyketa *Tropheryma whipplei*. Diagnostická kritéria Whippleovy choroby dále doplňuje PAS (periodic acid-Schiff) – pozitivita makrofágů v mikroskopii z odebraného materiálu. Provedená enterobiopsie neprokazuje histopatologické či molekulárně genetické známky přítomnosti infekce *T. whipplei* (viz PET/CT nález v oblasti pyloru). Zahajujeme tedy iniciační intravenózní antibiotickou (ATB) terapii (ceftriaxon 2 g/den) po dobu 14 dní za hospitalizace s následnou dlouhodobou udržovací léčbou Biseptolem (480 mg 2krát denně po dobu jednoho roku) dle doporučeného schématu. Pro pozitivitu polymerázové řetězové reakce (PCR) CMV, ačkoliv virovou etiologii zde neuvažujeme jako dominantní, léčíme

po obvyklou dobu valganciklovirem. Součástí terapie je také redukce stávající trojkombinační imunosuprese (vysazení antimetabolitu a redukce takrolimu).

V průběhu pravidelných intermitentních dialýz dochází ke kolísavé inflamatorní aktivitě (laboratorní i klinické) spolu s neadekvátní odpovědí anémie na léčbu látkami stimulujícími erytropoézu (erythropoietin-stimulating agent, ESA). Kontrolní nízkodávkové CT ukazují jen mírnou regresi velikosti ložisek s občasnou tvorbou plicních výpotků, jejichž infekční etiologie je přinejmenším sporná vzhledem k omezené compliance pacienta k dodržování restriktce tekutin s projevy hypervolemie/hyperhydratace v interdialyzačním období. Za těchto okolností, při uvážení možného symptomatického štěpu v rámci redukované léčby imunosupresiv (IS) či perzistující aktivity Whippleovy choroby při pokračující imunosupresi, indikujeme pacienta ke grafektomii s cílem úplně ukončit podávání imunosupresivní terapie.

Po téměř jednom roce udržovací ATB terapie a třech měsících bez imunosupresivní léčby vidíme na HRCT plic rezidua zánětlivých infiltrátů. Znamenají perzistující aktivitu onemocnění? Prodlužujeme léčbu přípravkem Biseptol a současně pravděpodobně směřujeme ke kontrolnímu hybridnímu vyšetření (PET/CT), jehož výpovědní hodnota v posouzení aktivity (akumulace FDG) reziduálních plicních ložisek je však vzhledem k jejich velikosti nejistá. Červený krevní obraz nyní vykazuje dobrou odpověď na léčbu ESA, inflamatorní aktivita osciluje na nízkých hodnotách (CRP 15–30 mg/l). Pacient zůstává aktuálně asymptomatický.

KOMENTÁŘ

Whippleova nemoc je vzácné infekční onemocnění způsobené pomalu rostoucí aktinomycetou *T. whipplei*, která je běžně přítomna v životním prostředí, zvláště pak v odpadní vodě a kanalizacích. U pracovníků kanalizací je *T. whipplei* často detekovatelná ve stolici, nicméně zřídka jim působí klinické potíže. Předpokládá se genetická dispozice, která umožňuje masivní intestinální kolonizaci, rozšíření do dalších míst infekce, kde lze doložit velkou kumulaci *T. whipplei* s minimální zánětlivou reakcí, ale naopak se zvýšeným zastoupením regulačních *T* lymfocytů. Klasická Whippleova nemoc je multisystémové onemocnění typicky se čtyřmi hlavními symptomy: artralgiemi, chronickým průjmem, ztrátou hmotnosti (resp. obrazem malabsorpce) a bolestmi břicha. Postižena však může být řada dalších orgánů, z nichž je třeba zdůraznit infekci centrálního nervového systému (CNS) s projevy progresivní demence a endokarditidu. U našeho pacienta bylo dominantní plicní postižení, které je u Whippleovy nemoci vzácné a u pacientů po transplantaci ledviny lze v literatuře nalézt jediný popsáný případ.

Diagnostika Whippleovy nemoci je při nespecifické symptomatologii obtížná a sama o sobě přispívá k podhodnocení skutečného výskytu této jednotky. V současné době je situace příznivější vzhledem k možnosti využít molekulárně diagnos-

tických metod k detekci *T. whipplei*. Při klasických symptomech je správným postupem v první fázi vyloučit jiné nemoci charakterizované kloubní symptomatologií, chronickými průjmy, malabsorpcí a hubnutím, jako jsou především idiopatické střevní záněty, jiné střevní infekce, nemoci pojiva a pokročilá HIV infekce. Po vyloučení ostatních příčin je pro diagnózu Whippleovy nemoci kritická endoskopie horního trávicího traktu s enterobiopsií, kde může diagnózu potvrdit pozitivní PAS barvení makrofágů. Vysokou senzitivitu pak má PCR testování z bioptického vzorku. V případě atypické symptomatologie s absencí gastrointestinálních projevů, jako tomu bylo u našeho pacienta, je nezbytná PCR diagnostika materiálu (BAL, likvor atd.). Samotná ATB léčba je rozdělena do dvou fází: iniciační dvoutýdenní fáze s intravenózní aplikací ATB s předpokládáním dobrou in vitro citlivostí optimálně pronikající hematencefalickou bariérou vzhledem k častému asymptomatickému postižení CNS. Tato kritéria splňuje ceftriaxon nebo krystalický penicilin, při alergii je alternativou meropenem. Následná udržovací fáze většinou zahrnuje trimethoprim-sulfamethoxazol podávaný v perorální formě po dobu jednoho roku. Ve většině případů vede léčba k dramatickému zmírnění symptomů v průběhu jednoho až tří týdnů.

Prezentovaná kazuistika poukazuje na běžnou problematiku nemocných po orgánových transplantacích, kdy řada infekcí probíhá atypicky, nacházíme neobvyklé oportunní patogeny

a diagnostické postupy musejí zahrnovat komplexní zobrazovací metody, invazivní vyšetřovací postupy a specializovanou mikrobiologickou diagnostiku včetně molekulárně diagnostických metod.

LITERATURA

1. Swartz MN. Whipple's disease – past, present and future. N Engl J Med 2000;342:648–650.
2. Lagier JC, Papazian F, Fenollar L, et al. Tropheryma whippelii in bronchoalveolar lavage samples: a case control study. Clin Microbiol Infect 2016;22:875–879.
3. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis 2008;8:179–190.
4. Duly F, Altwegg M. Whipple's disease and „Tropheryma whippelii“. Clin Microbiol Rev 2001;14:561–583.
5. Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F, et al. PCR-positive tests for Tropheryma whippelii in patients without Whipple disease. Lancet 1999;353:2214.
6. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxon or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. Gastroenterology 2010;138:478–486.

Primární hyperparatyreóza u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková¹; MUDr. Jana Brunová, CSc.²

¹ Klinika nefrologie IKEM, Praha

² Klinika diabetologie IKEM, Praha

SOUHRN

Primární hyperparatyreóza jako jedna z nejčastějších endokrinopatií se vyskytuje i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kde spíše očekáváme sekundární hyperparatyreózu. V pokročilejších stádiích CKD se však mohou vyskytovat i společně. Odlišení primární a sekundární hyperparatyreózy je důležité vzhledem k rozdílnému terapeutickému přístupu. Zatímco léčba primární hyperparatyreózy je většinou operační, u sekundární hyperparatyreózy postupujeme konzervativně.

KLÍČOVÁ SLOVA: hyperkalcemie – chronické onemocnění ledvin – nefrolitiáza – paratyreoidektomie – primární hyperparatyreóza

Při záchytu zvýšené koncentrace parathormonu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) v první řadě uvažujeme o sekundární hyperparatyreóze. Tedy funkční poruše, která je adaptivní reakcí na metabolické dysbalance při CKD, jako jsou deficit kalcia, vitaminu D, retence fosfátů a s tím spojená zvýšená tvorba fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23). V diferenciální diagnostice ovšem musíme přemýšlet i o autonomní produkci parathormonu při adenomu příštítných tělísek, tedy o primární či terciární hyperparatyreóze. Rozlišení není vždy jednoduché vzhledem k modifikaci klinického obrazu právě onemocněním ledvin, ale je důležité pro volbu správného terapeutického přístupu.

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je jedním z nejčastějších endokrinních onemocnění. Její incidence je 34–120/100 000 pacientů roků u žen a 13–36/100 000 pacientů roků u mužů.¹ Prevalence PHPT činí přibližně 0,86 % v obecné populaci.² Nejčastěji jsou postiženy ženy ve věku mezi 50.–60. rokem. Incidence PHPT v posledních letech stoupá kvůli většímu záchytu asymptomatických forem při screeningových vyšetřeních. Příčinou PHPT je nejčastěji adenom příštítných tělísek (80 %), hyperplazie příštítných tělísek (15–20 %), vzácný je karcinom příštítných tělísek (< 1 %).³ PHPT může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN-1, MEN-2a, MEN-4), syndromu hyperparatyreózy a tumorů mandibuly (HPT-JT), familiární izolované hyperparatyreó-

zy (FIHPT), těžké novorozenecké primární hyperparatyreózy (NSHPT).⁴ V diferenciální diagnostice lehčích forem PHPT je nutné vyloučit familiární hyperkalcemickou hypokalcii, genetické onemocnění způsobené mutací genu pro „calcium sensing receptor“ (CaSR), která snižuje jeho citlivost k Ca^{2+} . Při tomto onemocnění bývají obvykle přítomny mírně zvýšené hodnoty parathormonu a mírná či středně závažná hyperkalcemie, denní exkrece kalcia je velmi nízká (< 100 mg) a poměr clearance kalcia/clearance kreatininu < 0,01.⁵

Primární hyperparatyreóza je nejčastěji diagnostikována v rámci diferenciální diagnostiky náhodně zjištěné hyperkalcemie, v ambulanci nefrologa také v rámci screeningového vyšetření hodnoty parathormonu. Mírné formy hyperparatyreózy jsou často asymptomatické a projeví se pouze laboratorně (zvýšená hodnota parathormonu, hyperkalcemie a přibližně u 40 % pacientů hyperkalciurie, mohou být zvýšeny hodnoty markerů kostního obratu). Výjimečně nacházíme u PHPT normální hodnotu parathormonu, která je neadekvátní zjištěné hyperkalcemii, nebo tzv. normokalcemickou PHPT. Normokalcemická primární hyperparatyreóza je charakterizována jako trvalé zvýšení hodnoty parathormonu při normálních koncentracích korigovaného kalcia (potvrzeno alespoň dvěma vyšetřeními v odstupu tří až šesti měsíců), pokud byly vyloučeny sekundární příčiny hyperparatyreózy. Vzhledem k tomu, že se jedná o diagnózu *per exclusionem*, je

tedy tento subtyp PHPT u pacientů s CKD diagnosticky nejobtížnější. V první řadě musíme vyloučit významný deficit vitamínu D ($25\text{OHD}_3 < 30 \text{ ng/ml}$), dále pak poruchy vstřebávání kalcia při různých malabsorpčních syndromech a efekt medikace ovlivňující vstřebávání, uvolňování a vylučování kalcia (kličková a thiazidová diuretika, lithium, bisfosfonáty, denosumab). V diferenciální diagnostice musíme rovněž pomýšlet na idiopatickou hyperkalciurii.^{6,7} Nemocní s diagnostikovanou normokalcemickou hyperparatyreózou by měli být sledováni každý rok, protože často progredují do hyperkalcemie nebo se u nich vyskytnou komplikace jako nefrolitiáza a osteoporóza i při normální kalcemii.⁸

Symptomatická PHPT pak postihuje především ledviny a kosti – „stone and bone“. Mohou být rovněž přítomny symptomy doprovázející hyperkalcemii, jako jsou polyurie, polydipsie, zácpa, anorexie, zvracení, dehydratace, arytmie, psychická alterace.³

Plně vyjádřené postižení skeletu, které se již zachycuje poměrně vzácně, je označováno jako osteitis fibrosa cystica. Mezi radiografické známky tohoto onemocnění patří obraz demineralizace v oblasti kalvy (obraz soli a pepře), zúžení distální klavikuly, subperiostální resorpční cysty a hnědé tumory. Patognomickou známkou hyperparatyreózy je obraz neostrosti a rozvláknění kortikalis na radiální straně středního článku 2. a 3. prstu ruky. Při denzitometrickém vyšetření je patrné snížení kostní denzity v oblastech s vyšším podílem kortikální kosti, tedy v distální třetině radia.^{3,4} Vertebální kostní denzita (BMD) u primární hyperparatyreózy nekoreluje s rizikem vzniku fraktur, jako užitečnější se ukazuje využití TBS (Trabecular Bone Score), které lépe hodnotí mikroarchitekturu kosti.⁷

Renální postižení zahrnuje hyperkalciurii, nefrolitiázu, vzácněji nefrokalcinózu či redukci renální funkce. Hyperkalcemie poškozuje epiteliální buňky tubulů, především Henleovy kličky, sběrných kanálků a distálního tubulu. Zároveň vede k downregulaci akvaporinových kanálů s následnou polyurií a poklesem koncentrační schopnosti. Hemodynamický efekt hyperkalcemie se projevuje jako snížení krevního průtoku ledvinou a pokles glomerulární filtrace. Parathormon zvyšuje tubulární reabsorpci kalcia a snižuje reabsorpci fosfátů a bikarbonátu, stimuluje alfa hydroxylázy v ledvinách pak zvyšuje tvorbu kalcitriolu. Nefrokalcinóza je charakterizována přítomností ložisek kalcia v renálních tubulech, které se zobrazují jako drobné kalcifikace v oblasti pyramid a meduly.⁹

Gastrointestinální příznaky mohou být funkční – např. anorexie, nauzea, zvracení a konstipace – nebo se mohou projevit vředovou chorobou v důsledku zvýšené sekrece kyseliny solné podmíněné hyperkalcemií nebo pankreatitidou, jež bývá komplikací kalcitry v pankreatických vývodech.

K dalším projevům trvalé hyperkalcemie patří konjunktivální kalcifikace a oční keratopatie, svalová slabost, neuropsychiatrické příznaky, jako jsou apatie a deprese.

Těžká neléčená hyperkalcemie vede k srdečním arytmiím a kómatu.

Specifika primární hyperparatyreózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Pokud u pacienta s CKD G1–G5 zjistíme hyperparatyreózu s hyperkalcemiemi a pacient neužívá medikaci, která by mohla být příčinou vysokých kalcemií (vysoké dávky vitamínu D, thiazidová diuretika, lithium), a má normální nebo zvýšené odpady vápníku do moči, jedná se s velkou pravděpodobností o primární hyperparatyreózu. Při normokalcemii je odlišení primární a sekundární hyperparatyreózy obtížnější. K diagnóze primární hyperparatyreózy se budeme přiklánět spíše u méně pokročilých stadií CKD, při normálních hodnotách vitamínu D, hyperkalciurii, normo- či hypofosfatemii, při symptomatické hyperparatyreóze a tehdy, pokud je zobrazovacími metodami již prokázáno zvětšené příštítné tělísko. V opačných případech jistě neuděláme chybu, pokud zahájíme léčbu kalcitriolem (ev. parikalcitolem u CKD G3–G5) a vyčkáme jejího efektu. U primární hyperparatyreózy normalizace hodnoty parathormonu nedosáhneme. Při interpretaci laboratorních výsledků nezapomínejme na vliv pH na kalcemii (acidemie vede k ionizované hyperkalcemii, alkalemie k ionizované hypokalcemii).

Obě onemocnění, primární i sekundární hyperparatyreóza, se mohou u pacientů s CKD, zejména nacházet-li se v pokročilejších stadiích, vyskytnout současně. U jedné naší pacientky, která měla známou diagnózu primární hyperparatyreózy zachycené již v časném stadiu své diabetické nefropatie a došlo u ní kvůli odmítnutí operačního řešení k rozvoji těžké symptomatické hyperparatyreózy s plně vyjádřenou osteitis fibrosa cystica, hyperkalcemiemi a hypofosfatemii, byl přítomen deficit vitamínu D (pro významné hyperkalcemie byla dlouhodobě bez suplementace). Tato pacientka souhlasila s operací až ve stadiu CKD G5, kdy byla provedena totální paratyreoidektomie objemného adenomu jednoho příštítného tělíska a tří zvětšených tělísek s nálezem difúzní hyperplazie, tedy kombinace primární a sekundární hyperparatyreózy. Při operačním řešení hyperparatyreózy u pacientů s pokročilejšími stadii CKD doporučujeme volit chirurgické pracoviště se zkušenými operátory, kteří při výkonu neodstraní pouze cíleně adenom, ale provedou i peroperační revizi zbývajících příštítných tělísek a o jejich eventuálním odstranění se rozhodnou dle peroperačního nálezu. Lze tak do jisté míry předejít budoucím reoperacím.

U pacientů léčených dialýzou je ve hře již tolik faktorů, které ovlivňují laboratorní nálezy, že odlišení jednotlivých forem hyperparatyreózy je často nemožné a diferenciální diagnóza primární a terciární hyperparatyreózy je spíše předmětem k akademické diskusi, než že by měla klinický význam pro pacienta. U dialyzovaných pacientů je paratyreoidektomie indikována při selhání konzervativní léčby. Naši pracovní diagnózu definitivně potvrdí většinou až výsledek histologie.

Vyšetření

Při podezření na primární hyperparatyreózu provádíme:¹⁰

- laboratorní vyšetření – stanovení hodnoty parathormonu (metody II. nebo III. generace), kalcemie (ionizované nebo korigované kalcium), fosfatemie, alkalická fosfatáza, kalcie/24 h a stanovení poměru clearance kalcia/clearance kreatininu. Vyšetření by mělo být provedeno po přerušení hyperkalcemizující medikace (thiazidy, lithium);
- zobrazovací vyšetření – ultrasonografie a ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie/výpočetní tomografie), při diagnostických rozpacích výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) s cholinem;
- pro posouzení klinických projevů PHPT – DEXA (L páteř, femur, distální třetina předloktí) + VFA (vertebral fracture assessment) nebo RTG hrudní páteře k vyloučení fraktury, eventuálně RTG rukou;
- ultrazvukové vyšetření ledvin pro zhodnocení přítomnosti nefrolitiázy či nefrokalcinózy, „stone risk profile“ (biochemické vyšetření moči – pH, denní odpady kalcia, oxalátů, kyseliny močové, kreatininu, citrátů, cystinu, fosfátů, magnesia, sodíku).

Terapie

Léčebnou metodou volby je chirurgické odstranění adenomu příštítných tělísek – paratyreoidektomie.

Indikací paratyreoidektomie je:^{4,10}

- primární hyperparatyreóza u pacientů mladších 50 let;
- hyperkalcemie – korigovaná sérová koncentrace kalcia převyšuje normu o více než 0,25 mmol/l;

- symptomatická primární hyperparatyreóza – kostní komplikace (snížené BMD T skóre $\leq 2,5$ nebo vertebrální fraktura), renální komplikace (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², kalcieurie > 10 mmol/den, nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza).

Jestliže pacient nesplňuje indikační kritéria pro paratyreoidektomii, je doporučována reevaluace daných kritérií jednou ročně. U pacientů, u kterých by bylo indikováno provedení paratyreoidektomie, ale jejich zdravotní stav neumožňuje operační zákrok provést, je léčebnou alternativou podávání kalcimimetik.

Závěr

Primární hyperparatyreóza se vyskytuje ve třech různých fenotypech: 1. plně vyjádřená PHPT s hyperkalcemiemi a komplikacemi, 2. normokalcemická PHPT, 3. asymptomatická PHPT, tedy hyperparatyreóza s hyperkalcemiemi bez orgánových komplikací. Zatímco první podtyp nečiní ani u pacientů s CKD větší diagnostické obtíže, odlišení normokalcemické PHPT od sekundární hyperparatyreózy je obtížnější. Většinou vyžaduje podrobnější a komplexnější vyšetření a dlouhodobější sledování případného efektu konzervativní léčby. Asymptomatická PHPT je u pacientů s pokročilejší CKD tak trochu „tricky“ kategorií, protože za jeden z orgánových projevů je považován i pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m². Do jaké míry přispívá mírná PHPT k progresi CKD, a naopak CKD k progresi PHPT, není zatím zcela objasněno. A je otázkou, zda u starších polymorbidních pacientů, kdy je PHPT jen mírná, indikovat operační výkon pouze na základě indikačního kritéria snížené eGFR.

LITERATURA

1. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1122–1129.
2. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* 2013;154:1232–1238.
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168–178.
4. Kršek M, Čáp J, Šumník Z, et al. Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparatyreózy a hypoparatyreózy. *Vnitř Lék* 2021;67(Suppl. A).
5. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:19.
6. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBM Plus* 2020;4:e10391.
7. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS) – a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1963–1970.
8. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:413–421.
9. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N87–N94.
10. Bilezikian JP, Brandi. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561–3569.

CO VÍTE O ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

ZPROSTŘEDKOVANÉHO KOMPLEMENTEM

C3 glomerulopatie (C3G)

je vzácná skupina chronických onemocnění ledvin charakterizovaná **depozicí C3 proteinu** v glomerulech¹

Dysregulace alternativní cesty komplementu

se podílí na patogenezi onemocnění¹

2

SUBTYPY

- se rozlišují podle denzity depozitů C3b:¹
- nemoc s ukládáním denzních depozit (**DDD**)
 - C3 glomerulonefritida (**C3GN**)

Mezi klinické projevy patří

PROTEINURIE,
HEMATURIE

a nízká hladina C3 v séru²



Nejčastějšími příznaky, které **ovlivňují** kvalitu života jsou **únava** a **otoky**³



Takto nemocné **děti** vykazují špatné studijní výsledky a nízké **SEBEVĚDOMÍ**³



Stav ~5 z 10 pacientů

progreduje do **SELHÁNÍ LEDVIN** během 10 let od stanovení diagnózy²



Pacienti **POTŘEBUJÍ**

účinnou a bezpečnou **LÉČBU**, která může zabránit progresi tohoto onemocnění³



Pacienti a pečovatelé se potýkají s **nedostatkem informací o nemoci**

a **souvisejícího poradenství**³

Pacienti vnímají **ZPOŽDĚNÍ** ve **stanovení** diagnózy³



NOVARTIS | Reimaging Medicine

REFERENCE: 1. Smith RJH, et al. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):129-143. 2. Medjeral-Thomas NR, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(1):46-53. 3. Tyagi N, et al. Poster (PUK33) presented at the ISPOR-EU, November 2-6, 2019, Copenhagen, Denmark. Available from <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2019-3121/96225>.

Novartis s. r. o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

Čítajte **NOVÝ** elektronický časopis o zdravotníctve a medicíne

