

postgraduální nefrologie

číslo 1

nezávislý informační bulletin | ročník XXI | březen 2023

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

Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická
a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

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 Novinky v léčbě Alportova syndromu

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

NÁZOR HOSTA

7 Infekce močových cest u dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

ČLÁNKY S KOMENTÁŘEM

15 Budesonid potvrdil efekt v léčbě IgA nefropatie ve studii NeflgArd: konec éry systémových kortikosteroidů?

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

18 Korekce hypokalemie snižuje u peritoneálně dialyzovaných pacientů riziko peritonitidy

MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.

21 Můžeme u pacientů s anti-GBM nefritidou odhadnout jejich renální prognózu?

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

24 Příznivé renální účinky tirzepatidu u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem

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

27 Intenzivní snížení tlaku u pacientů s CKD a riziko nežádoucích výsledků

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

30 Preskripce a adekvátnost peritoneální dialýzy v klinické praxi: core curriculum 2023

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

KAZUISTIKY

34 Akutní selhání ledvin při cholemičké nefróze

MUDr. Vojtěch Krátký, Ph.D.; MUDr. Martin Kment; MUDr. Hana Šafránková, Ph.D.

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

CKF Česká nadace
pro nemoci ledvin™
Czech Kidney Foundation



Informační bulletin Postgraduální nefrologie • Vydává 4× ročně MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.



MEDICAL TRIBUNE CZ

člen skupiny



Süddeutscher Verlag

Redakce: Mgr. Klára Procházková, Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a zlom: David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová

ISSN: 1214-178X

Evidenční číslo MK ČR: E 14238

Názory publikované v tomto periodiku se nemusejí nutně shodovat s názory nakladatele nebo sponzora.

Copyright © 2023 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.

Novinky v léčbě Alportova syndromu

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Alportův syndrom (AS) je dědičná glomerulopatie, jež se projevuje mikroskopickou hematurií a proteinurií. K selhání funkce ledvin dochází u mladých pacientů, nejčastěji ve třetí dekádě života. Je způsobena mutacemi v genech *COL4A3*, *COL4A4* s autozomálně recesivním nebo dominantním přenosem nebo mutacemi v genu *COL4A5* s X-vázaným přenosem.

Všichni pacienti s AS by měli od dětství užívat inhibitory RAS (systému renin-angiotenzin), které zpomalují progresi onemocnění. Na základě výsledků studie DAPA-CKD a další menší studie předpokládáme pozitivní efekt dapagliflozinu i u pacientů s AS. Nyní probíhají studie u AS s blokátory endotelinového receptoru (atrasentanem a sparsentanem). Přípravek snižující hodnoty lipidů R3Ro1 je nyní podáván ve studii u pacientů s AS a fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS). Studie s hydroxychlorochinem u dětí s AS probíhá nyní v Číně. Nedávno byla dokončena studie s bardoxolonem, který u pacientů s AS vedl ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Zásadní bude pro pacienty nalezení zodpovědné mutace, protože do budoucna bude léčba individualizována podle typu mutace cestou převedení na méně závažné změny na úrovni RNA a proteinu.

KLÍČOVÁ SLOVA: Alportův syndrom – bardoxolon – dapagliflozin – genetika – terapie

Úvod

Alportův syndrom (AS) je nejčastější dědičná glomerulopatie, která se projevuje mikroskopickou hematurií, postupně se přidává proteinurie a zhoršuje se renální funkce. K selhání ledvin dochází často u mladých pacientů ve třetí a čtvrté dekádě života. Strukturní abnormality glomerulární bazální membrány (GBM) jsou způsobeny mutacemi genů *COL4A3* a *COL4A4* na 2. chromozomu a genu *COL4A5* na chromozomu X. Prevalence AS se odhaduje na 1/5 000 až 1–9/100 000 obyvatel. Patogenní varianta genu *COL4A5* byla nalezena u 1/2 320 jedinců a varianty *COL4A3* a *COL4A4* u 1/106 jedinců v populaci bez jednoznačné renální choroby.¹ V nedávné studii bylo zjištěno, že jedna třetina dědičných monogenních nefropatií je spojena s mutacemi v genech *COL4*.²

Necelých 80 % případů tvoří X-vázané formy AS (XLAS) způsobené mutacemi v genu *COL4A5*, 5 % případů tvoří autozomálně recesivní formy (ARAS) způsobené mutacemi v genech *COL4A3* a *COL4A4*. Nejhorší prognózu mají rozsáhlé delece a nonsense mutace genu *COL4A5*, kdy dochází k selhání ledvin do 25 let. Formy s autozomálně dominantním přenosem (ADAS) mají také mutace v genech *COL4A3* a *COL4A4*, k selhání ledvin dochází většinou později než u XLAS a ARAS. U pacientů s ADAS lze před-

pokládat horší prognózu u pacientů s proteinurií, fokálně segmentální glomerulosklerózou (FSGS) v renální biopsii a u pacientů s poruchou sluchu. Přestože ženy přenašečky XLAS mají většinou mírné klinické formy onemocnění, je doporučeno je hodnotit jako pacientky s AS, ne jako přenašečky. Diagnóza tenkých bazálních membrán by již neměla být používána.³ Dále mohou mít pacienti mutaci v genu *COL4A4* a *A3*, jedná se o tzv. digenické mutace. Pokud jsou lokalizovány na různých chromozomech (trans-pozice), mají nemocní obdobnou prognózu jako pacienti s ARAS, pokud se mutace nacházejí na jednom chromozomu (cis-pozice), mají nemocní prognózu jako pacienti s ADAS.⁴ Mutace *COL4* byly identifikovány u 38 % pacientů s FSGS a pozitivní rodinnou anamnézou.⁵ Tito pacienti by měli být klasifikováni jako pacienti s AS a imunosupresivní léčba je u nich bez efektu.

Současné terapeutické možnosti, klinické studie

Alportův syndrom vyžaduje spolupráci nefrologa, patologa, klinického a molekulárního genetika. Důležitá je podrobná rodinná anamnéza, i když klinický průběh může být variabilní i v rámci jedné rodiny. Přesné zjištění konkrétních mutací u pacientů povede v budoucnu k individualizaci léčby. Všichni pacienti s AS by měli dodržovat

režimová opatření, omezit solení, mírně omezit příjem živočišných bílkovin, vést zdravý životní styl. Pacienti by již od dětského věku měli být léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Jedná se většinou o mladé pacienty bez komorbidit, a proto by mělo být zvažováno zařazení do dostupných klinických studií.

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

ACEI ramipril u myších modelů s ARAS vedl ke snížení proteinurie, v ledvinách ke zmírnění fibrózy a celkově ke zlepšení přežití ve srovnání s neléčenými myšími modely. Podávání ramiprilu významně oddálilo nástup renálního selhání u 174 mužů s XLAS ve srovnání se 109 neléčenými muži s XLAS během 20leté studie.⁶ Na základě studie EARLY PROTECT je nyní doporučeno podávat ramipril u všech dětí s AS starších dvou let s mikroskopickou hematurií s mikroalbuminurií nebo bez mikroalbuminurie. Časné podávání ramiprilu snižuje riziko progresu až o 50 %. Efekt ACEI byl na základě Evropského registru pacientů s AS zjištěn i u heterozygotů s AS. Blokátor AT₁ losartan je u dětí, které netolerují ramipril, také bezpečný a účinný. Nyní začíná nová studie FIONA OLE u dětí s chronickým onemocněním ledvin a proteinurií, kde bude k terapii ACEI nebo blokátorem AT₁ přidán nesteroidní selektivní antagonist mineralkortikoidního receptoru finerenon.

Inhibitory SGLT2 a metformin

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) vedou ke snížení vazodilatace aferentní arterioly v glomerulu, a tím dochází ke snížení intraglomerulárního tlaku, které je následováno snížením proteinurie.⁷ Ve studii DAPA-CKD, jež zahrnuje 4 304 diabetiků i nediabetiků, bylo i šest pacientů s AS.⁸ Dapagliflozin významně zpomalil pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR), oddálil nástup terminálního selhání ledvin (ESRD) a snížil kardiovaskulární rizika. V další malé studii u pacientů s ARAS a dapagliflozinem došlo také k významnému snížení proteinurie.⁹ Inhibitory SGLT2 můžeme zkusit nyní podávat i pacientům s AS, protože jsou dostupné pro pacienty do stadia CKD3 a s poměrem protein/kreatinin v moči (PCR) > 0,2 g/g kreatininu.

Biguanid metformin snižuje v intersticiu ledvin zánět a fibrózu. Podávání metforminu zpomalilo progresi renální insuficience a prodloužilo přežití u myši s AS.¹⁰ Metformin je kontraindikován u pacientů s CKD4 pro riziko laktátové acidózy. V Číně nyní začíná studie s metforminem u dětí (10–17 let) s AS. Vstupní dávka metforminu bude 500 mg denně, následně dle tolerance bude zvýšena až na 1 500 mg denně. Metformin bude podáván až dva roky a budou sledovány proteinurie a eGFR.

Bardoxolon

Bardoxolon metyl je semisyntetický triterpenoid aktivující transkripční faktor Nrf2, který ovlivňuje expresi stovek genů, jež se podílejí na regulaci zánětu, oxidačního stresu a buněčného metabolismu. Studie s bardoxolonem probí-

hají nebo byly dokončeny u řady dalších renálních chorob, u diabetické nefropatie, IgA nefropatie, FSGS a autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin (ADPKD). Studie BEACON u diabetiků byla předčasně pozastavena pro zvýšený výskyt případů srdečního selhání.¹¹

U pacientů s AS byly nedávno publikovány výsledky multicentrické dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie CARDINAL u 157 pacientů s AS ve věku 12–70 let. Sedmasedmdesát pacientů dostávalo bardoxolon, průměrná eGFR dosahovala 62,7 ml/min/1,73 m² a průměrný poměr exkrece albuminu/kreatininu (ACR) byl 141 mg/g. Pacienti ve skupině bardoxolonu měli lépe zachovanou eGFR po 48 a 100 týdnech léčby. Průměrný pokles eGFR po 100 týdnech činil –1,0 ml/min/1,73 m² u pacientů na bardoxolonu a –8,4 ml/min/1,73 m² u pacientů na placebo.¹² Nárůst mikroalbuminurie při podávání bardoxolonu je připisován zlepšené glomerulární filtraci. Byl popsán i ve studii BEACON a po šesti měsících léčby mikroalbuminurie klesla. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl vzestup hodnoty transamináz. K potvrzení pozitivního vlivu bardoxolonu na zachování renální funkce u AS by měly následovat další studie.

Inhibitory receptoru A pro endotelin (ETAR) a inhibitory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB)

Sparsentan, duální inhibitor ETAR/ARB, snížil proteinurii a prodloužil přežití u myších modelů s AS.¹³ Nyní probíhá klinická studie EPIK (NCT05003986) u dětských pacientů s různými glomerulonefritidami (uPCR > 1 g/g). Do této studie jsou zařazováni i pacienti s AS. Atrasentan, selektivní inhibitor ETAR, pozitivně ovlivnil proteinurii a renální riziko u pacientů s diabetickou nefropatií, i když jeho podávání bylo často doprovázeno otoky a anémií.¹⁴ Nyní je zkoušen ve studii AFFINITY (NCT04573920), kam jsou zařazováni pacienti s glomerulonefritidami a proteinurií, tedy i pacienti s AS.

Anti-miRNA-21 terapie

MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující úseky RNA, které regulují genovou expresi mRNA. Zvýšený výskyt miRNA-21 po akutním nebo chronickém poškození ledvin je spojen s výraznějšími zánětlivými změnami následovanými fibrózou tubulointersticia. Oligonukleotidy blokující miRNA-21 vedly u myších modelů k ochraně renálních parametrů a lepšímu přežití. Zvýšená exprese miRNA-21 byla popsána i u pacientů s AS a vyšší exprese byla spojena s horším klinickým průběhem AS.¹⁵ V rámci klinické studie HERA dostávali pacienti s AS od roku 2019 každý týden podkožní injekci s lademirsénem (anti-miRNA-21). Studie byla v roce 2022 ukončena, protože po předběžném hodnocení nebyl zjištěn žádný vliv na proteinurii a renální funkce.

Přípravky snižující koncentraci cholesterolu v buňkách

V kůře ledvin animálních modelů s AS byla zjištěna akumulace esterifikovaného cholesterolu a triglyceridů.

U myších modelů s AS byl prokázán pozitivní efekt statinů na proteinurii.¹⁶ Nyní probíhá studie s malou molekulou R3Ro1 (NCT05267262) u pacientů s AS a FSGS. Tato molekula zvyšuje množství funkčních transportérů ABCA1 v buňkách. Tyto transportéry závislé na ATP zvládají vyloučit nadbytek cholesterolu z buněk.

Hydroxychlorochin

Hydroxychlorochin, antimalarikum, inhibuje produkci cytokinů přes toll-like receptory. Hydroxychlorochin se využívá u léčby SLE, u pacientů s IgA nefropatií vedl k obdobné redukci proteinurie jako kortikosteroidy.¹⁷ V Číně nyní začíná studie s hydroxychlorochinem u 50 dětských pacientů s AS. Jako primární cíl sledování byla překvapivě zvolena redukce erytrocyturie, pokles proteinurie a ovlivnění eGFR představují sekundární cíle této studie.

Budoucí možnosti léčby

Molekuly umožňující přečíst terminační kodony

V přítomnosti nesmyslné (nonsense) mutace na začátku genů *COL4* vznikají kratší řetězce $\alpha 3$, $\alpha 4$ a $\alpha 5$ kolagenu IV bez domény NC1, a proto nemůže dojít k tvorbě heterotrimerů kolagenů, které jsou nezbytné pro funkční glomerulární bazální membránu. Dnes již existují molekuly, které jsou schopny přečíst terminační kodony (UGA, UAG, UAA) na úrovni RNA. Na buněčných kulturách od pacientů s AS s nonsense mutacemi je pak zkoumáno, zda tyto mutace projdou při translaci po působení specifických ribozomálních selektivních glykosidů.¹⁸ Tyto molekuly jsou nyní zkoušeny v rámci klinické studie fáze 2 u pacientů s cystickou fibrózou a cystinózou. U pacientů s AS a nonsense mutacemi nyní také začne studie fáze 2 se subkutánně podávanou molekulou ELX-02.

Přeskočení exonu

Přeskočení exonu je způsob sestřihu RNA používaný k tomu, aby buňky přeskakovaly mutované exony, což vede ke zkrácení, ale stále funkčnímu proteinu navzdory genetické mutaci. Vznikají tak in-frame delece na úrovni RNA, což vede k menšímu poškození než například terminační kodon s následným předčasným ukončením translace bílkovin. Speciální oligonukleotidy se většinou vážou do oblastí následného sestřihu. Vadný exon je tedy vystřižen spolu s introny. Tato terapie je používána například u Duchenneovy svalové dystrofie. U AS byl zjištěn mírnější fenotyp s pozdějším renálním selháním u ani-

málního modelu po přeskočení mutovaného exonu 21 genu *COL4A5*.¹⁹

Chaperony

Chaperony jsou proteiny, které napomáhají správnému sbalování polypeptidového řetězce do vyšších struktur a skládání podjednotek bílkovin do nadmolekulárních celků. Zabraňují tomu, aby byl nesprávně sbalený protein odstraněn v endoplazmatickém retikulu. Formace řetězců $\alpha 3$, $\alpha 4$ a $\alpha 5$ kolagenu IV obsahují mnoho pórů, kam se mohou chaperony navázat a ovlivňovat skládání a stabilitu kolagenu IV. Chaperony jsou užitečné hlavně u pacientů se záměnnými (missense) mutacemi, které tvoří asi 40 % mutací u AS. Přispívají ke stabilizaci všech tří helixových struktur, a tím ke stabilnější GBM. Chaperony jsou již běžně používány např. u pacientů s Fabryho chorobou. U pacientů s XLAS zvyšoval chaperon PBA (fenylbutyrová kyselina) expresi řetězce $\alpha 5$ kolagenu IV v buněčné linii fibroblastů.²⁰

Úpravy genomu

Genová terapie u AS je zatím testována na animálních modelech. U myšího modelu AS transgenový systém nahradil chybějící kolagen IV v GBM. Nyní jsou studovány různé technologie genových editací na buněčných kulturách podocytů. Tzv. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) a s nimi asociovaný protein 9 vedly ke korekci mutací ve 44 % genu *COL4A3* a v 58 % genu *COL4A5*.²¹ Jedná se o opravu dsDNA po cíleném zlomu, který je proveden sgRNA (single guided) a specifickou endonukleázou. Donorová DNA je pak užita jako templát pro syntézu bez mutace. Velmi obtížná je hlavně manipulace s podocyty, dále by tyto změny musely být provedeny velmi časně, nejlépe již během vývoje plodu. Další otázkou je pak možnost reaktivace zdravé kopie genu *COL4A5*, která by mohla zlepšit prognózu u heterozygotních žen s X-vázanou formou AS.

Závěr

Všichni pacienti s AS by od raného dětství měli být léčeni ACEI. Inhibitory SGLT2 jsou bezpečné a efektivní léky, avšak další studie u AS jsou nutné. Bardoxolon zachovává déle renální funkci, další studie u AS jsou ale zase nevyhnutelné. Nové léky ovlivňující poškození tubulárních buněk, zánět a fibrózu v intersticiu nesplnily pozitivní očekávání, ovšem řada studií ještě probíhá. Do budoucna se jeví jako nadějně individuální léky dle typu mutace, které mohou ovlivnit různými mechanismy genovou expresi.

LITERATURA

- Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, et al. Genomics England Research Consortium. Prevalence estimates of predicted pathogenic *COL4A3*-*COL4A5* variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2273–2290.
- Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int* 2020;98:590–600.
- Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 3(\alpha 4)$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 2018;93:1045–1051.

4. Savige J, Renieri A, Ars E, et al. Digenic Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;8:2273–2290.
5. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:961–970.
6. Gross O, Friede T, Hilgers R, et al. Safety and efficacy of the ACE-inhibitor Ramipril in Alport syndrome: the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients. *ISRN Pediatr* 2012;2012:436046.
7. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 2015;66:255–270.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
9. Song Z, Li Y, Zhou X, et al. Efficacy of dapagliflozin in adult autosomal recessive Alport syndrome. *Kidney Int Rep* 2022;7:2116–2117.
10. Omachi K, Kaseda S, Yokota T, et al. Metformin ameliorates the severity of experimental Alport syndrome. *Sci Rep* 2021;11:7053.
11. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2492–2503.
12. Warady BA, Pergola PE, Agarwal R, et al. Effects of Bardoxolone methyl in Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1763–1774.
13. Dominic C, Brianna D, Duane D, et al. The dual ETAR/AT1 blocker sparsentan slows renal disease, improves lifespan and attenuates hearing loss in Alport mice: comparison with losartan. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:23.
14. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;393:1937–1947.
15. Rubel D, Boulanger J, Craciun F, et al. Anti-microRNA-21 therapy on top ACE inhibition delays renal failure in Alport syndrome mouse models. *Cells* 2022;11:594.
16. Koepke ML, Weber M, Schulze-Lohoff E, et al. Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1062–1069.
17. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effect of hydroxychloroquine on proteinuria in IGA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:15–22.
18. Omachi K, Hirofumi K, Roberge M, et al. Aminoglycoside-induced premature termination codon readthrough of COL4A5 nonsense mutations that cause Alport syndrome. *bioRxiv* 2021.
19. Yamamura T, Horinouchi T, Adachi T, et al. Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5. *Nat Commun* 2020;11:2777.
20. Wang D, Mohammad M, Wang Y, et al. The chemical chaperone, PBA, reduces ER stress and autophagy and increases collagen IV alpha5 expression in cultured fibroblasts from men with x-linked Alport syndrome and missense mutations. *Kidney Int Rep* 2017;2:739–748.
21. Daga S, Donati F, Capitani K, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *Eur J Hum Genet* 2020;28:480–490.

Infekce močových cest u dětí

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole

SOUHRN

Močové infekce patří mezi nejčastější infekce dětského věku. V prvním roce života se vyskytují stejně často u obou pohlaví, v pozdějším věku jsou častěji postiženy dívky. Nejčastějším původcem infekcí močových cest (IMC) je *Escherichia coli*. Na základě anamnézy, fyzikálního vyšetření a chemického vyšetření moči diagnostickým proužkem můžeme s vysokou pravděpodobností na přítomnost IMC usuzovat. Zvolení správného způsobu odběru moči k mikrobiologickému vyšetření je stěžejní pro přesnost diagnostiky močové infekce a snížení rizika falešně pozitivních nálezů. Časné nasazení antibiotické terapie je hlavním principem léčby IMC. Volba antibiotika závisí na typu infekce a lokální citlivosti původců. Komplikované formy akutní pyelonefritidy vyžadují delší dobu antibiotické léčby, případně i intervenci radiologa či urologa. V případě rekurentních IMC je zapotřebí se zaměřit na vyloučení abnormalit močového traktu a dysfunkce močového měchýře a střeva. Riziko dlouhodobých následků v souvislosti s renálním jizvením mají hlavně jedinci s oboustranným postižením ledvin. Tento přehledový článek shrnuje současné poznatky o etiologii, diagnostice i léčbě IMC u dětí.

KLÍČOVÁ SLOVA: dysfunkce močového měchýře a střeva – infekce močových cest – jizvení ledvin – rekurentní močové infekce – vezikoureterální reflux

Úvod

Infekce močových cest (IMC) představují jednu z nejčastějších bakteriálních infekcí dětského věku. Můžeme je rozdělit do dvou základních skupin: infekce horního segmentu (ledvin) – akutní pyelonefritida – a infekce dolního segmentu – akutní cystitida. Právě toto odlišení dle klinických a laboratorních parametrů je důležité pro zvolení adekvátního léčebného postupu a další dispenzarizaci pacienta (**tab. 1**). Správné zařazení typu IMC

bývá obtížnější hlavně u novorozenců a kojenců. Febrilní IMC může vést k jizvení ledvin s významnými následky pro pacienta, proto je potřeba věnovat pozornost včasné diagnostice a léčbě. U dětí s opakovanými IMC je nutné aktivně pátrat po jejich příčině a bránit tak recidivám.

Etiologie

Nejčastějším původcem močových infekcí je gramnegativní tyčinkovitá bakterie *Escherichia coli*, jež je přirozenou

TAB. 1 Klinické a laboratorní parametry dětí s IMC

	Akutní pyelonefritida	Akutní cystitida
Věk	Obvykle mladší děti	Obvykle děti starší dvou let
Teplota	> 38 °C	Afebrilní, ≤ 38 °C
Systémové příznaky	Časté	Vzácné
Symptomy	Bolesti v bedrech	Dysurie, urgence, bolest v podbřišku
Makroskopická hematurie	Vzácně	Častěji
Známky zánětu	CRP > 25 mg/l, FW > 25 mm/h, leukocytóza s posunem doleva v KO	CRP < 25 mg/l, FW < 25 mm/h, normální počet leukocytů v KO

CRP – C-reaktivní protein; FW – sedimentace erytrocytů podle Fahraeuse–Westergrena; IMC – infekce močových cest; KO – krevní obraz.

součástí střevní mikroflóry člověka.¹ Mezi další vyvolavatele patří gramnegativní bakterie *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* a grampozitivní bakterie *Staphylococcus* a *Enterococcus*. Vzácněji se etiologicky uplatní viry – adenovirus, BK virus, coxsackie obvykle u imunosuprimovaných jedinců. U pacientů recentně léčených antibiotiky pro IMC, imunosuprimovaných dětí a u nemocných se zavedeným močovým katétrek můžeme nalézt mykotického původce, nejčastěji je jím *Candida* a *Aspergillus*.² Urogenitální tuberkulóza dětí je v našich podmínkách velmi vzácná.

Výskyt

Prevalence IMC je přibližně 7 % u febrilních kojenců a malých dětí. Četnost závisí na pohlaví, věku a u chlapců na skutečnosti, zda jim byla provedena cirkumcize. Ve věku do tří měsíců nejčastěji onemocní IMC chlapci bez cirkumcize. Obecně v prvním roce života jsou IMC postiženi chlapci a dívky rovnoměrně, v pozdějším věku se močové infekce vyskytují častěji u dívek.³ Prevalence IMC stoupá poté hlavně u dívek v adolescentním věku v souvislosti se zahájením sexuální aktivity. Více než 30 % dětí trpí následně opakovanými močovými infekcemi.⁴

Patogeneze

Nejčastější příčinou IMC je ascendentní infekce. Periuretrální oblast je kolonizována uropatogenními enterickými kmeny bakterií, které se retrográdním pohybem přes uretru dostávají do močového měchýře, případně poté do horního segmentu uropoetického traktu. Dívky mají v porovnání s chlapci kratší uretru a významnější bakteriální kolonizaci periuretrální oblasti, proto je u nich vznik ascendentní infekce snazší. U chlapců zase preputium představuje potenciální rezervoár bakteriálních patogenů. Bakterie mohou být do močových cest zaneseny také při katetrizaci močového měchýře. Hematogenní IMC se vyskytují významně méně často, a to hlavně u dětí v prvních měsících života pod obrazem sepsy.

IMC vzniká v důsledku nerovnováhy mezi virulencí bakterií a obrannými faktory hostitele. *Escherichia coli* je vybavena fimbriemi, které jí umožňují navázat se na buňky uroepitelu a setrávat v urotraktu navzdory proudění moči. Mezi další významné faktory přispívající ke vzniku IMC na straně uropatogenních organismů patří α-hemolysin, M-hemagglutinin a endotoxin. Po invazi uroepitelu patogeny dochází k tvorbě intracelulárního biofilmu, který chrání bakterii před imunitním systémem hostitele. Lokální obranné mechanismy představují místní produkce hleny a sekrece antimikrobiálních peptidů – katelicidinu a α-defensinu. Navíc dochází v uroepitelu k expresi toll-like receptorů se schopností rozeznávat molekulární znaky patogenu a spustit signální kaskádu s následnou produkcí cytokinů, chemokinů a aktivací lymfocytů.⁵ Buňky urotelu produkují interleukin 8, jenž je zodpovědný za kumulaci a aktivaci neutrofilů. Dále je buňkami epitelu tvořen i interleukin 6, který aktivuje C-reaktivní protein

(CRP) a stimuluje produkci slizničního imunoglobulinu A (IgA).⁶ Samotný proud moči a dostatečné vyprazdňování močového měchýře také brání invazi i adhezi patogenů, proto právě obstrukční uropatie a dysfunkce močového měchýře představují jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku močových infekcí. Děti s imunodeficiencemi vzácně trpí opakovanými IMC, jelikož specifická imunita nehraje natolik zásadní roli v ochraně před vznikem IMC.

Klinický obraz

Symptomatologie IMC je značně heterogenní a závisí na lokalizaci postižení – horní nebo dolní segment – i na věku dítěte. V některých případech, častěji u malých dětí, je správná diagnóza určena se zpožděním. Horečka je hlavním příznakem dětí s akutní pyelonefritidou. Starší děti si obvykle také stěžují na bolest břicha či v bedrech, u mladších dětí pozorujeme spíše bolest břicha, případně nechutenství a zvracení. Pacienti s akutní cystitidou udávají často dysurické obtíže – bolesti při močení, bolesti v podbřišku, pociťují také časté nutkání k mikci – polakisurii. Mohou mít rovněž bolesti vyzařující do beder, horečka ale obvykle není průvodním symptomem akutního zánětu močového měchýře. Je nutno mít na paměti, že infekce mimo močový trakt nevylučuje souběžnou IMC.⁷ Velmi nespecifické mohou být příznaky IMC u novorozenců, někteří vykazují známky sepsy, část z nich může být subfebrilní či afebrilní. Také intolerance stravy, zvracení, podrážděnost, hypotermie či protrahovaný ikterus patří mezi symptomy IMC v této věkové kategorii.⁸

Diagnostika

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření může být u dětí s IMC velmi nespecifické. Vzácně lze palpativně rezistenci např. v případě zvětšené ledviny či močového měchýře. U starších dětí může palpce břicha vyvolávat bolesti a diskomfort. Důležité je vyšetření zevních genitálií a perinea, kde je možné odhalit anatomické abnormality, balanitidu, vulvovaginitidu, synchie vulvy a další. Důležitá je také aspekce sakrální oblasti vzhledem k tomu, že patologie v této oblasti se často druzí s diagnózou neurogenního močového měchýře.⁷

Mikrobiologické vyšetření

Diagnóza IMC je založena na přítomnosti klinických příznaků a nálezů signifikantního počtu bakterií v moči. Odběr moči na kultivaci musí předcházet zahájení antibiotické léčby. U starších dětí se nejčastěji používá záchyt středního proudu moči. Při tomto způsobu odběru moči dochází u části pacientů ke kontaminaci mikroby z preputia či z vaginální flóry. Před odběrem je proto vhodné omýt okolí ústí močové trubice mýdlovou vodou, riziko kontaminace vzorku moči u chlapců dále snižuje přetažení předkožky během odběru. Vyšetření moči ze středního proudu je možné i u prekontinentních dětí (kojenců a malých batolat), je však nutno brát v potaz přibližně 25%

riziko kontaminace vzorku moči.⁹ Nález více než jednoho bakteriálního kmene v kultivačním vyšetření moči je suspektní z kontaminace vzorku.² Odběru středního proudu moči lze využít i u mladších dětí. Ke stimulaci mikce u novorozenců a kojenců byly navrženy některé manévry (taktilní stimulace v suprapubické oblasti, paravertebrální masáž v lumbální oblasti). Nevhodný je však odběr moči k mikrobiologickému vyšetření do sběrného sáčku, jelikož je zatížen vysokým rizikem kontaminace. Tento způsob odběru je namístě pouze v případě screeningového chemického vyšetření moči, které by mělo být před zahájením antibiotické léčby potvrzeno invazivním odběrem kultivace moči.¹⁰ Pokud provedení neinvazivního odběru není možné či vhodné, přistupujeme u kojenců a malých batolat k jednorázové katetrizaci močového měchýře. Za zlatý standard odběru moči s minimálním rizikem kontaminace je považována suprapubická punkce s použitím ultrazvuku, tato metoda ale nemá v naší zemi tradici.¹¹

Za signifikantní bakteriurii byl již od 50. let 20. století považován počet bakterií $\geq 10^5$ /ml moči v cévkované moči. U 20 % malých dětí s močovou infekcí byl však zjištěn počet bakterií nižší.¹² Hodnocení bakteriurie závisí na způsobu odběru moči, liší se regionálně i v rámci doporučení jednotlivých odborných společností. Americká pediatrická společnost považuje za signifikantní počet bakterií 5×10^4 /ml moči s nálezem pyurie odebrané katetrizací, Evropská dětská urologická společnost považuje i nižší hodnoty za významné.¹³ Při odběru moči suprapubickou punkcí je obvykle jakákoliv kvantita mikrobů v moči považována za signifikantní. Obzvláště u imunokompromitovaných pacientů, u nichž nebyl vykultivován patogen, je nutno pomýšlet na virovou etiologii. K průkazu virů lze využít kultivaci, častěji však metodu PCR ze vzorku moči.²

Chemické vyšetření moči

Chemické vyšetření moči je obvykle prvním laboratorním vyšetřením, které lze použít při podezření na IMC. Lékaři prvního kontaktu mají k dispozici testovací proužky, kterými mohou v moči detekovat řadu analytů. U většiny pacientů s IMC nacházíme ve vzorku moči leukocyturii, ale často se opomíjí, že u asi 10 % nemocných není počet leukocytů v moči zvýšený.¹¹ Jedná se obvykle o infekce, které nejsou vyvolány *E. coli*. Většina patogenů produkuje nitrit reduktázu, enzym, který katalyzuje přeměnu nitrátů na nitrity, jež jsou následně také detekovány diagnostickými proužky. *Klebsiella* a *Enterococcus* tento enzym neprodukují. Pozitivita nitritové reakce je také méně spolehlivá u kojenců, u kterých dochází při infekci k časté mikci. Nitritový test je vysoce specifický, má ale nízkou senzitivitu. Právě detekce leukocyturie a nitritů patří mezi hlavní diagnostické parametry IMC.¹⁰ V diagnostice IMC využíváme také krevní markery – elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP), prokalcitoninu a leukocytóza v krevním obraze jsou obvykle přítomny u dětí s akutní pyelonefritidou na rozdíl od jedinců s infekcí dolního segmentu močového traktu.

Asymptomatická bakteriurie

V rámci diagnostiky IMC je nutné vyloučit asymptomatickou bakteriurii, jež je definována jako nález signifikantní bakteriurie ve dvou po sobě odebraných vzorcích moči u dítěte bez klinických známek IMC a nálezu patologické leukocyturie. Její incidence je u dětí významně nižší než incidence IMC. Kultivačně se obvykle prokáže *E. coli*. U dítěte s horečkou jiné etiologie je odlišení asymptomatické bakteriurie od IMC velmi obtížné. Bakteriální kmeny *E. coli* spojené s asymptomatickou bakteriurií jsou méně virulentní a jejich fimbrie jsou kódovány odlišnými geny než kmeny vyvolávající IMC.^{2,14} V současné době probíhá výzkum močových biomarkerů k odlišení asymptomatické bakteriurie od IMC.

Sterilní pyurie

Sterilní pyurie je definována jako nález zvýšeného počtu leukocytů v moči u pacienta s negativní močovou kultivací. Může se objevit u dětí s částečně odléčenou močovou infekcí, apendicitidou, tuberkulózou, Kawasakiho nemocí, eventuálně v případech virové, mykotické či parazitární IMC. Dále může doprovázet imunopatologické stavy, jako je systémový lupus erythematosus, glomerulonefritidy, Kawasakiho nemoc, či intersticiální nefritidu, analgetickou nefropatii, nefrolitiázu, případně vzniká v souvislosti s přítomností cizího tělesa v močových cestách.¹⁴

Zobrazovací metody

Hlavním cílem využití zobrazovacích metod v rámci diagnostiky IMC je vyloučení vrozených vývojových vad urotraktu a komplikovaných forem IMC. Nejvíce využívána je sonografie, která je vhodná pro svoji neinvazivitu a absenci ionizujícího záření. Ultrazvukem posoudíme velikost ledvin, stav parenchymu, šířku pánevičky, kalichů, případně močovodů a stěny močového měchýře. Ultrazvuk provádíme obvykle časně u pacientů s febrilní IMC a následně eventuálně v závislosti na klinickém stavu nemocného. K diagnostice akutní pyelonefritidy lze využít také statickou scintigrafii ledvin 99mTc DMSA, nicméně toto vyšetření je spojeno s ionizujícím zářením a horší dostupností, proto se v rámci diagnostiky využívá pouze výjimečně. Statickou scintigrafii indikujeme častěji k detekci renálního jizvení s odstupem času od proběhlé infekce. Mikční cystoureterografie (MCUG) je rentgenové vyšetření spojené s podáním rentgen kontrastní látky do močového měchýře po jeho katetrizaci. Jedná se o zlatý standard detekce vezikoureterálního refluxu (VUR). V průběhu času se indikace MCUG významně zúžily, ale stále nejsou názory na nutnost provedení tohoto vyšetření jednotné. V současnosti MCUG provádíme na našem pracovišti v souladu s postupem Americké pediatrické společnosti u dětí s opakovanými akutními pyelonefritidami, dále u pacientů se závažným či atypickým průběhem IMC, etiologií jinou než *E. coli* či u jedinců se zjevnou anatomickou abnormalitou diagnostikovanou sonografickým vyšetřením – dilatace vývodného močové-

TAB. 2 Nejčastější onemocnění, jež zvažujeme v diferenciální diagnostice akutní cystitidy¹⁵

Diagnóza	Dysurické obtíže	Patologická leukocyturie
Balanitida	+	+
Vaginitida, cizí těleso	+	–
Behçetova choroba	+	+
Kawasakiho nemoc	+	+
Enterobióza	+	–
Obstipace	+	–
Apendicitida	+/-	+
Kolitida, terminální ileitida	–	+
Stevensův–Johnsonův syndrom	+	+

ho systému, hypo-/dysplazie ledviny, patologie močového měchýře a další.¹⁰ MCUG lze vyšetřit časné u pacienta se залеченou IMC nebo s odstupem času od proběhlé infekce.

Diferenciální diagnostika

Na akutní pyelonefritidu by mělo být včas pomýšleno v rámci diferenciální diagnostiky febrilního dítěte. Velmi důležité je provést odběr vzorku moči k mikrobiologickému a biochemickému vyšetření před zahájením antibiotické léčby. Dysurické obtíže či leukocyturie, pří-

znaky typické pro akutní cystitidu, mohou být přítomny i u řady dalších onemocnění (tab. 2). U dětí s přetrvávající hematurií či proteinurií bez nálezů infekční příčiny je nutno pomýšlet na jiná renální neinfekční onemocnění. V případě polakisurických obtíží, urgencí a inkontinence u dětí s negativní kultivací moči je důležité vyloučit často opomíjenou diagnózu – dysfunkci mikce. U adolescentů je potřeba zvážit také sexuálně přenosné choroby vyvolávající symptomatickou uretritidu. Nejčastěji se uplatňují *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Trichomonas vaginalis*.

TAB. 3 Parenterální antibiotika vhodná k parenterální antibiotické léčbě akutní pyelonefritidy

Ampicilin/sulbaktam	100–200 mg ampicilinu/den ve 4 dávkách, max. dávka 2 g ampicilinu na dávku
Amoxicilin/kyselina klavulanová (5 : 1)	Věk: < 3 měsíce: 50 mg/kg/den ve 2 dávkách > 3 měsíce: 75 mg/kg/den amoxicilinu ve 3 dávkách
Cefuroxim	75–100 mg/kg/den ve 3 dávkách
Cefotaxim	100–150 mg/kg/den ve 3–4 dávkách
Ceftriaxon	50 mg/kg/den v 1 dávce, max. denní dávka: 2 000 mg
Ceftazidim	100–150 mg/kg/den ve 3 dávkách
Cefepim	100 mg/kg/den ve 2 dávkách u dětí < 40 kg, max. dávka: 1 g u mírných, středně závažných IMC, 2 g u závažných IMC
Piperacilin/tazobaktam (PIP/TAZ)	Věk: < 2 měsíce: 240–300 mg piperacilinu/kg/den v 6 denních dávkách Věk: ≥ 2 měsíce: 240–300 mg piperacilinu/kg/den ve 3–4 denních dávkách Max. denní dávka: 16 g/den
Gentamicin*	7,5 mg/kg/den ve 3 dávkách nebo v dávkování 1× denně: věk: 1 měsíc–5 let: 7,5 mg/kg/den 5–10 let: 6 mg/kg/den > 10 let: 4,5 mg/kg/den
Amikacin**	15–22,5 mg/kg/den ve 3 dávkách nebo v dávkování 1× denně 15 mg/kg/den

* Při dlouhodobém podávání gentamicinu je nutné monitorovat koncentraci před podáním (trough level) a stropovou koncentraci (peak level), která se zjišťuje 30 minut po dokončení infuze s antibiotikem. CAVE – nefrotoxicita, ototoxicita! Nutné sledování renálních parametrů. Není vhodné podávat aminoglykosidy spolu s furosemidem nebo kyselinou etakrynovou vzhledem k potenciaci ototoxicity.

** Nutnost monitorace koncentrací, renálních funkcí, spektrum nežádoucích účinků je podobné jako u gentamicinu.

TAB. 4 Perorální antibiotika vhodná k léčbě akutní pyelonefritidy

Perorální antibiotika vhodná k léčbě akutní pyelonefritidy	
Amoxicilin/kyselina klavulanová	Hmotnost < 40 kg: 20–60 mg amoxicilinu/kg/den ve 3 dávkách Hmotnost ≥ 40 kg: 500 mg/125 mg amoxicilinu/kyseliny klavulanové 3× denně
Ampicilin/sulbaktam	Hmotnost: < 30 kg: 25–50 mg/kg/den do 2 dávek > 30 kg: 1 500 mg–3 g/den ve 2 dávkách
Cefuroxim-axetil	30 mg/kg/den ve 2 dávkách
Ceprozil	30 mg/kg/den ve 2 dávkách
Cefixim	8 mg/kg/den v jedno- až dvoudenních dávkách
Ciprofloxacin*	20–40 mg/kg/den ve 2 dávkách, max. 1 500 mg/den

* Ciprofloxacin není u dětí obvykle lékem první volby. Nejčastější indikací je záchyt patogenního kmene rezistentního na ostatní testovaná perorální antibiotika.

Léčba a prevence

Včasně nasazená antibiotika spolu se symptomatickou terapií (rehydratace, antipyretika) představují léčbu IMC. Nejčastěji užívaná antibiotika shrnují **tabulky 3–5**. Odklad v podání antibiotik o více než 48 hodin je spojen s vyšším rizikem vzniku renálního jizvení (o 47 %).¹⁶ Výběr antibiotik se řídí závažností průběhu infekce, výsledky vyšetření, lokální citlivostí původců IMC k antibiotikům a předchozí anamnézou pacienta. U dětí s akutní pyelonefritidou empiricky zahajujeme terapii širokospektrým antibiotikem (**tab. 3**). Hlavně díky široké preskripci antibiotik narůstá rezistence původců IMC na antibiotika, což často komplikuje terapii nejen močových infekcí. Volba antibiotika závisí na lokální bakteriální citlivosti. Parenterální podání antibiotik je iniciálně vhodné u malých kojenců mladších dvou až tří měsíců, u dětí se závažným průběhem IMC – urosepsy, v případě dehydratace s nemožností perorální rehydratace, u nemocných s intolerancí perorálních antibiotik či tekutin a také u pacientů, u nichž nemůže být zajištěna adekvátní péče ze strany pečující osoby. Většinu dětí lze tedy již od počátku podávat antibiotika *per os*.¹⁷ Pacienty léčené iniciálně parenterálně je po stabilizaci

klinického stavu možné převést na perorální terapii. Významné zlepšení klinického stavu pozorujeme obvykle do 24–48 hodin od zahájení podávání antibiotik. U malé části dětí mohou horečky přetrvávat i po 48 hodinách navzdory účinné léčbě. V těchto případech je zapotřebí přehodnotit stávající terapii a provést ultrazvuk ledvin k vyloučení komplikací infekce.² Vhodná doba antibiotické léčby u imunokompetentních dětí s akutní pyelonefritidou je 10–14 dní. Akutní cystitidu léčíme antibiotiky s úzkým antimikrobiálním spektrem (**tab. 2**). Doporučená doba antibiotické léčby akutní cystitidy není jednotná, tří- až pětidenční užívání antibiotik se v současné době zdá racionální ve většině případů.

Komplikace

V některých případech může dojít k rozvoji komplikací akutní pyelonefritidy. Klinicky mohou být hlavně zpočátku tato onemocnění neodlišitelná od prostého zánětu ledvin či mohou napodobovat jiný nitrobřišní zánětlivý proces či tumor. Mezi nejčastější patří rozvoj akutní fokální pyelonefritidy (lobární nefronie), vzácněji může dojít ke vzniku renálního abscesu. Výjimečně se můžeme setkat

TAB. 5 Perorální antibiotika vhodná k léčbě akutní cystitidy

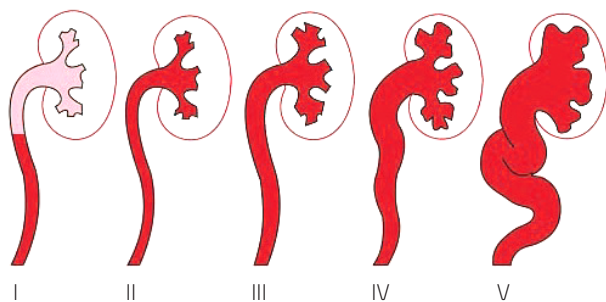
Nitrofurantoin*	5–7 mg/kg/den ve 3–4 dávkách
Trimetoprim**	8 mg/kg/den ve 2 dávkách, max. dávka 200 mg
Kotrimoxazol**	8 mg/kg/den trimetoprimu ve 2 dávkách, max. dávka trimetoprimu: 160 mg
Pivmecillinam***	20–40 mg/kg/den ve 3 dávkách, max. dávka 1 200 mg/den
Amoxicilin (pouze při ověřené citlivosti)	40 mg/kg/den ve 3 dávkách, závažné IMC: 80–100 mg/kg/den, max. dávka: 500 mg
Amoxicilin/kyselina klavulanová****	40 mg/kg/den ve 2 dávkách
Cefuroxim****	20–30 mg/kg/den ve 2 dávkách

* Nepodávat u pacientů ve věku do jednoho měsíce vzhledem k nežádoucím účinkům, není vhodný k léčbě pacientů s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m², podává se alespoň 7 dní, případně alespoň 3 dny po nálezů sterility bakteriurie.

** Nepodávat do věku 6 týdnů – dle informace od výrobce. Souvislost mezi podáváním perorálního kotrimoxazolu a vznikem kernikteru u novorozenců a malých kojenců nebyla doposud prokázána.

*** Indikován u dětí ve věku > 6 let s hmotností > 40 kg.

**** Indikován při nevhodnosti podání nitrofurantoinu, trimetoprimu.



OBR. 1 Klasifikace VUR dle závažnosti podle the International Classification of Vesicoureteral Reflux.

- I Do nedilatovaného ureteru
- II Do pánevníky a kalichů bez dilatace
- III Mírná až střední dilatace močového, pánevníky a kalichů, kontury kalichů jsou zachovány
- IV Rozšíření ureterů i pánevníky, otupení kontury kalichů
- V Masivní dilatace zkrouceného močového, pánevníky i kalichů, kalichy jsou konvexní

s xantogranulomatózní pyelonefritidou, jež představuje závažnou formu poškození ledviny granulomatózním zánětem s přítomností makrofágů s vysokým obsahem lipidů obvykle v terénu obstrukce močových cest či litiázy. Pokud je toto onemocnění lokalizováno, může imitovat tumor, v některých případech zasahuje parenchym celé ledviny. Horečka, bolesti břicha a celkové neprospívání představují hlavní příznaky této nemoci u dětí.¹⁸ Zcela výjimečně byla v dětském věku zjištěna emfysematózní pyelonefritida, nekrotizující infekce ledvin s produkcí plynu. Původci této formy IMC jsou běžné patogeny močových infekcí.

Akutní fokální bakteriální nefritida

Akutní fokální bakteriální nefritida je charakterizována lokálním zánětlivým ložiskem bez kolikvace v ledvině parenchymu. Postihuje obvykle jeden či více ledvinových laloků a představuje přechodovou formu zánětu mezi akutní pyelonefritidou a renálním abscesem. Diagnostikuje se zpravidla sonograficky jako hyperechogenní, izoechogenní či hypoechogenní ložisko. Při diagnostických rozpácích je namísto provedení vyšetření MR nebo CT. Etiologicky se nejčastěji uplatňuje *E. coli*. Léčebný přístup v případě této diagnostické jednotky není jednotný, doporučuje se delší celková doba antibiotické terapie (3 týdny), z toho parenterální podávání ještě 2–3 dny po vymizení horeček.¹⁹

Renální absces

Renální absces je ohraničený ložiskový hnisavý proces v renálním parenchymu. Jedná se o vzácnou komplikaci IMC, jež vzniká častěji následkem ascendentní močové infekce či hematogenním rozsevem. *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, případně anaerobní bakterie představují nejčastější původce. Mezi predispozice patří vrozené vady urotraktu, urolitiáza a porucha imunity. Pacienti mívají výrazné systémové projevy infekce a při laboratorním vyšetření nacházíme často významně zvýšené zánětlivé parametry a leukocytózu v krevním obraze. Mezi hlavní diagnostické

zobrazovací metody patří sonografie, magnetická rezonance (MR) a výpočetní tomografie (CT). Včasná diagnostika a terapie renálního abscesu jsou důležité, jelikož se jedná o život ohrožující stav. V léčbě využíváme antibiotika, případně perkutánní či otevřenou drenáž abscesového ložiska. U většiny pacientů je dostačující konzervativní terapie – podávání antibiotik po dostatečně dlouhou dobu, indikace drenáže závisí na velikosti abscesu, případně na vývoji klinického stavu pacienta.²⁰

Rekurentní močové infekce

Jednu nebo více epizod močové infekce po atace IMC prodělá 8–30 % dětí. Včasná diagnostika i nasazení adekvátní léčby jsou zásadní hlavně pro zabránění vzniku nevratných změn renálního parenchymu v podobě jizvení. Rodiče dětí s rizikem opakovaných IMC musejí být poučeni o včasném vyhledání lékaře v případě výskytu symptomů. Velmi důležitá je identifikace dětí s dysfunkcí měchýře a střeva (DMS), jež je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku opakovaných IMC. Společná přítomnost DMS a vezikoureterálního refluxu pravděpodobnost vzniku IMC ještě zvyšuje. V neposlední řadě se snažíme u pacientů s opakovanými febrilními infekcemi identifikovat trvalé změny v ledvině tkáni v podobě renálního jizvení.¹¹

Dysfunkce močového měchýře a střeva

Dysfunkce močového měchýře a střeva je charakterizována poruchou vyprazdňování močového měchýře a střeva u dětí, jež se již naučily chodit na toaletu a které nemají žádnou anatomickou vadu či neurologickou poruchu urotraktu. DMS je velmi častá, nacházíme ji u 30–50 % dětí s první močovou infekcí a u poloviny dětí s VUR.²¹ Přispívá ke vzniku IMC u dětí léčených dlouhodobě antibiotickou profylaxií a snižuje významně úspěšnost endoskopické léčby VUR. Diagnostika spočívá v důkladné anamnéze zaměřené hlavně na příznaky obstipace a denních mikčních poruch. K tomuto účelu byly vypracovány i speciální dotazníky.²² V současné době máme k dispozici dostatek dat prokazujících asociaci DMS se sekundárním VUR, s recidivujícími IMC a s jizvením renálního parenchymu. Terapie spočívá ve farmakologické léčbě obstipace a v režimových opatřeních (např. mikce v pravidelných intervalech). V některých případech je namísto multidisciplinární péče.¹¹

Vezikoureterální reflux

Vezikoureterální reflux je definován jako zpětný tok moči do jednoho či obou močových, eventuálně do dutého systému ledviny. Podle závažnosti jej lze rozdělit do pěti stupňů (obr. 1). Zatímco VUR 1. stupně představuje reflux moči pouze do distálního ureteru, VUR 5. stupně je spojen s významnou dilatací močového, pánevníky i kalichů. VUR (obzvláště vyššího stupně) je považován za rizikový faktor vzniku opakovaných IMC a jizvení ledvin jako trvalého následku močových infekcí. Prevalence VUR v pediatrické populaci není známa, u 25–40 % dětí po prodělání akutní

TAB. 6 Antibiotika užívaná k profylaxi močové infekce

Amoxicilin	15 mg v 1 denní dávce	Vhodný u dětí do 2 měsíců věku
Kotrimoxazol*	2 mg trimetoprimu/kg v 1 denní dávce večer, max. dávka: 100 mg	> 6 týdnů věku
Nitrofurantoin	1–2 mg/kg v 1 denní dávce večer, max. dávka: 100 mg	> 1 měsíc věku, bez významného snížení funkce ledvin

* Nepodávat u pacientů ve věku do 6 týdnů – dle informace od výrobce. Souvislost mezi podáváním perorálního kotrimoxazolu a vznikem kernikteru u novorozenců a malých kojenců ale nebyla doposud prokázána.

pyelonefritidy byl VUR zjištěn.²³ Z hlediska patogeneze lze rozlišit dva základní typy VUR:

- Primární VUR – vzniká v důsledku insuficience ureterovezikální junkce, příčinou je krátký segment intra-vezikálního ureteru.
- Sekundární VUR – vzniká v souvislosti s vysokými intravezikálními tlaky, což vede k poruše uzávěru ureterovezikální junkce během kontrakce močového měchýře.

Primární VUR se v průběhu času spontánně upravuje a obvykle nakonec zcela vymizí. V případě VUR vyššího stupně je tato doba delší a k úplné úpravě dojít nemusí. U dětí se sekundárním VUR je nejčastěji příčinou porucha funkce močového měchýře, u těchto pacientů je namístě podrobné urologické vyšetření k objasnění příčiny a zahájení adekvátní léčby. Cílem léčby dětí s VUR je snížit počet IMC, hospitalizací a jizvení ledvin. U pacientů s primárním VUR a opakovanými IMC máme v současnosti k dispozici tři léčebné přístupy:

- observaci;
- antibiotickou profylaxi;
- chirurgickou korekci VUR.

Smyslem podávání antibiotické profylaxe (tab. 6) je sterilizace moči antibiotikem s úzkým spektrem jako prevence vzniku IMC. Výsledky studií s podáváním profylaxe jsou rozporuplné a její podávání lze doporučit obzvláště u dětí s VUR vyššího stupně a opakovanými močovými infekcemi. Hlavním nežádoucím účinkem antibiotické profylaxe je vznik antibiotické rezistence. Mezi chirurgické metody korekce VUR řadíme endoskopickou podslizniční instilaci biokompatibilního materiálu a otevřenou reimplantaci močovodu. Pro podávání brusinkového džusu v rámci pre-

vence rekurence IMC u dětí není dostatek podpůrných dat. Obdobně pro účinek probiotik v terapii rekurentních IMC máme k dispozici pouze omezené množství důkazů. Přístup k léčbě dětí s opakovanými IMC by měl být předmětem spolupráce dětského nefrologa, urologa, eventuálně gastroenterologa či neurologa.²⁴

Dlouhodobé následky jizvení ledvin

Renální jizvení detekovatelné statickou scintigrafií ^{99mTc}DMSA může vznikat prenatálně jako následek dysplazie ledviny nebo v souvislosti s akutním zánětem renálního parenchymu. U dětí s první atakou akutní pyelonefritidy bez urogenitální vrozené vady je však prevalence jizvení v souvislosti s vrozenou dysplazií ledviny diagnostikovaná vyšetřením ^{99mTc}DMSA velmi nízká. Pacienti s VUR mají obecně vyšší riziko rozvoje akutní pyelonefritidy a renálního jizvení, a hlavně opakované febrilní IMC jsou spojeny s větší mírou jizvení ledvin. Pozoruhodné je, že u některých dětí s akutní pyelonefritidou nacházíme jizvy i při absenci VUR, který tedy není jediným rizikovým faktorem renálního jizvení. Mezi rizikové faktory vzniku ledvinových jizev patří VUR vyššího stupně, doba trvání horeček > 48 hodin před zahájením podávání antibiotika, opakované IMC a jiný vyvolavatel než *E. coli*.¹⁴ Pohled na rizika spojená s dlouhodobým jizvením ledvin není mezi odborníky jednotný. Mezi hlavní následky jizvení ledvin patří snížená glomerulární filtrace, hypertenze a obtíže v graviditě (hypertenze). Na základě současného poznání se zdá, že vyšší riziko vzniku chronických následků mají obzvláště jedinci s oboustranným jizvením ledvin. Pacienti s renálním jizvením by měli být dlouhodobě dispenzarizováni s cílem časně identifikace následků.²³

LITERATURA

- Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013;190:222–227.
- Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* 2019;3:e000487.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302–308.
- Keren R, Shaikh N, Pohl H, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015;136:e13–e21.
- Samuelsson P, Hang L, Wullt B, et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004;72:3179–3186.
- Ragnarsdóttir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2017–2029.
- Simões E Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)* 2020;96(Suppl 1):65–79.
- Saadah SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1967–1976.
- Tosif S, Baker A, Oakley E, et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health* 2012;48:659–664.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the

diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595–610.

11. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020;395:1659–1668.
12. Tullus K. Low urinary bacterial counts: do they count? *Pediatr Nephrol* 2016;31:171–174.
13. Subcommittee On Urinary Tract I (2016) Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics* 2016;138:e20163026.
14. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics* 2021;147:e2020012138.
15. Mehta A, Williams V, Parajuli B. Child with Dysuria and/or Hematuria. *Indian J Pediatr* 2017;84:792–798.
16. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr* 2016;170:848–854.
17. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79–86.
18. Bingol-Kologlu M, Ciftci AO, Senocak ME, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:42–48.
19. Cheng CH, Tsau YK, Chen SY, Lin TY. Clinical courses of children with acute lobar nephronia correlated with computed tomographic patterns. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:300–303.
20. Chen CY, Kuo HT, Chang YJ, et al. Clinical assessment of children with renal abscesses presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2016;16:189.
21. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* 2016;137:e20152982.
22. van Engelenburg-van Lonkhuyzen ML, Bols EMJ, Bastiaenen CHG, et al. Childhood Bladder and Bowel Dysfunction Questionnaire: Development, Feasibility, and Aspects of Validity and Reliability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:911–917.
23. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015;385:371–379.
24. Zieg J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered. *Čas Lék Čes* 2016;155:31–34.

Budesonid potvrdil efekt v léčbě IgA nefropatie ve studii NeflgArd: konec éry systémových kortikosteroidů?

Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al.; for the NeflgArd Trial Investigators. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy.

Kidney Int 2023;103:391–402.

KLÍČOVÁ SLOVA: budesonid – IgA nefropatie – Nefecon – osa střevo-ledviny – systémové kortikoidy

Mesangioproliferativní glomerulonefritida s depozity IgA imunoglobulinu (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou (GN) v našich zeměpisných šířkách. Základním patofyziologickým rysem této GN je ukládání imunokomplexů obsahujících galaktóza-deficitní IgA do renálního mesangia, což vede ke spuštění celé řady dějů. Tím hlavním je imunitní zánět, jehož výsledkem bývá mesangiální proliferace s možností tvorby srpků, což ve svém důsledku může vést až k nezvratnému poškození glomerulů ve formě glomerulosklerózy. Současně ale dochází i k poškození tubulointersticia (TI) s jeho zvýšenou infiltrací lymfocytů a rozvojem TI fibrózy. I přes původní představu, že IgAN je vcelku benigním onemocněním, se dnes ukazuje, že u neléčených jedinců s proteinurií vyšší než 1 g/24 h dochází k selhání ledvin do 20 let od stanovení diagnózy až v 50 % případů.^{1–3} Základní opatření zpomalující progresi onemocnění doposud zahrnovala důslednou léčbu vysokého krevního tlaku, ideálně inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu (ACEI), zanechání kouření a změnu diety; specifická léčba dosud neexistovala, i když u jedinců s vyšší proteinurií a rychlým poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR) se podávaly kortikosteroidy (KS). Užívání KS ale bylo spojeno s často nemalými nežádoucími účinky, což bránilo jejich dlouhodobějšímu podávání.

Zásadní průlom ve směřování léčby přineslo zjištění, že při formování galaktóza-deficitních IgA hraje klíčovou roli slizniční imunitní systém tenkého střeva, zejména pak Peyerovy plaky lokalizované v oblasti ilea. Zde dochází k akumulaci galaktóza-deficitních IgA, které jsou po uvolnění do cirkulace rozpoznány jako antigeny, na něž se následně váže IgG či IgA za vzniku imunokomplexů.⁴ A právě

na snížení produkce a uvolňování galaktóza-deficitních IgA, je zaměřena léčba přípravkem Nefecon, speciálně upraveným budesonidem, což je KS uvolňující se právě v oblasti distálního jejunum a ilea. Nefecon následně proniká přes portální řečiště do jater, kde je ho 90 % odbouráno, a jen zbylých 10 % se dostává do systémové cirkulace. To je důvod, proč má tato molekula jen minimum nežádoucích účinků v porovnání se systémovými KS. Léčba přípravkem Nefecon byla již u jedinců s IgAN testována, a to ve studii fáze 2b NEFIGAN, kde léčba přípravkem Nefecon v délce devět měsíců prokázala signifikantní efekt na zpomalení poklesu eGFR i na snížení poměru protein/kreatinin v moči (uPCR) (urinary protein-creatinine ratio) proti standardní podpůrné léčbě.⁵

Komentovaná studie NeflgArd (*Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA Nephropathy*) navazovala na studii NEFIGAN a měla pozitivní výsledky přípravku Nefecon potvrdit i v klinické studii fáze 3. Jde o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. V části A studie, která je předmětem sdělení komentovaného článku, bylo celkem 199 nemocných s IgAN randomizováno k léčbě přípravkem Nefecon (v dávce 16 mg) nebo placebem po dobu devíti měsíců s následnými třemi měsíci sledování. Primárním cílem studie byl pokles uPCR po devíti měsících. Sekundární cíle zahrnovaly vyhodnocení eGFR a uPCR po 12 měsících od randomizace. Základním předpokladem před zařazením do studie byla léčba maximálně tolerovanou a stabilní dávkou ACEI či sartanu po dobu alespoň tří měsíců.

Vstupní kritéria umožňovala zahrnout do studie nemocné s biopticky verifikovanou IgAN a se setrvalým uPCR $\geq 0,8$ g/g

(≥ 1 g/24 h) a s eGFR mezi 35–90 ml/min/1,73 m². Do studie mohli být zařazeni i nemocní s dobře kompenzovaným diabetes mellitus 1. a 2. typu. Hlavními vylučovacími kritérii pak byly sekundární formy IgAN (např. parainfekční), jiné GN v renální biopsii (RB), nedobře kompenzovaný krevní tlak či léčba systémovými KS v posledních 12 měsících. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání přípravku Nefecon či ke standardní léčbě.

Muži představovali 68 % zařazených nemocných a běloši 86 %. Průměrný věk jedinců byl v obou větvích kolem 44 let a více než polovina pacientů byla mladších než 45 let. Průměrná vstupní hodnota uPCR byla 1,26 g/g (60 % jedinců mělo vstupní proteinurii ≥ 2 g/24 h) a průměrná eGFR dosahovala 55 ml/min/1,73 m². Celkem tři nemocní v nefeconové větvi a dva v kontrolní větvi byli z výsledné analýzy vyřazeni, protože dostali „rescue“ terapii na konci devátého měsíce studie. Celkem 144 jedinců pokračovalo ve sledování po dobu 12 měsíců a delší.

Po devíti měsících léčby byl zaznamenán pokles uPCR o 27 % větší v nefeconové větvi v porovnání s placebem ($p = 0,0003$); tento pozitivní trend pokračoval i po ukončení léčby a celkový rozdíl v uPCR byl 48 % ($p < 0,0001$) po 12 měsících (tedy tři měsíce po vysazení přípravku Nefecon). Hodnoty albuminurie kopírovaly ty s uPCR, přičemž po devíti měsících léčby byl rozdíl v poklesu po-

měru exkrece albuminu/kreatininu v moči (uACR) 31 % a po 12 měsících 54 %.

Celkový pokles eGFR v nefeconové větvi byl po devíti měsících o 3,87 ml/min/1,73 m² menší než u kontrolní skupiny ($-0,17$ ml/min/1,73 m² vs. $-4,04$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,0014$). Větší benefit z hlediska poklesu eGFR zaznamenali nemocní, kteří měli vstupně uPCR $\geq 1,5$ g/g.

Nefecon byl celkově velmi dobře tolerován a s léčbou asociované nežádoucí účinky byly vesměs jen mírné či středně závažné. Mezi ty nejčastější patřila arteriální hypertenze, periferní otoky, svalové spasmy a akné. Léčbu muselo přerušit celkem 9 % nemocných v nefeconové větvi a 1 % nemocných ve větvi kontrolní. Závažné nežádoucí účinky byly v obou větvích referovány stejně často (dva případy) a rovněž výskyt infekcí byl obdobný.

Fáze B studie ještě probíhá a zahrnuje nadále zaslepené sledování pacientů po dobu dalších dvou let s cílem verifikovat příznivý trend nastolený během devítiměsíční léčby. Výsledky této extendované fáze studie se očekávají v letošním roce.

Autoři tedy uzavírají studii NefIgArd jako první studii fáze 3 u IgAN nefropatie verdiktem, že tato fáze prokázala signifikantní zlepšení jak uPCR, tak zpomalení poklesu eGFR v porovnání s placebem u jedinců léčených přípravkem Nefecon.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato studie navázala na již výše zmíněnou studii NEFIGAN, která prokázala statisticky signifikantní pokles uPCR po léčbě přípravkem Nefecon v porovnání s placebem, současně také ukázala zpomalení poklesu eGFR po devíti měsících léčby v porovnání s placebem (rozdíl 12 %, $p = 0,0026$), přičemž tento trend zůstal zachován i po 12 měsících (11% rozdíl mezi větví s přípravkem Nefecon a placebem; $p = 0,0134$).⁵ V této studii se testoval Nefecon ve dvou účinných dávkách (8 a 16 mg), kdy efekt léčby byl výraznější při vyšší dávce (výsledky srovnatelné s komentovanou studií), a to vedlo k tomu, že ve studii NefIgArd byla testovaná medikace podávána již jen v jedné dávce 16 mg. V obou studiích se ukázalo, že efekt na zpomalení poklesu eGFR je jednoznačně navázán na pokles uPCR – čím větší je pokles proteinurie, tím lepší je i výsledná eGFR. Obě studie také demonstrovaly, že z léčby více profitují jedinci, kteří mají vyšší proteinurii (nad 2 g/24 h). Efekt na pokles eGFR u pacientů s nižší proteinurií není tak veliký, nicméně z dlouhodobého hlediska (několik let) se předpokládá, že i tito jedinci z léčby profitovat budou. Zda tomu tak bude, by měla ukázat extenze studie (část B).

Zajímavým a dosud ne zcela dobře vysvětleným pozorováním v této studii je skutečnost, že u pacientů léčených přípravkem Nefecon došlo po třech měsících léčby ke zlepšení eGFR proti vstupní hodnotě a teprve poté začala renální funkce mírně klesat, zatímco v placebové větvi eGFR klesala kontinuálně.

Autoři se nedomnívají, že by mohlo jít o hemodynamický efekt přípravku Nefecon, jelikož se u tohoto léku moc neočekává, a navíc by tento efekt měl logicky být spojen se vzestupem uPCR, k čemuž nedošlo. Také případná sarkopenie spojená s léčbou není pravděpodobná, protože systémový efekt léku by měl být minimální, u pacientů nedošlo ke změně tělesné hmotnosti ani ke změně v množství vylučovaného kreatininu do moči. Na objasnění (a potvrzení) této skutečnosti si tedy budeme muset ještě počkat.

Nesmírně důležitým benefitem této léčby je její bezpečnost. Ve studii NefIgArd nebyl zaznamenán ani jeden případ hospitalizace pacienta z důvodu infekce; stejně tak v léčebné větvi nebylo více případů fraktur, osteonekróz či výskytu diabetu v porovnání s placebem. To je v kontrastu s ostatními studiemi podávajícími systémové KS v léčbě IgAN (STOP-IgA a TESTING), kde byla léčba KS spojena s vyšším rizikem hospitalizací (a dokonce i úmrtí) z infekčních příčin.^{6–8} Tento nepříznivý trend byl pozorován i u jedinců, kteří dostávali menší dávky systémových KS, odpovídající 30–40 mg prednisolonu/den.

Podíváme-li se na některé výsledky týkající se účinnosti systémově podávaných KS, zdá se, že mohou být v určitém ohledu i o něco lepší než terapie přípravkem Nefecon. Ve studii TESTING byl zaznamenán pokles proteinurie za šest měsíců léčby o 50 % (z průměru z 2,5 g na 1,2 g/den), zatímco ve studii NefIgArd to bylo „jen“ 27 % (pokles uPCR o 0,41 g/g).

Ve studii TESTING ale došlo po roce sledování od ukončení léčby k opětovnému vzestupu proteinurie, zatímco se předpokládá, že ve studii NefIgArd tomu tak nebude. Trochu překvapivý je i poměrně velmi rychlý pokles eGFR v kontrolní větvi nemocných ve studii NefIgArd ($-4,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) v průběhu devíti měsíců, zatímco ve studii STOP-IgA to bylo jen $-1,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ za 12 měsíců. Proč tomu tak je, není zcela jasné, ale může to mírně „nadhodnocovat“ vliv přípravku Nefecon na eGFR.

Studie má i řadu limitací. Tou hlavní je, že velká většina zařazených nemocných byla kavkazské rasy a nezahrnovala i další etnika, kde se sice efekt přípravku Nefecon dá také předpokládat, ale nemusí být tak jednoznačný (např. Asiaté). Jako další může být skutečnost, že k zařazení do studie nebylo potřeba mít recentní biopsii; stejně tak výstupní biopsie nebyla prováděna. S tím souvisí i skutečnost, že se nemocní nestratifikovali podle skóre MEST-C (skóre aktivity IgAN), což je dnes

považováno za velmi důležitý parametr k posouzení efektu terapie a odhadu rizika progresu do renálního selhání. Dá se totiž předpokládat, že např. nemocní s pokročilejší TI fibrózou či s přítomností srpků budou z hlediska eGFR progredovat rychleji. Znalost nálezů v renální biopsii by nám přitom mohla pomoci lépe demonstrovat efekt přípravku Nefecon přímo v renální tkáni, včetně možnosti objasnění vzestupu eGFR po zahájení léčby.

Na závěr lze konstatovat, že Nefecon představuje zcela unikátní léčbu, která dominantně necílí na potlačení imunitních procesů přímo v ledvinách (i když zčásti ano), ale ovlivňuje kauzálně místa zvýšené produkce galaktóza deficitních IgA ve střevě.⁹ IgAN se tak řadí k dalším chorobám, kde ovlivnění střeva může hrát klíčovou roli v patogenezi onemocnění, a mluvíme tak o ose „střevo-ledvina“. Nefecon je prvním specifickým lékem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě nemocných s IgAN.

LITERATURA

1. Gutierrez E, Carvaca-Fontan F, Luzardo L, et al. A personalized update on IgA nephropathy: a new vision and new future challenges. *Nephron* 2020;144:555–571.
2. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183.
3. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018;33:763–777.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402–2414.
5. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389:2117–2127.
6. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442.
7. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236.
8. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1888–1898.
9. Coppo R. A disease-modifying approach to the treatment of IgA nephropathy targeting mucosal IgA synthesis and beyond. *Kidney Int* 2023;103:251–263.

Korekce hypokalemie snižuje u peritoneálně dialyzovaných pacientů riziko peritonitidy

Pichitporn W, Kanjanabuch T, Phannajit J, et al. Efficacy of Potassium Supplementation in Hypokalemic Patients Receiving Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial.

Am J Kidney Dis 2022;80:580.e1–588.e1.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypokalemie – infekce – mortalita – peritoneální dialýza – peritonitida

Hypokalemie, definovaná jako koncentrace draslíku nižší než 3,5 mmol/l, je u pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD) častá. V různých pracích se její prevalence uvádí v poměrně širokém rozmezí, od 3 % až po 47 %.

Je patrný vztah mezi hypokalemií a zvýšeným rizikem rozvoje peritonitidy. Předpokládanou podstatou zvýšení rizika je pokles motility gastrointestinálního traktu, zácpa, malnutrice a přerůstání bakterií ve střevě. Tedy faktory, které ve výsledku vedou k translokaci enterálních bakterií přes střevní stěnu. Pokud jde o příčinu hypokalemie, je autory, na základě jejich předchozí studie, jako významnější uváděn nízký příjem, nikoli zvýšená exkrece. To dává možnost zvýšením příjmu hypokalemii korigovat a tím riziko peritonitidy snížit.

Komentovanou prací je multicentrická open-label prospektivní studie, které se účastnilo 6 PD center v Thajsku. Byli zařazeni dospělí pacienti léčení PD, u nichž byla v posledních šesti měsících prokázána hypokalemie. Hypokalemie byla definována jako: (1) koncentrace kalia nižší než 3,5 mmol/l nejméně ve třech stanoveních nebo (2) průměrná koncentrace nižší než 3,5 mmol/l.

Vyřazeni byli pacienti: (1) po peritonitidě v posledním měsíci, (2) léčení kombinací hemodialýzy (HD) a PD, (3) s pokročilou jaterní cirhózou klasifikovanou stupněm C dle Childova–Pughova skóre, (4) s chronickými infekcemi (HIV, tuberkulózou, bronchiektaziemi, osteomyelitidou...), (5) s malignitami a (6) onemocněními trávicího traktu (nespecifickými střevními záněty, malabsorpce...).

Intervence spočívala v perorální suplementaci kalia s cílem udržovat koncentraci v rozmezí 4–5 mmol/l, podle studijního protokolu. V iniciační fázi byl při kalemi pod 3,5 mmol/l postupně užít 10% roztok chloridu draselného (KCl) (30 ml po 4 hodinách 2×), následovaný KCl 500 mg

tbl. (3× denně), při koncentraci 3,5–4,0 mmol/l pak pouze KCl 500 mg tbl. (3× denně), ve fázi udržovací se dávka KCl upravovala podle aktuální kalemie, nižší než 3,5 mmol/l byla opět posilována podáním 10% roztoku. Substituce byla přerušována při koncentraci vyšší než 5,5 mmol/l, kdy byl podáván i kalcium-polystyrensulfonyl (30 g). V kontrolní skupině byl při hypokalemii pod 3,5 mmol/l rovněž podán 10% roztok KCl (30 ml po 4 hodinách 2×), další léčba KCl 500 mg tbl. již byla ponechána na úvaze ošetřujícího lékaře.

Kalemie byla sledována v úvodu a následně jednou za dva měsíce do celkové doby 52 týdnů. Z bezpečnostních důvodů byla v intervenované skupině doplněna ještě kontrola po prvním měsíci k vyloučení rozvoje hyperkalemie.

Odběry krve byly pochopitelně prováděny technikou omezující riziko preanalytických chyb (zkušená sestra, pouze krátké použití škrtilidla...).

Primárním cílem bylo sledování času mezi randomizací a první epizodou peritonitidy.

Diagnóza byla stanovena standardně podle doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (International Society of Peritoneal Dialysis, ISPD) z roku 2016, tedy jako přítomnost nejméně dvou ze tří kritérií: (1) klinické známky – bolest břicha, (2) zmnožení leukocytů s převahou neutrofilů v dialyzátu a (3) kultivační záchyt.

Sekundárními cíli pak byly mortalita z kardiovaskulárních (KV) příčin a celková mortalita, převod na HD, čas do první hospitalizace, zastoupení pacientů bez peritonitidy. Byla sledována i etiologická agens peritonitid.

Celkem bylo randomizováno 167 pacientů. V intervenované skupině tři pacienti nedokončili studii pro nežádoucí účinky, tři pro změnu bydliště a jeden odmítl ve studii pokračovat. Celkem tedy sledování v tomto rameni dokončilo 78 nemocných oproti 82 v kontrolní skupině.

Mezi skupinami nebyl rozdíl, pokud jde o vstupní koncentraci draslíku, která byla $3,32 \pm 0,27$ mmol/l v intervenované skupině, resp. $3,35 \pm 0,30$ mmol/l ve skupině kontrolní.

V prvním měsíci po randomizaci došlo v intervenované skupině k nárůstu kalemie na průměrných $4,04 \pm 0,62$ mmol/l. Průměrné hodnoty byly po celou dobu sledování vyšší ve skupině intervenované oproti skupině kontrolní – $3,97 \pm 0,55$ vs. $3,47 \pm 0,44$ mmol/l ($p < 0,001$). Průměrně pak byla koncentrace kalia v intervenované skupině vyšší o $0,66$ mmol/l ($p < 0,001$).

Došlo k rozvoji 13 epizod peritonitidy u 13 pacientů intervenované skupiny a 25 epizod u 24 pacientů v kontrolní skupině. Průměrný čas od randomizace do první peritonitidy byl signifikantně delší u intervenované skupiny (233 dní vs. 133 dní, $p = 0,03$). Oproti kontrolní skupině zde bylo i vyšší zastoupení pacientů, kteří zůstali bez peritonitidy (29 % vs. 15 %, $p = 0,03$).

Celková incidence peritonitid byla 0,24 epizody na rok léčby ve skupině intervenované oproti 0,42 ve skupině kontrolní, přesto nebyl tento rozdíl statisticky významný.

KOMENTÁŘ

MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Peritonitidy zůstávají jedním ze zásadních problémů léčby PD. Přes nezpochybnitelný pokrok, který vedl v posledních dekáдах k poklesu jejich incidence, nadále negativně ovlivňují morbiditu a mortalitu našich nemocných a jsou jednou z příčin převodu na hemodialýzu.

V rámci prevence je naše pozornost upřena k celé řadě ovlivnitelných faktorů (antibiotická profylaxe při zakládání PD katétru nebo při invazivních vyšetřeních, péče o výstup katétru, správná edukace a provádění výměn...). Stranou nezůstává ani přítomnost změn vnitřního prostředí s potenciálem riziko zvyšovat, kterými jsou hypoalbuminemie a hypokalemie.

Právě hypokalemie je u PD častá a její význam v kontextu zvýšeného rizika rozvoje peritonitidy je znám rovněž již delší dobu. Ostatně nás na tento fakt znovu upozorňují i aktuální doporučení vydaná ISPD v letech 2020 a 2022.^{1,2} Výsledky observačních studií pak ukazují, že nejnižší riziko stran rozvoje peritonitidy představuje normokalemie s koncentrací 4–5 mmol/l.³

Data vycházející doposud výlučně z observačních studií však nemohla přinést důkaz, že korekcí hypokalemie je možno riziko rozvoje peritonitidy snížit a dát praktický, o tato data opřený postup, jak ke korekci u našich pacientů přistupovat. To je patrné v textu guidelines ISPD, kde je korekce navrhována, tedy nebyla výslovně doporučována i podle úrovně síly doporučení (practice point, 2C).^{1,2}

Poskytuje nám tedy publikovaná studie onu chybějící evidenci, podle níž bychom měli naše PD pacienty léčit?

Jak již bylo výše uvedeno, liší se incidence hypokalemie v různých souborech dosti značně. Zajímavé je, že právě

Etiologicky šlo ve skupině s intervencí především o grampozitivní flóru, v kontrolní pak převažovaly gramnegativní agens.

Ve výsledcích týkajících se sekundárních cílů (mortalita z KV příčin a celková, hospitalizace...) nebyly mezi skupinami zjištěny žádné signifikantní rozdíly.

Průměrná dávka suplementace draslíku byla vyšší v intervenované skupině (25 ± 13 mmol/l) proti 12 ± 17 mmol/l ve skupině kontrolní.

Po celou dobu studie užívalo suplementaci 81 % pacientů v intervenované skupině, v kontrolní skupině pak jen 30 %.

Hyperkalemie převyšující 6 mmol/l byla zachycena pouze v intervenované skupině, s incidencí 4 %. Ve všech případech byla asymptomatická, bez EKG známek. Maximální hodnota byla 6,6 mmol/l. Celkově byla léčba dobře snášena, pro intoleranci byla ukončena u výše zmíněných tří pacientů v intervenované skupině.

Autoři uzavírají, že suplementace draslíku podle použitého schématu je bezpečná a signifikantně snižuje riziko peritonitidy.

v Thajsku, kde komentovaná studie proběhla, je incidence nejvyšší. V nedávno publikované studii PDOPPS, do které bylo zahrzeno celkem 7 400 pacientů ze sedmi zemí, mělo koncentraci kalia nižší než 4 mmol/l plných 76 % thajských nemocných, nižší než 3,5 mmol/l pak 46 %. Oproti tomu například ve Velké Británii šlo pouze o 23 %, resp. 3 % nemocných.⁴

Zásadním faktorem je při rozvoji hypokalemie nízký příjem. Zvýšená exkrece hraje menší roli. To plyne i z předchozích výzkumů autorů komentované práce.⁵ Při cílené analýze je pak opravdu patrný nízký obsah kalia v thajské dietě, jejíž součástí je sice značné množství zeleniny, avšak obsah draslíku v hotovém pokrmu je intenzivním vařením a smažením snížen. To se týká zejména pacientů s restrikcí příjmu tekutin, a tedy omezeným užitím vývaru. Obdobně nízký obsah draslíku v potravě mají i pacienti v Číně. Naproti tomu dieta západní (USA, Kanada), ale i třeba japonská obsahuje draslíku zhruba dvojnásobek.⁶

Je třeba si rovněž uvědomit úzkou vazbu mezi hypokalemií a celkově nízkým proteino-energetickým příjmem, který může být u řady pacientů s chronickým onemocněním ledvin zásadním problémem. I zde patří Thajsko podle metaanalýzy k zemím s vysokou prevalencí.⁷

Pokud jde o etiologii peritonitidy asociované s hypokalemií, nabízí se, vzhledem k předpokladu translokace ze střev, především enterální flóra. Tuto teorii podporovaly i výsledky Chuangovy studie z roku 2009, kde u hypokalemických nemocných signifikantně převažovaly enterobakterie (53 % vs. 19 %).⁸ Výsledky komentované studie tomu neodporují. Gramnegativní peritonitidy skutečně v kontrolní skupině převažovaly a jejich

zastoupení v intervenované skupině bylo nižší (0,07 vs. 0,15 epizody/rok léčby). Nižší však byl v intervenované skupině i počet peritonitid s grampozitivními agens (0,09 vs. 0,12 epizody/rok léčby). Vyšší riziko grampozitivních peritonitid u hypokalemie bylo popisováno v již zmiňované Daviesově studii PDOPPS.⁴ Můžeme pouze spekulovat, zda se korekce hypokalemie projeví zlepšením funkce imunitního systému nebo lepší svalovou silou s lepší motorikou ve výsledku snižující riziko kontaminace.

Komentovaná Pichitpornova práce nebyla koncipována, aby nám na tuto otázku přinesla jasnou odpověď. Navíc nelze přehlédnout vyšší zastoupení kultivačně negativních peritonitid (24 % v kontrolní skupině), které poměrně výrazně přesahuje 15 % z doporučení ISPD.² Vyhodnocení stran etiologie to může značně zkreslit.

V observačních studiích byla opakovaně pozorována asociace mezi hypokalemií a vyšší mortalitou PD pacientů.^{9,10} Intervence v komentované práci však k poklesu mortality nevedla. Jak již bylo zmíněno, hypokalemie je u PD pacientů spojena s malnutricí a nižší glomerulární filtrací (GFR), což jsou samy o sobě stran mortality rizikové faktory. Izolovaná korekce kalemie tedy nemusí být v tomto ohledu dostačujícím opatřením. Tento výsledek je však potřeba rovněž chápat v rámci limitací komentované práce. Lze jen souhlasit se samotnými autory, když připouštějí, že doba sledování ani počet účastníků nebyly ke spolehlivému vyhodnocení tohoto cíle dostatečné.

Vyvstává tedy otázka, nakolik jsou zjištění v komentované studii přenositelná do našich podmínek. Jistě ne beze zbytku,

nicméně na individualizované bázi použitelná nepochybně jsou. Intervenci musíme pochopitelně cílit na pacienty s opakovaně zachycovanou hypokalemií, což ostatně odpovídá i vstupním kritériím studie. Riziko hyperkalemie sice není u PD pacientů vysoké, ale existuje a měli bychom při zvažování kaliové substituce zohlednit dávku PD, kterou je nemocný léčen. Hodnotit koncentraci kalia v kontextu stavu acidobazické rovnováhy, kde sklon k metabolické alkalóze může vést k poklesu sérové koncentrace draslíku nejen redistribucí do buněk, ale zároveň být i známkou nižšího příjmu hodnotných bílkovin. Neopomenout vliv hyperkalemizující (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany) i hypokalemizující (kličková diuretika) medikace. Je zajímavé, že nízká diuréza se u PD pacientů trochu nečekaně ukazuje jako rizikový faktor pro rozvoj hypokalemie.⁴ Znovu to vyzdvihuje, jak klíčový je k udržení normokalemie příjem draslíku. PD pacienti s lépe zachovanou reziduální renální funkcí totiž obvykle přijímají více bílkovin i energie.¹¹ Z ryze praktických zkušeností je nutné vzít v rámci léčby v úvahu i sezonní výkyvy s hojnějším zastoupením potravin bohatých na kalium v letních měsících.

Výsledky komentované studie přesvědčivě dokumentují, že léčba hypokalemie je významným faktorem umožňujícím snížit riziko rozvoje peritonitidy. Intervence se jeví jako bezpečná a dobře tolerovaná. Způsob suplementace je jednoduchý, cílové hodnoty jasné. Sledování kalemie je neodmyslitelnou součástí kontrol našich PD pacientů, korekce hypokalemie by tedy měla být stejně samozřejmá.

LITERATURA

1. Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:244–253.
2. Li PK, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2022;42:110–153.
3. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1272–1284.
4. Davies SJ, Zhao J, Morgenstern H, et al. Low serum potassium levels and clinical outcomes in peritoneal dialysis—international results from PDOPPS. *Kidney Int Rep* 2020;6:313–324.
5. Virojanawat M, Puapatanakul P, Chuengsamarn P, et al. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Thailand: the pivotal role of low potassium intake. *Int Urol Nephrol* 2021;53:1463–1471.
6. Tentori FZJ, Bieber B, Kanjanabuch T, et al. International variability in the prevalence of hypokalemia among patients on peritoneal dialysis: results from PDOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(Suppl 3):296.
7. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Renal Nutr* 2018;28:380–392.
8. Chuang YW, Shu KH, Yu TM, et al. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1603–1608.
9. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, et al. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a propensity-matched score study. *PLoS One* 2015;10:1–13.
10. Xu Q, Xu F, Fan L, et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS ONE* 2014;9:e86750.
11. Wang AY, Sea MM, Ip R, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2450–2457.

Můžeme u pacientů s anti-GBM nefritidou odhadnout jejich renální prognózu?

Floyd L, Bate S, Hadi Kafagi A, et al. Risk stratification to predict renal survival in anti-glomerular basement membrane disease.

J Am Soc Nephrol 2023;34:505–514.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin – finerenon – inhibitory SGLT2 – mineralokortikoidní receptor – progresse chronického onemocnění ledvin

Glomerulonefritida s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM nefritida) je vzácné (s incidencí přibližně jeden nový pacient na milion obyvatel a rok), ale velmi nebezpečné onemocnění vyvolané tvorbou protilátek proti řetězci $\alpha 3$ kolagenu IV, který je zastoupen v glomerulární i alveolární bazální membráně. Histologicky je anti-GBM nefritida charakterizována rychle progredující srpkovitou glomerulonefritidou (často s nutností hemodialýzy již v době diagnózy) a alveolární kapilaritidou bez léčby s rychlým vývojem nezvratného selhání ledvin a potenciálně fatálním alveolárním krvácením.^{1–3}

Léčba kortikosteroidy, cyklofosfamidem a plazmaferézou významně zlepšila prognózu pacientů, ale částečně i v důsledku pozdní diagnózy je riziko trvalé ztráty renální funkce stále velmi vysoké.

Rizikovými faktory špatné renální prognózy jsou pokročilé renální selhání a zejména oligoanurie již v době diagnózy. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) doporučuje nezahajovat imunosupresivní léčbu u pacientů, kteří nemají alveolární krvácení, ale musejí být již v době diagnózy dialyzováni a mají v bioptickém vzorku 100 % srpků nebo více než 50% glomerulosklerózu. Již dříve bylo ukázáno, že prognóza pacientů souvisí s procentem normálních glomerulů a glomerulů postižených srpkou.^{1,3} Dvacet až čtyřicet procent pacientů má kromě protilátek proti GBM ještě protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), obvykle protilátky proti myeloperoxidáze (anti-MPO). Tito pacienti mají lepší šanci na přežití se zachovanou renální funkcí.⁴

Vzhledem k velmi různé prognóze je lépe najít prediktory, které by nám pomohly rozhodnout, jak má být eventuální léčba personalizována. Skóre renálního rizika (Renal Risk Score, RRS) bylo vyvinuto k predikci prognózy

u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou⁵ na základě laboratorních a histologických dat.

V komentované mezinárodní multicentrické retrospektivní studii byly analyzovány klinické a histologické parametry, které by mohly sloužit jako prediktory renální prognózy u pacientů s anti-GBM nefritidou a identifikovat pacienty, kteří mohou mít prospěch z imunosupresivní léčby.

Kohorta pacientů byla vytvořena na základě dat ze sedmi center (Manchesteru, Salfordu, Prestonu, Londýna, Prahy, Baltimoru a Irského registru) a zahrnovala období mezi roky 1998–2022. Vstupními kritérii byly biopticky verifikovaná anti-GBM nefritida s lineární imunofluorescencí podél glomerulární bazální membrány, cirkulující protilátky proti GBM a dostupnost dat týkajících se renální funkce (odhadované glomerulární filtrace) v době diagnózy. Obnova renální funkce byla studována v podskupině pacientů, kteří museli být vstupně léčeni dialýzou.

Nezvratné selhání ledvin bylo definováno jako potřeba náhrady funkce ledvin po dobu alespoň tří měsíců a trvající na konci doby sledování. Obnova renální funkce u pacientů, kteří vstupně vyžadovali dialyzační léčbu, byla definována jako absence nutnosti dialýzy po dobu alespoň tří měsíců.

RRS19 bylo kalkulováno u každého z pacientů na základě odhadované glomerulární filtrace (eGFR) v době diagnózy (Go: eGFR menší než 15 ml/min/1,73 m², G1: eGFR větší než 15 ml/min/1,73 m²), procenta normálních glomerulů v renální biopsii (No: > 25 %, N1: 10–25 %, N2: < 10 %) a zastoupení tubulární atrofie a intersticiální fibrózy (To: tubulární atrofie/intersticiální fibróza – žádná, mírná nebo středně závažná. T1: tubulární atrofie/intersticiální fibróza – středně závažná až těžká).

Každý parametr byl ohodnocen body ($G_1 = 3$, $N_1 = 4$, $N_2 = 6$, $T_1 = 2$), body byly sečteny a dle součtu bylo riziko hodnoceno jako: nízké (0 bodů), středně vysoké (2–7 bodů) a vysoké (8–11 bodů).

Do studie bylo zařazeno 191 pacientů (z nich 20 bylo z Prahy). Pro chybějící data a v jednom případě pro pozitivitu obou typů ANCA a anti-GBM muselo být z hodnocení vyřazeno 17 pacientů, takže pro hlavní analýzu zbylo 174 pacientů a pro analýzu obnovy renální funkce 129 pacientů. Medián doby sledování dosahoval 39,8 měsíce. Imunosupresivní léčbou bylo léčeno 96 % pacientů, 89,7 % kortikosteroidy, 82,2 % plazmaferézou a 83,9 % cyklofosfamidem. Medián doby od podezření na diagnózu k provedení renální biopsie byl šest dní, 81 % pacientů podstoupilo biopsii během 14 dnů od suspekce na diagnózu. Již vstupně potřebovalo dialýzu 74,1 % pacientů, z nich jen 25,6 % pacientů obnovilo renální funkci. Do nezvratného selhání ledvin progredoval stav u 60,9 % pacientů a během doby sledování přibližně třetina (30,5 %) pacientů zemřela.

RRS rozdělilo pacienty z hlediska vývoje nezvratného selhání ledvin následujícím způsobem: u žádného z 16 pacientů s nízkým rizikem se nerozvinulo nezvratné selhání ledvin, naproti tomu ve skupině se středním rizikem se rozvinulo nezvratné selhání ledvin u 17 pacientů (39,5 %) a ve skupině s vysokým rizikem u 89 pacientů (77,4 %). Tříleté přežití bez nutnosti dialýzy bylo 100 % ve skupině s nízkým rizikem, 62,4 % ve skupině se středním rizikem a 20,7 % ve skupině s vysokým rizikem. Predikce byla stejná u pacientů s různými způsoby léčby. Mezi skupinami nebyl významný rozdíl v mortalitě.

Dle univariační analýzy byly prediktory renální prognózy (vývoje nezvratného selhání ledvin) eGFR v době diagnózy, nutnost zahájit ihned v době diagnózy hemodialýzu, procento normálních glomerulů a RRS. V multivariační analýze zůstaly nezávislými prediktory renální prognózy procento normálních glomerulů v renální biopsii a vstupní potřeba dialyzační léčby. eGFR ani přítomnost ANCA již v této analýze neměly žádnou prognostickou roli.

Pacienti, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měli v době diagnózy eGFR 6 ml/min/1,73 m² bez rozdílu ve srovnání s pacienty, u nichž došlo k progresi do nezvratného selhání ledvin (tito pacienti měli vstupní eGFR 5 ml/min/1,73 m², $p = 0,086$, NS).

Biopsie pacientů, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měly ve srovnání s pacienty, kteří zůstali závislí na dialýze, vyšší procento normálních glomerulů (11 % vs. 0 %, $p = 0,008$). Stupeň tubulární atrofie a intersticiální fibrózy se mezi skupinami významně nelišil (27,3 % vs. 30,2 %, $p = 0,413$, NS). Pacienti, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měli častěji střední než vysoké riziko dle RRS (42,6 % vs. 14,6 %, $p < 0,001$). V multivariační analýze zůstalo jediným prediktorem obnovy nezávislé renální funkce procento normálních glomerulů ($p = 0,005$).

Procento normálních glomerulů korelovalo negativně s rizikem vývoje nezvratného selhání ledvin ($p < 0,001$) a pozitivně s pravděpodobností obnovy renální funkce ($p < 0,001$). Pacienti, kteří měli v renální biopsii více než 25 % normálních glomerulů (No), měli lepší prognózu než pacienti s 10–25 % normálními glomeruly (N1). Pacienti ve skupině N1 pak měli také lepší prognózu než pacienti s méně než 10 % normálních glomerulů (N2), a to jak ve smyslu rizika vývoje nezvratného selhání ledvin, tak ve smyslu obnovy nezávislé renální funkce.

Multivariační analýza ukázala, že nutnost dialyzační léčby v době diagnózy a procento normálních glomerulů byly nejlepšími prediktory rizika nezvratného selhání ledvin. Spojení obou parametrů (N2 vs. No + N1) rozdělilo pacienty do čtyř skupin s velmi odlišnou prognózou. Tříleté přežití bez nutnosti dialýzy dosahovalo 96 % u pacientů, kteří vstupně nepotřebovali dialyzační léčbu a měli v biopsii více než 10 % normálních glomerulů; 74 % u pacientů bez nutnosti vstupní dialýzy s méně než 10 % normálních glomerulů; 42,3 % u pacientů, které bylo nutno vstupně léčit dialýzou a měli více než 10 % normálních glomerulů; a jen 14,1 % u pacientů, kteří museli být vstupně léčeni dialýzou a měli v biopsii méně než 10 % normálních glomerulů.

Pozitivní protilátky pouze proti bazální membráně glomerulů mělo 61,5 % pacientů, 38,5 % pacientů mělo navíc pozitivní protilátky ANCA (27,6 % anti-MPO, 10,9 % anti-PR3). Pacienti s protilátkami anti-GBM i ANCA (71,6 % z nich ženy) byli ve srovnání s pacienty jen s anti-GBM starší (63,7 roku vs. 55 let, $p = 0,002$). V obou skupinách byla nutnost dialýzy v době diagnózy velmi podobná (74,6 % vs. 73,8 %) a pacienti v obou skupinách měli také během doby sledování srovnatelnou mortalitu (29,9 % vs. 31,3 %).

U pacientů s pozitivitou anti-GBM i ANCA byl zaznamenán statisticky nevýznamný trend k větší pravděpodobnosti obnovy nezávislé renální funkce (34 % vs. 20,3 %) a k menšímu riziku progresi do nezvratného selhání ledvin (56,7 % vs. 63,6 %). Pacienti s pozitivitou anti-GBM i ANCA měli v biopsii ve srovnání s pacienty, kteří měli pouze anti-GBM protilátky, vyšší zastoupení normálních glomerulů (5 vs. 0, $p = 0,036$), po korekci na počet glomerulů byla prognóza pacientů v obou skupinách stejná.

Pokud byli pacienti rozděleni do čtyř skupin podle positivity protilátek a N2 vs. No + N1, měli pacienti s pozitivitou jen anti-GBM a více než 10 % normálních glomerulů lepší tříleté přežití bez nutnosti dialýzy než pacienti s pozitivitou anti-GBM i ANCA (72,2 % vs. 52,4 %), u pacientů s více než 10 % normálních glomerulů tomu bylo naopak, lepší tříleté dožití s nezávislou renální funkcí měli ve srovnání s pozitivitou anti-GBM i ANCA ve srovnání s pacienty, kteří měli pozitivitu jen anti-GBM protilátky (35,3 % vs. 15,1 %). Podobně tomu bylo s šancí na obnovu renální funkce rok po zahájení léčby.

KOMENTÁŘ

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

Renální prognóza pacientů s anti-GBM nefritidou je stále velmi špatná. Velká část pacientů vyžaduje léčbu dialýzou již v době diagnózy a u většiny pacientů se rozvine nezvratné selhání ledvin. Současná doporučení KDIGO⁶ stále doporučují nepodávat aktivní indukční léčbu pacientům, kteří musejí být vstupně dialyzováni a mají většinu glomerulů postiženou srpkou. Naději i pro tyto pacienty by mohla představovat léčba imlifidázou,⁷ která ale nyní bude procházet testováním ve studii fáze 3. Lepší odhad renálního rizika může přispět ke zlepšení dlouhodobé prognózy těchto pacientů.

Komentovaná studie potvrdila, že skóre renálního rizika (RRS) vyvinuté původně pro ANCA-asociovanou vaskulitidu⁵ může být užitečné i u pacientů s anti-GBM nefritidou. Studie ale ukázala, že rozhodujícími parametry určujícími prognózu pacientů jsou nutnost dialýzy v době diagnózy a procento normálních (nepoškozených) glomerulů v renální biopsii (zásadní rozdíl je mezi pacienty s méně a více než 10 % normálních glomerulů). U většiny pacientů s více než 10 % normálních glomerulů došlo k obnově nezávislé renální funkce. Pacienti s méně než 10 % normálních glomerulů se z hlediska renální prognózy nelišili od pacientů, kteří měli poškozené všechny glomeruly.

Nezvratné selhání ledvin se rozvinulo u 76,6 % pacientů s méně než 10 % normálních glomerulů, ale jen u 33 % pacientů s více než 10 % normálních glomerulů. K obnově nezávislé renální funkce došlo jen u 16,8 % pacientů s méně než 10 % normálních glomerulů ve srovnání s 50 % pacientů s více než 10 % normálních glomerulů. Určení procenta normálních glomerulů je samozřejmě nutno interpretovat opatrně u pacientů s nízkým počtem zachycených glomerulů v renální biopsii. Renální prognóza pacientů nebyla ovlivněna žádnými dalšími sledovanými klinickými i laboratorními parametry (věkem, pohlavím, koncentrací kreatininu v séru nebo hodnotou eGFR či přítomností ANCA).

Na rozdíl od ANCA-asociované vaskulitidy byl model založený na hodnocení dvou nezávislých parametrů (nutnosti vstupní dialýzy a procenta normálních glomerulů) lepším prediktorem renální prognózy než u ANCA-asociované vaskulitidy definované skóre renálního rizika (RRS). Přidání eGFR a rozsahu tubulární atrofie/intersticiální fibrózy predikci významně

nezlepšilo. Tubulární atrofie/intersticiální fibróza není zřejmě prediktorem renální prognózy u pacientů s anti-GBM nefritidou ve srovnání s pacienty s ANCA-asociovanou vaskulitidou vzhledem k rychlejšímu a agresivnějšímu průběhu anti-GBM nefritidy. Podobně je u velmi rychle probíhajícího onemocnění lepším prediktorem renální prognózy ve srovnání s eGFR nutnost zahájení dialyzační léčby.

Důležitým pozorováním je, že po korekci na počet normálních glomerulů neovlivňuje pozitivita ANCA (v rozporu s tradovanou zkušeností) renální prognózu pacientů s anti-GBM nefritidou. Pozitivita ANCA může potenciálně zlepšovat prognózu v důsledku časnější diagnostiky onemocnění. Procento normálních glomerulů (více a méně než 10 %) bylo i u pacientů s pozitivitou anti-GBM i ANCA nezávislým prediktorem prognózy, rozdíl mezi oběma skupinami (více a méně než 10 % glomerulů) byl ale menší než u pacientů s pozitivitou pouze anti-GBM protilátek.

Jednoduchý predikční model vycházející z komentované studie by měl být využíván v klinické praxi a predikce by měla být diskutována i s pacientem před zahájením indukční léčby.

Je třeba si uvědomit, že model rozděluje pacienty do čtyř skupin s výrazně odlišnou prognózou, ale i v té nejhorší prognostické skupině (pacienti, kteří vstupně vyžadují dialýzu a mají v biopsii méně než 10 % normálních glomerulů) má 14,1 % pacientů po třech letech sledování nezávislou renální funkci a u 17,1 % v této kategorii došlo k obnově renální funkce. Model by tedy neměl sloužit k apriornímu rozhodnutí, že tito pacienti nemají být léčeni. Postup (včetně délky a intenzity léčby) by měl být individualizován na základě posouzení pacientových komorbidit a jeho celkové „křehkosti“ a po diskuzi s pacientem a rodinou.

Hlavním omezením studie je její retrospektivní charakter a absence některých důležitých informací (např. titru anti-GBM protilátek).

Výsledky komentované studie by měly ovlivnit i připravovanou revizi doporučení KDIGO, kde je jako hlavní histologický faktor renální prognózy hodnoceno procento glomerulů postižených srpkou a stupeň glomerulosklerózy a procento normálních glomerulů vůbec není bráno v úvahu.⁸

LITERATURA

1. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 2016;89:897–908.
2. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162–1172.
3. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:63–72.
4. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017;92:693–702.
5. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94:1177–1188.
6. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;100:753–779.
7. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase cleavage of antiglomerular basement membrane antibodies in vivo in severe kidney disease: an open-label phase 2a study. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:829–838.
8. Glasscock RJ. Estimating Prognosis in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:360–362.

Příznivé renální účinky tirzepatidu u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem

Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.

Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10:774–785.

KLÍČOVÁ SLOVA: albuminurie – duální agonista – GIP – GLP-1 – renoprotekce – složený renální parametr – tirzepatid

Glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) jsou inkretinové hormony secernované střevem, jež regulují inzulinovou odpověď v závislosti na příjmu potravy. Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou dnes součástí klinických doporučení pro léčbu diabetu 2. typu (DM2) a obezity a také pro snížení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů. Mezi jejich renoprotektivní účinky patří snížení albuminurie a dále zpomalují progresi již snížené funkce ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a přítomným kardiovaskulárním onemocněním (KVO) nebo se zvýšeným kardiovaskulárním (KV) rizikem.¹ Z výsledků velkých KV studií a ze studií zaměřených na kontrolu glykemie je zřejmé, že účinky agonistů receptoru pro GLP-1 jsou v případě funkce ledvin významnější u pacientů s již existujícím chronickým onemocněním ledvin (CKD) definovaným sníženou odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR), zvýšenou albuminurií, popř. obojím.²

Stejným mechanismem jako GLP-1 podporuje GIP sekreci inzulinu po jídle a přispívá ke snížení nadváhy podporou pocitu sytosti. U GIP se navíc uplatňují glukagonotropní účinky, a tak příznivě ovlivňuje lipidovou homeostázu. Tyto stimulační účinky obou hormonů vedly k vývoji duálního agonisty GIP a receptoru pro GLP-1 tirzepatidu. Tirzepatid prokázal ve studiích fáze 2 a 3 u pacientů s diabetem 2. typu klinicky významné snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) (závislé na dávce) a tělesné hmotnosti ve srovnání jak s placebem, tak se semaglutidem, dulaglutidem nebo inzulinem degludek.³

SURPASS-4 představuje mezinárodní randomizovanou a otevřenou studii, do které byli zařazeni pacienti s DM2 léčení kteroukoliv kombinací metforminu, přípravku sul-

fonylurey anebo inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) s hodnotou HbA_{1c} 58–91 mmol/mol, indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 25 kg/m² a již známým KVO nebo s vysokým KV rizikem. Účastníci byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 3 k podávání tirzepatidu v dávce 5, 10 nebo 15 mg subkutánně (s.c.) jedenkrát týdně nebo k podávání inzulinu glargin 100 j./ml s.c. jedenkrát denně. Léčba probíhala v mediánu 85 týdnů. Porovnávány byly pokles eGFR a změna poměru exkrece albuminu/kreatininu v moči (uACR) ve sružené skupině pacientů s tirzepatidem a ve skupině s inzulinem glargin. Složený renální parametr zahrnoval pokles eGFR o ≥ 40 % oproti vstupní hodnotě, výskyt terminálního stadia onemocnění ledvin, úmrtí z renálních příčin a vznik albuminurie. Do studie bylo zařazeno 997 pacientů s tirzepatidem a 1 005 pacientů s inzulinem glargin. Průměrná eGFR při vstupu do studie byla 81,3 ml/min/1,73 m² a medián uACR 15,0 mg/g. Ve sružené skupině s tirzepatidem byl zjištěn průměrný pokles eGFR o 1,4 ml/min/1,73 m² v porovnání s poklesem o 3,6 ml/min/1,73 m² ve skupině s inzulinem glargin (rozdíl mezi skupinami 2,2 ml/min/1,73 m²). Snížení rizika poklesu eGFR při léčbě tirzepatidem oproti léčbě inzulinem glargin bylo signifikantnější u pacientů se vstupní hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (rozdíl mezi skupinami 3,7 ml/min/1,73 m²). Při podávání tirzepatidu klesl uACR o 6,8 % a při podávání inzulinu glargin vzrostl o 36,9 %. U účastníků léčených tirzepatidem byla pozorována významně nižší incidence složeného renálního parametru v porovnání s účastníky s inzulinem glargin (poměr rizik [HR] = 0,58, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,43–0,80).

Léčba tirzepatidem jedenkrát týdně ve třech různých dávkách byla u pacientů s DM2, vysokým KV rizikem a různým stupněm poškození ledvin spojena s význam-

ným snížením rizika poklesu eGFR, se snížením nárůstu uACR a také sledovaného složeného renálního parametru v porovnání s podáváním inzulinu glargin, a to současně při nízkém riziku klinicky manifestní hypoglykemie. Tyto

výsledky podporují provedení dlouhodobých klinických studií, které by zhodnotily renoprotektivní účinky duální inhibice GIP a GLP-1 u osob s rizikem poklesu renálních funkcí v čase, jako jsou diabetici 2. typu.

KOMENTÁŘ

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

Již v mnoha předchozích studiích bylo dobře prozkoumáno, že agonisté receptoru GLP-1 a inhibitory SGLT2 snižují koncentraci glukózy a mají příznivé renoprotektivní účinky.⁴ Výsledky prací se následně staly motivací k hledání dalších substancí, které by tyto účinky dále potencovaly nebo rozšiřovaly. Procesem tohoto výzkumu nových látek nejlépe prošel tirzepatid, duální agonista GIP a receptoru GLP-1, který je podáván jen jednou za týden, a představuje tedy ve své třídě lék hodný zřetelu určený k léčbě diabetu 2. typu. Léčba tirzepatidem vedla ke klinicky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} a ke snížení tělesné hmotnosti při různých základních terapiích. Navíc jeho podávání nebylo spojeno se zvýšením KV rizika léčených pacientů. Dosud však nebyly k dispozici žádné údaje stran jeho vlivu na funkci ledvin.⁵ Autoři studie SURPASS-4 si proto dali za úkol srovnat tirzepatid podávaný u pacientů s diabetem 2. typu s inzulinem glargin z hlediska účinnosti a bezpečnosti a vysokého rizika KV příhod. Současně část studované populace vykazovala různý stupeň CKD – celkem 342 (17 %) pacientů mělo střední nebo těžký stupeň CKD a 707 (35 %) mělo přítomnou mikro- nebo makroalbuminurii. V celé kohortě tirzepatid ve srovnání s inzulinem glargin snížil pokles roční hodnoty eGFR o 2,2 ml/min/1,73 m² a tento účinek byl výraznější u pacientů se vstupní eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Dále, na rozdíl od inzulinu glargin, nedošlo ke zvýšení uACR (+36,9 % vs. -6,8 %). Současně i skupina léčená tirzepatidem měla signifikantně nižší výskyt kompozitních renálních cílových ukazatelů (výsledný poměr rizika 0,58). V dříve provedených studiích tirzepatid vedl u diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem k jeho snížení, především prostřednictvím kontroly glykemie, snížením tělesné hmotnosti a snížením krevního tlaku. Reportovaná studie SURPASS-4 prokázala, že tirzepatid má i na ledviny protektivní účinky, které se zdají být výraznější u pacientů s již existujícím CKD.

Při hodnocení profilu změny eGFR v čase vedla léčba tirzepatidem k výraznému snížení eGFR během prvních 12 týdnů studie a současně došlo i k poklesu uACR (alespoň o 30 mg/g). Tento efekt byl analogický k účinku při užívání inhibitorů SGLT2. Počáteční pokles eGFR (dip) byl částečně rychle upraven po přerušení léčby tirzepatidem, což naznačuje, že podkladem tohoto procesu nejsou strukturální, ale funkční změny ledvinové tkáně. Akutní pokles eGFR byl pozorován i u jiných typů renoprotektivní terapie, např. u blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) či inhibitorů SGLT2, což ale bylo vždy spojeno s dlouhodobou ochranou ledvin.⁶ Patofyziologické procesy podmiňující tento počáteční pokles eGFR nejsou dosud přesvědčivě zdokumentovány, nicméně lze předpokládat

uplatnění následujících mechanismů: a) zlepšení glykemické kontroly a snížení hmotnosti, které vedou k utlumení neurohumorální aktivity a dalších faktorů spojených s navozením intraglomerulární hypertenze, jež sama o sobě snižuje eGFR;⁷ b) aktivace receptoru GLP-1 může navodit natriurézu v proximálním tubulu prostřednictvím inhibice výměníku sodík/vodík 3, což je předpokládaný proces vedoucí k aktivaci tubuloglomerulární zpětné vazby s konečným efektem snížení patologické intraglomerulární hyperfiltrace.⁸

Druhým hlavním závěrem studie bylo zjištění, že tirzepatid stabilizoval uACR ve srovnání s inzulinem glargin, což vedlo v průběhu studie k postupnému navyšování rozdílu uACR mezi oběma skupinami. Velikost tohoto účinku byla klinicky významná, protože je známo, že snížení uACR o více než 30 % přináší renoprotektivní efekt,⁹ jako je tomu např. v případě inhibitorů RAS či inhibitorů SGLT2.

V komentované studii SURPASS-4 celkem 25 % pacientů užívalo inhibitory SGLT2, což představuje vyšší podíl než v jiných studiích, pravděpodobně i v důsledku rychlého rozšíření recentních znalostí o kardio-renoprotektivním účinku inhibitorů SGLT2. Navzdory tomu však u významné části těchto pacientů přetrvávaly vysoké hodnoty uACR. Proto je zřejmé, že jakékoli další léky, které by vedly k dalšímu snížení uACR a ke stabilizaci eGFR, jsou žádoucí. Mechanismy odpovědné za tento klinický účinek tirzepatidu stále nejsou dostatečně prozkoumány, ale vedle renálních účinků by mohly zahrnovat i nepřímé faktory, jako je snížení TK, redukce tělesné hmotnosti a pokles glykemie. Na druhou stranu, když se provede adjustace uvedených metabolických parametrů na paralelně probíhající změny hodnoty HbA_{1c} a změny tělesné hmotnosti, nejsou tyto rozdíly tak výrazné. To by naznačovalo, že zlepšení těchto metabolických parametrů mohlo pouze mírně přispět k pozorovaným pozitivním renálním účinkům tirzepatidu. Tak je ale možné, že efekty tirzepatidu mohou být navozeny prostřednictvím přímých intrarenálních účinků. Receptory GIP se nalézají v tukové tkáni, která se nachází jak v okolí, tak i uvnitř intraabdominálních orgánů, včetně ledvin. Cílení léčby na posílení efektu GIP v perirenálním a intrarenálním tuku by tedy mohlo příznivě ovlivňovat přítomný zánětlivý stav. Navíc tirzepatid by mohl také zlepšit endoteliální funkce, suprimovat RAS a posílit natriuretický efekt, což vše může dále vést k renoprotekci.¹⁰

Mimo výše uvedený pokles eGFR a zlepšení uACR léčba tirzepatidem také snížila naplnění kompozitních renálních cílových ukazatelů, ačkoli tento účinek se zdá být navozen převážně snížením počtu případů nově vzniklé makroalbu-

minurie. Nicméně post hoc poolované analýzy z KV studií publikovaných v letech 2020–2022 s agonisty receptoru GLP-1 naznačovaly renoprotektivní efekt zejména u pacientů s již existujícím CKD. V souladu s těmito zjištěními proto nepřekvapí, že ve studii SURPASS-4 byl přínos tirzepatidu výraznější u pacientů se sníženou funkcí ledvin než u skupiny s intaktní renální funkcí.

Při hodnocení výskytu nežádoucích účinků byl jejich profil ve studii podobný jako u agonistů receptoru GLP-1. Většina z nich byla hlavně gastrointestinální povahy a jejich výskyt byl vyšší u pacientů s CKD (definovanou jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Uváděná práce SURPASS-4 vykazuje i určité limity. Zprvu, studie byla explorativní, částečně se jednalo o post hoc analýzu randomizované kontrolované studie (RCT). Referované výsledky proto mohou být považovány pouze za podklad pro formování obecných závěrů. Zadruhé, studie nebyla původně zaměřena na studium renálních parametrů. Ve studované kohortě pacientů bylo identifikováno pouze 342 pacientů (17 %), kteří již vstupně vykazovali známky CKD, což je mnohem méně

než v jiných podobných studiích, které navíc obvykle zahrnují více než 4 000 účastníků. Vzhledem k tomu, že naprostá většina pacientů ve studii SURPASS-4 měla vstupně renální parametry v normě, nelze uváděné renoprotektivní účinky automaticky generalizovat na pacienty s pokročilou fází CKD. Podobně, vzhledem k nízkému počtu dosažených renálních cílových ukazatelů, neměla studie dostatečnou statistickou sílu k definování klinicky relevantních benefitů a zjištěné výsledky musejí být potvrzeny v rozsáhlejších studiích. Zatřetí, ve studii nebyla zastoupena skupina pacientů, která by užívala placebo. Konečně, u každého účastníka nebyla k dispozici kompletní konečná follow-up data po 104 týdnech trvání studie.

Závěrem můžeme shrnout, že u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem tirzepatid zpomalil pokles eGFR a snížil uACR, navíc byl tento efekt patrný i u pacientů užívajících inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitory SGLT2. Jedná se tedy o další léčebnou substanci, která rozšiřuje známé renoprotektivní postupy. Další výzkumy v tomto smyslu jsou žádoucí.

LITERATURA

1. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662.
2. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022;145:575–585.
3. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155.
4. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:148–153.
5. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155.
6. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;80:282–287.
7. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023–1039.
8. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F355–F363.
9. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:128–139.
10. Hammoud SH, AlZaim I, Al-Dhaheer Y, et al. Perirenal adipose tissue inflammation: novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:707126.

Intenzivní snížení tlaku u pacientů s CKD a riziko nežádoucích výsledků

Ku E, McCulloch CE, Inker LA, et al. Intensive BP Control in Patients with CKD and Risk for Adverse Outcomes.

J Am Soc Nephrol 2023;34:385–393.

KLÍČOVÁ SLOVA: guidelines – hypertenze – chronické onemocnění ledvin – léčba hypertenze – metaanalýza

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) nedávno snížila cílový krevní tlak pod 120 mm Hg systoly při měření standardizovaným způsobem. Není však dostatek studií, které by studovaly intenzivní snížení krevního tlaku výhradně u populací s velkým rizikem progresu k náhradě funkce ledvin nebo úmrtí. To vede k nízkému přijímání těchto doporučení, navíc pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) mají větší riziko akutního poškození při nadměrném snížení tlaku a vyšší riziko hyperkalemie při bloádě renin-angiotenzin-aldosteronového systému.

Cílem studie bylo testovat efekt intenzivního snížení krevního tlaku u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² pomocí dat sdružených ze sedmi velkých klinických studií. Autoři dále zjišťovali, zda je rozdíl v renálních nebo mortalitních výsledných parametrech u pacientů s CKD 4 nebo 5 ve srovnání s pacienty s CKD 3. Prespecifikovaná analýza zkoumala heterogenitu výsledků ve vztahu k závažnosti albuminurie.

Byly zkoumány pouze studie, které zařazovaly pacienty s CKD stupně 3 a vyšším a testovaly intervence zahrnující snížení systolického nebo středního arteriálního tlaku. Kromě dále popsanych studií byla zvažována i čínská studie STEP, která měla 196 účastníků s CKD, ale tam bylo velmi málo renálních výsledných parametrů terminálního renálního selhání.

MDRD Study byla 2×2 faktoriální studie vlivu intenzivní kontroly tlaku a nízkoproteinové diety na progresi CKD. Byla provedena v letech 1989–1993 (N = 840), zařazovala dospělé ve věku 18–70 let s nediabetickým onemocněním ledvin a ti byli randomizováni ke střednímu tlaku 92–98 mm Hg (≈125/75) nebo 102–107 (≈140/90) mm Hg.

AASK byla 2×3 faktoriální studie (N = 1 094) s účastníky pouze černé pleti s hypertenzním onemocněním ledvin. Byli randomizováni k intenzivnímu snížení středního ar-

teriálního tlaku (MAP) ≤ 92 mm Hg proti obvyklé kontrole tlaku (MAP 102–107 mm Hg) a k podávání různých druhů antihypertenziv. Účastníci byli ve věku 18–70 let s glomerulární filtrací (GFR) 20–65 ml/min/1,73 m².

AASK ani MDRD nezjistily statisticky významný vliv na primární renální výsledek definovaný jako snížení renální funkce nebo nutnost náhrady funkce ledvin (RRT).

SPRINT byla studie s intenzifikovaným krevním tlakem u více než 9 000 dospělých bez diabetu, z nichž 2 646 mělo CKD na začátku studie. Pacienti ve věku ≥ 50 let se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem byli randomizováni k dosažení cílového tlaku < 120 mm Hg oproti 140 mm Hg. Intenzivní kontrola tlaku snížila riziko vzniku závažné kardiovaskulární příhody, ale neměla vliv na primární renální výsledný parametr, který byl definován jako 50% snížení renální funkce nebo potřeba náhrady funkce ledvin.

ACCORD byl 2×2 faktoriální studie intenzifikované kontroly krevního tlaku a glykemie u pacientů s diabetem 2. typu, z nichž 499 mělo CKD. Pacienti byli náhodně rozděleni ke kontrole tlaku < 120 mm Hg oproti 140 mm Hg. Studie neprokázala statisticky významný vliv na primární výsledný parametr, kterým byla kardiovaskulární příhoda.

SPS3 byla 2×2 faktoriální studie intenzivní kontroly systolického krevního tlaku (STK) < 130 mm Hg oproti obvyklé kontrole 130–149 mm Hg u pacientů s předchozí anamnézou lakunární mozkové cévní příhody. Druhou sledovanou intervencí bylo podávání klopidoogrelu oproti placebu. CKD mělo 405 pacientů, ale studie neprokázala významný efekt na primární výsledný parametr, kterým byla rekurence mozkové příhody.

REIN-2 byla studie intenzivní kontroly krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) proti obvyklé kontrole (diastolický tlak < 90 mm Hg u 338 dospělých s nediabetickým one-

mocněním ledvin). Během studie nebylo dosaženo signifikantního rozdílu, kterým byl rozvoj renálního selhání vyžadujícího RRT.

ESCAPE byla studie u 385 dětí mladších 18 let s CKD, které byly randomizovány k intenzivnímu snížení tlaku (MAP < 50. percentil) a standardnímu snížení tlaku (50.–95. percentil pro věk a pohlaví). Intenzivní kontrola tlaku snížila riziko primárního složeného výsledného parametru (50% snížení renální funkce, eGFR < 10 ml/min/1,73 m² nebo zahájení RRT).

Primárním výsledným parametrem v této studii bylo zahájení náhrady funkce ledvin před úmrtím, pokud nebylo dále definováno jinak. Pro studii ESCAPE byl zvolen výsledek eGFR < 10 ml/min/1,73 m² nebo zahájení RRT. Pro ACCORD a SPS3 byl převzat složený výsledný parametr zahájení RRT, eGFR < 15 ml/min/1,73 m² nebo koncentrace kreatininu v séru > 3,3 mg/dl (292 μmol/l).

Byla testována interakce mezi eGFR (jako kontinuální veličinou) stanovenou pomocí CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) u dospělých a Schwartzovy rovnice u dětí. Dále bylo rozhodnuto prezentovat analýzu podskupin podle stadií CKD, tedy eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oproti ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Výsledky

Zařazeno bylo 5 823 pacientů s počáteční eGFR menší než 60 ml/min/1,73 m². Průměrný věk byl 62 let, 40 % byly ženy a 31,6 % tvořili černoši. Střední bazální eGFR byla 43 ml/min/1,73 m². Podíl pacientů z jednotlivých studií byl následující: SPRINT 43 %, ACCORD 8,6 %, MDRD 14,1 %, AASK 16,5 %, SPS3 7,0 %, ESCAPE 5,6 % a REIN-2 5,3 %.

Renálního výsledného parametru dosáhlo 526 pacientů během 241 266 pacientoroků sledování. Incidence byla 0,22 na 100 pacientoroků, v jednotlivých studiích činila 0,02 (SPRINT) až 0,98 (REIN-2).

V neadjustované analýze intenzivní kontrola tlaku snížila renální výsledek o 13 % a stejně tak riziko úmrtí, ale rozdíly nebyly statisticky významné. Stejný výsledek vyšel i po adjustaci.

Při vyřazení studie ESCAPE, a tedy posuzování pouze dospělých pacientů byly výsledky velmi podobné. Stejně tak se nezměnily ani při analýze senzitivity po vyřazení studií ESCAPE a SPS3 nebo ESCAPE, SPS3 a ACCORD.

Při analýze podskupin podle stadia CKD byla intenzivní kontrola tlaku asociována s 20% snížením renálního rizika

ve stadiích CKD 4 a 5, ale ne ve stadiu 3. Nebyl zaznamenán rozdíl pro úmrtí.

Nebyla nalezena interakce mezi logaritmem proteinurie a sledovanými výslednými parametry před adjustací i po adjustaci, další analýzy v tomto směru tedy nebyly prováděny.

Při analýze dospělých podle dosaženého tlaku bylo zjištěno, že při srovnání s pacienty s dosaženým STK > 140 mm Hg měli pacienti s STK < 120 mm Hg nebo STK 120–140 mm Hg menší riziko renálního výsledného parametru (poměr šancí [OR] 0,29, interval spolehlivosti (CI) 0,23–0,37, resp. OR 0,43, CI 0,33–0,57) v neadjustované analýze. V adjustované analýze byly výsledky podobné. Rozdíly v mortalitě nebyly statisticky významné.

Diskuse je zaměřena zejména na poslední doporučení KDIGO snížit krevní tlak u pacientů s CKD na hodnoty STK < 120 mm Hg u pacientů s CKD, pokud je tlak měřen standardizovaným způsobem v ambulanci. Podstatným zjištěním je fakt, že těsná kontrola krevního tlaku byla přínosná u pacientů s CKD 4 a 5, kde by bylo možno očekávat vyšší riziko akutního renálního poškození při nižším tlaku a dalších nežádoucích příhod, například hyperkalemie. To však autoři vysvětlují vysokým rizikem, kde se příznivé účinky mohou projevit v kratším čase, než je tomu u pacientů s CKD 3.

V komentované analýze mělo pouze 12 % pacientů diabetes. Autoři tedy upozorňují, že je obtížné extrapolovat výsledky studie na diabetiky.

Silnou stránkou studie je podle autorů velké množství pacientů, jejichž výsledky byly hodnoceny podle individuálních dat. Studie zahrnovala i děti. Limitací může být to, že u dětí jsou rozdíly v etiologii onemocnění ledvin a odlišnosti v měření krevního tlaku. Ve studii SPS3 nebyla měřena proteinurie, což komplikovalo analýzu. Výsledky komentované práce mohly být více ovlivněny studiemi s vysokou incidencí renálních výsledných parametrů (AASK, MDRD a REIN-2). Dále nebyly k dispozici detailní údaje o medikaci. V neposlední řadě pacienti zařazení do studií nemusejí dobře reprezentovat populaci s CKD v rutinní praxi.

Závěr autorů je takový, že výsledky ukazují přínos těsné kontroly tlaku u pacientů s CKD 4 a 5, pokud jde o renální výsledné parametry. Přestože se jedná o analýzu *post hoc*, lze také uzavřít, že nebylo zjištěno žádné riziko poškození pro tuto vysoce rizikovou populaci, ať již jde o renální funkci, nebo mortalitu. Definitivní závěry vyžadují cílené studie u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin.

KOMENTÁŘ

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

Metaanalýzy často přinášejí výsledky, které v jednotlivých zařazených studiích nebylo možno pozorovat, protože na to neměly dostatečnou statistickou sílu. Komentovaná studie je přínosná v tom, že byla schopna vybrat pacienty s CKD na individuální bázi i ze studií, kde nebyli primární sledovanou skupinou.

Jednou z nediskutovaných limitací studie je podle mého názoru fakt, že zahrnovala i velmi stará data, některé studie byly publikovány před téměř 30 lety. Neznámá to, že by byly metodicky nedostatečné. Od té doby se však vyvinula technika měření krevního tlaku a do medikace se dostala dal-

ší antihypertenziva, například sartany. Nelze také pominout fakt, že celková péče o pacienty s CKD doznala významných změn. Možnosti léčby jak primárních renálních onemocnění, tak významných komorbidit se neustále zlepšují. Vliv samotné léčby hypertenze a její intenzity se tedy může v čase měnit.

Přínos normalizace krevního tlaku u pacientů s CKD je v současnosti mimo diskusi, debaty se vedou jen o intenzitě tohoto snížení. Stále není dostatečně zohledňován fakt, že doporučení KDIGO¹ jsou vydána na základě standardizovaného měření tlaku v ordinaci, které obvykle poskytuje nižší hodnoty než měření nestandardizované. Intenzivní snížení krevního

tlaku hodnocené nestandardizovanou metodou tak může být paradoxně podstatně větší, než pokud by se hodnotilo standardizovaně.

Podle mého názoru je zásadním přínosem komentované studie zjištění, že intenzivní snížení krevního tlaku nepřináší vyšší riziko nežádoucího zhoršení funkce ledvin ani mortality a není třeba se ho obávat zejména tam, kde je nutno řešit také riziko kardiovaskulárních komplikací. Ve shodě s autory se domnívám, že u populace s pokročilým chronickým onemocněním ledvin je potřeba dalších studií, v současné době zejména hodnocení vlivu léčby hypertenze v kombinaci s podáváním gliflozinů.

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.

Preskripce a adekvátnost peritoneální dialýzy v klinické praxi: core curriculum 2023

Auguste BL, Bargman JM. Peritoneal Dialysis Prescription and Adequacy in Clinical Practice: Core Curriculum 2023.

Am J Kidney Disease 2023;81:100–109.

KLÍČOVÁ SLOVA: adekvátnost – hyperhydratace – peritoneální dialýza – preskripce – sdílené rozhodování

Peritoneální dialýza (PD) je jednou z možností náhrady funkce ledvin (RRT), která je relativně jednoduchá a umožňuje pacientům podstoupit léčbu v pohodlí domova. Významným benefitem metody je odstraňování soli a vody, které není doprovázeno významnými změnami krevního tlaku tak, jak to bývá u hemodialýzy (HD). Toto kontinuální šetrné odstraňování solutů a tekutin umožňuje déle zachovat zbývající nefrony, a tím déle udržet reziduální renální funkci ledvin.

Vzhledem k ekonomické výhodnosti PD oproti centrové HD v kombinaci s dalšími výhodami se očekává, že prevalence PD, která se pohybuje okolo 11 %, se bude v budoucnu zvyšovat. Vzrůstá evidence o výhodnosti PD v léčbě pacientů se srdečním selháním s objemovým přetížením rezistentním na diuretika.

Co se týče PD, preskripce se postupně více individualizuje s ohledem na pacienta, využívá se přírůstková PD. Inkrementální PD poskytuje incidentním pacientům dostatečnou dialýzu k zajištění adekvátní clearance solutů, nicméně pacienta nezatěžuje v každodenním životě tak jako plná dávka PD. Tento přístup umožňuje pacientům postupně si na dialýzu zvyknout, bývá spojen s lepší kvalitou života. Klade však vyšší nároky na ošetřující nefrology.

Dialyzační výměna se skládá ze tří fází: napouštění, vlastní prodlévky a vypouštění. Dialyzační roztok v peritoneální dutině vytváří chemický a osmotický gradient nutný pro odstraňování toxinů a vody z těla. Klasické roztoky jsou na bázi glukózy a vytvářejí osmotický gradient nutný k zajištění ultrafiltrace. Jako pufr obsahují laktát nebo laktát/bikarbonát. Roztoky s laktát/bikarbonátovým pufrem jsou pH neutrální, klinické studie prokázaly nižší obsah glukóza degradačních produktů (GDP) vznikajících během sterilizace a skladování. Podle recentní metaana-

lýzy je u pacientů léčených těmito roztoky dlouhodoběji zachována reziduální renální funkce. V klinické praxi jsou pH neutrální roztoky voleny u pacientů, kteří pociťují bolest při napouštění. Transport látek je ovlivněn plochou peritoneální membrány, která je v přímém kontaktu s dialyzačním roztokem, tzv. efektivním peritoneálním povrchem. Je třeba si uvědomit, že ta se může měnit v závislosti na vaskulární rezistenci a dialyzačním objemu. Při peritonitidě dochází vlivem inflamace k vazodilataci peritoneálních kapilár, a tím ke zvýšení efektivního peritoneálního povrchu. Eliminace molekul je rychlejší, na druhou stranu v důsledku rychlého vstřebání glukózy z dialyzačního roztoku a snížením osmotického gradientu není často dosahováno potřebné ultrafiltrace.

K posouzení transportu přes peritoneální membránu slouží modifikovaný peritoneální ekvilibrační test (PET). Podle poměrů kreatininu a glukózy v dialyzátu a plazmě jsou pacienti stratifikováni do čtyř transportních kategorií (pomalý, pomalý průměrný, rychlý průměrný a rychlý transportér). Automatická PD (APD) byla historicky upřednostňována pro tzv. rychlé transportéry pro možnost kratších výměn, čímž se snižuje riziko vysoké reabsorpce tekutin. Naproti tomu „pomalí transportéři“ udržují osmotický gradient delší dobu, proto pro ně byla volena kontinuální ambulantní PD (CAPD) s delšími manuálními výměnami. Cílem tohoto teoretického přístupu bylo využít výhod, které poskytují transportní vlastnosti peritoneální membrány. V běžné klinické praxi tento přístup ale není ideální. Kategorizace pacientů na základě rychlosti transportu solutů má svá omezení, protože fungují spíše jako spojité proměnné než jako odlišení skupin. Kromě toho zvyklosti center při provádění PET testů výsledky významně ovlivňují. Ošetřující lékaři by měli dát

přednost preferencím pacienta a klinickému stavu, než se výhradně řídit transportními charakteristikami. APD je vhodná pro zaměstnané pacienty. CAPD naopak pro pacienty, kteří upřednostňují nebýt připojeni na cykler během noci a mají volnější program přes den.

Součástí preskripce je zvolení objemu a počtu výměn. Většina pacientů toleruje objem náplně 1 250–1 500 ml/m² nebo přibližně 2 000–2 500 ml. U průměrného dospělého tak bude dosaženo intraperitoneálního hydrostatického tlaku (IPP) nižšího než 18 cm H₂O. Ačkoli existují rozdíly v IPP v závislosti na poloze pacienta, IPP o hodnotě vyšší než 18 cm H₂O je obvykle spojen s nepříjemnými pocity. V poloze na zádech je IPP nejnižší, vestoje nebo vsedě se zvyšuje. Pokud indikujeme větší objemy náplně, pacienti je v noci snázejí lépe. Objemy náplně přesahující 2 000–2 500 ml se obvykle nedoporučují pro vzrůstající diskomfort a riziko vzniku leaku.

U pacientů zahajujících PD lze použít přírůstkovou (tzv. inkrementální) PD, která pomalým navyšováním objemu a počtu výměn umožňuje incidentním pacientům, aby se s léčbou sžili. Počáteční velké dávky PD mohou být někdy emocionálně zdrcující zkušeností pro nově začínající pacienty a mohou je odradit od přijetí pravidelných zvyklostí spojených s PD. Pro ošetřující lékaře je inkrementální PD spojena s nutností častějšího sledování reziduální renální funkce pro riziko poddialyzovanosti při jejím poklesu a s vědomím, že následná akceptace navýšení dávky dialýzy bývá pacienty snížena. Bez ohledu na to, kterou modalitu pacient upřednostňuje, lze stejné principy inkrementální PD použít jak pro CAPD, tak i pro APD. Pacientům by nemělo být rutinně předepisováno více než osm hodin na APD léčbě, protože většina lidí nespí nebo nezůstává v posteli po takovou dobu. Kromě toho prodloužená léčba na cykleru může být pro pacienty další zátěží. Dále je potřeba brát v potaz, že více než pět výměn je spojeno s celkovým delším časem napouštění a vypouštění, což snižuje efektivitu dialýzy. Krátké výměny mohou vést k hypernatremii spojené se žízní a k následné hyperhydrataci.

U incidentních pacientů se zachovanou reziduální funkcí je vhodné ponechat „suché břicho“ přes den. Při známkách poddialyzovanosti na základě laboratorních nebo klinických výsledků by měl být celkový dialyzační objem navýšen o 20–30 %. Benefit navýšení objemu dialyzační výměny nad 2 l je minimální, je doporučeno navýšit počet výměn, na APD však ne více než 5 l s dlouhou prodlevou přes den. Při známkách hyperhydratace je prvním krokem maximalizace dávky diuretik, restrikce sodíku a vody. Vhodné je využití icodextrinu. Délka výměn s glukózovými roztoky by měla být upravena s ohledem na transportní charakteristiky s cílem dosáhnout co nejvyšší ultrafiltrace. Jako poslední krok je doporučeno navýšení koncentrace dialyzačních roztoků.

Adekvátnost dialýzy zůstává kontroverzní otázkou. Je běžně definována jako poskytnutí dostatečného množství dialýzy ke snížení uremické symptomatologie u pacientů.

Přestože na uremii se podílí celá řada solutů, klinická praxe se nadále soustředí na močovinu, která se používá jako marker reflexe pro odstranění malých solutů. Adekvátnost u PD lze měřit buď pomocí týdenního Kt/V_{urea}, nebo týdenní clearance kreatininu. Důležité je zohlednit peritoneální a renální složku při výpočtu clearance. Hodnocení dostatečné dávky dialýzy pouze pomocí týdenních cílových hodnot Kt/V_{urea} 1,7–2,0 je pro lékaře praktické a rychlé. Současná data však ukazují, že dosažení předem stanovených cílových hodnot Kt/V_{urea} nemusí zajistit klinický úspěch. Reanalýza studie CANUSA ukázala, že Kt/V_{urea} a CrCl jsou více závislé na reziduální funkci ledvin (RRF) než na peritoneální clearance. Randomizovaná kontrolovaná studie ADEMEX s převahou incidentních pacientů na CAPD ukázala, že pacienti s vyšším Kt/V_{urea} se v klinických parametrech významně nelišili od pacientů s nižší hodnotou. Uremie je poměrně komplexní stav ovlivněný molekulami různých velikostí a difuzivních vlastností, který nelze reflektovat jednoduchou rovnicí zkoumající eliminaci jedné malé molekuly. Kt/V_{urea} je ovlivněna změnami celkové tělesné vody. Existují výrazné rozdíly v celkové tělesné vodě mezi muži a ženami a u osob s extrémní hmotností bez ohledu na pohlaví. Kromě toho výpočet V jako procenta tělesné hmotnosti nebere v úvahu, že hmotnost tukové tkáně zvýší V, přesto to není součástí skutečného distribučního objemu močovin. Tudíž osoba s nadváhou a vyšším indexem tělesné hmotnosti (BMI) bude mít větší kalkulovaný objem tělesné vody v porovnání s osobou s menším BMI, což následně vede k menším hodnotám Kt/V. Tato mylná představa „malá Kt/V v důsledku velkého V“ může vést k závěru, že pacienti jsou poddialyzováni, a následně ke změnám v preskripci dávky PD, která pro ně může být zatěžující. A dále parametr Kt/V_{urea} neposuzuje důležitost ultrafiltrace (UF) u pacientů léčených PD, z nichž mnozí se potýkají s hyperhydratací. Současné evropské guidelines doporučují minimální týdenní cílové hodnoty Kt/V_{urea} 1,7 a CrCl 45 l/1,73 m². Celková CrCl je součtem peritoneální clearance a RRF. Čtyřicetihodinový sběr moči může být pro pacienty náročný. Pokud je kreatinin v séru stabilní a nepředpokládáme změny v množství svalové hmoty nebo při nedávných změnách v preskripci PD, můžeme považovat RRF za zachovanou.

Hyperhydratace je u PD pacientů častá. Je způsobena především nerovnováhou mezi příjmem tekutin, příjmem soli a jejich odstraňováním jak RRF, tak peritoneální UF. Observační studie PD pacientů zjistila, že v průběhu dvou let byla pomocí bioimpedance zaznamenána přibližně u 25 % pacientů epizoda těžké hyperhydratace. Hyperhydratace je spojena s technickým selháním metody a vyšším rizikem úmrtí u PD pacientů. Progresivní nárůst hmotnosti, distenze jugulárních žil, dekompenzace arteriální hypertenze a periferní otoky jsou klinické znaky svědčící pro hyperhydrataci. Pokud se vyskytne u pacienta hyperhydratace, lékař by měl nejdříve vyloučit častěji se vyskytující příčiny, než je nízká ultrafiltrační kapacita,

jako je porucha vypouštění a leaky dialyzátu. K diagnostice leaku (únik dialyzátu mimo peritoneální dutinu) by měla být využita výpočetní tomografie (CT). Alespoň dvě hodiny před samotným CT vyšetřením je pacient napuštěn 2 l dialyzačního roztoku s kontrastní látkou. Pokud je CT vyšetření provedeno příliš brzo po instilaci kontrastní tekutiny, nemusí být dostatek času na to, aby tekutina unikla malými defekty, což může vést k přehlédnutí leaku. Řešení PD leaku závisí na typu a velikosti. Většina pacientů s genitálním leakem vyžaduje chirurgickou korekci, některé typy leaků ustanou při přechodném přerušení PD léčby, pleurální leak je zhojitelný velmi obtížně a velmi často po opětovném zahájení PD rekuruje.

Diskuse o ukončení PD a přechodu na hemodialýzu mohou být pro pacienty i lékaře velmi obtížné. Zpoždění při rozhodování o změně modality může mít ale významný dopad na kvalitu života a celkové výsledky léčby pacienta. Nejčastějším důvodem transferu na HD jsou infekce. Dalším důvodem je hyperhydratace. V případech, kdy přetrvává hyperhydratace navzdory intervencím, by měli být pacienti poučeni o tom, že vzhledem ke komplikacím z toho vyplývajícím při setrvání na PD by měli být převedeni na hemodialýzu. U operačních výkonů v dutině břišní s pleuroperitoneálními leaky by mělo být pacientům

vysvětleno, že jde o přechodný transfer nutný ke zhojení ran po výkonu a k zabránění komplikací. Transfer na HD by měl být zvažován, pokud APD pacienti se známkami poddialyzovanosti jsou nuceni si provádět několik denních výměn. Na druhou stranu kumulace komplikací vyplývajících z komorbidit, jako je diabetes, srdeční selhání, vaskulopatie a další, mohou být někdy mylně přičítány na vrub nedostatečné dialýzy, což vede k nevhodnému přechodu na HD. Pacienti na HD, kteří mají podobné komplikace, často nejsou považováni za poddialyzované a jejich příznaky jsou přirozeně správně přisuzovány komorbiditám. Ošetřující lékaři by proto při klinickém zhoršení pacientů měli zvážit, zda jde o komplikaci komorbidit terapeuticky zvládnutelnou při setrvání na PD, aby se vyhnuli nevhodnému přechodu na hemodialýzu.

Závěrem, v minulosti se preskripce PD do značné míry opírala o transportní charakteristiky peritonea, často přitom byly ignorovány preference pacientů. Klinická praxe se od té doby vyvinula, zahrnuje procesy sdíleného rozhodování, které upřednostňují preference pacientů. Lékaři by měli úzce spolupracovat s pacienty, rodinami a sociálními pracovníky při vytváření dialyzačního režimu, který bude upřednostňovat individuální potřeby s ohledem na všechny nuance.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

S ohledem na vyšší kvalitu života obliba metod domácí dialýzy v posledních letech vzrůstá. Adekvátní dialýza pozitivně ovlivňuje mortalitu, morbiditu a kvalitu života dialyzovaných pacientů.

Posledních třicet let bylo hodnocení adekvátnosti zaměřeno na hodnotu Kt/Vurea. V guidelines DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) z roku 1997 byla doporučena minimální týdenní hodnota Kt/Vurea 2,0.¹ Toto doporučení bylo podloženo dvěma observačními studiemi, CANUSA a italskou studií, ve kterých hodnota Kt/V urea > 2,1, respektive 1,96 byla spojena s nižším rizikem úmrtí a lepším dlouhodobým přežitím. Studie CANUSA zahrnuje incidentní CAPD pacienty z Kanady a Spojených států amerických, italská studie analyzovala prevalentní pacienty na CAPD.² Randomizovaná kontrolovaná studie ADEMEX však rozdíl v přežití mezi pacienty s hodnotou Kt/Vurea vyšší než 2 a nižší nepotvrdila. Celkem 965 pacientů bylo randomizováno do dvou skupin: kontrolní, v níž byli pacienti léčeni čtyřmi výměnami s objemem 2 litry, a intervenční, kde byla preskripce modifikována k dosažení cílové peritoneální clearance kreatininu 60 l/týden/1,73 m². Dvouleté přežití mezi oběma skupinami, kontrolní s průměrnou dosaženou hodnotou Kt/Vurea 1,8 a intervenční s Kt/Vurea 2,27, se nelišilo.³ Podobný byl výsledek další klinické studie z Hongkongu s 320 zahrnutými CAPD pacienty. Ti byli randomizováni do jedné ze tří skupin podle cílové hodnoty Kt/Vurea: 1,5–1,7, 1,7–2,0, > 2. Skupiny se nelišily, co se týče přežití,

četností hospitalizací a koncentrace albuminu v séru. Nicméně u skupiny s Kt/Vurea 1,5–1,7 se projevila hlubší anémie v porovnání s ostatními.⁴ Na základě těchto dat International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) vydala v roce 2006 nová doporučení s cílovou minimální celkovou hodnotou Kt/Vurea (peritoneální + renální) 1,7.⁵

Urea je dobře měřitelná molekula, nicméně dosud neexistuje evidence o tom, že peritoneální Kt/Vurea je ten správný marker k hodnocení uremické symptomatologie nebo stavu nutrice u PD pacientů. Problematický je samotný odhad distribučního objemu urey (Vurea) ve výpočtu Kt/V, který je považován za ekvivalent celkové tělesné vody. Výpočet tělesné vody zahrnuje hmotnost. Urea není rozpustná v tukových tkáních, ale to ve výpočtu není zahrnuto. Tudíž u obézního pacienta s vysokou hodnotou V bude poměr Kt/Vurea vycházet nižší, a naopak u kachektického pacienta falešně vysoký. Jednou z možností je stanovit individuálně akceptovatelné rozmezí Kt/Vurea, ke kterému bychom měli cílit.

V roce 2020 vydala ISPD aktualizaci klinických doporučení se zaměřením na vysoce kvalitní PD. Kvalita dialýzy nemá být nově hodnocena podle jedné hodnoty Kt/Vurea, ale je zde položen důraz na komplexní přístup.⁶ Opatření zahrnují sdílené rozhodování mezi pacientem, rodinou a ošetřujícím personálem, kvalitu života, uremickou symptomatologii, reziduální renální funkci, stav hydratace, biochemické parametry, stav nutrice a clearance malých solutů. Ke kritériím nových dpo-

ručení jistě přispěly výsledky průzkumu iniciativy SONG-PD (Standardized Outcomes in Nephrology). Tato iniciativa se zabývá rozsáhlými průzkumy mezi pacienty, lékaři a sociálními pracovníky s cílem vytyčit kritické oblasti péče, které mají být analyzovány v kontrolovaných studiích. Tímto způsobem byly získány výsledné parametry, které jsou sledovány v klinických studiích pacientů hemodialyzovaných a po transplantaci. Mezi deset nejdůležitějších parametrů v péči o PD pacienty patří četnost infekčních komplikací, mortalita, únava, časová flexibilita, korekce systémového krevního tlaku, selhání PD, možnost cestovat, spánek, schopnost pracovat a vliv dialýzy na rodinu. Clearance solutů byla až na 52. místě z celkového počtu 56 udávaných.⁷ Neexistuje evidence, že by vyšší dialyzační dávka korespondovala s lepší kvalitou života u PD pacientů. Naopak intenzifikovaný PD režim může mít na kvalitu života negativní vliv. Poslední doporučení nabádají, že při absenci uremické symptomatologie, v případě normohydratace a nevýznamných biochemických alterací není nutné upravovat dialyzační režim pouze pro dosažení cílových hodnot odstranění malých molekul.⁶ Doporučované hodnoty klinických a biochemických parametrů jsou následující: systolický krevní tlak 110–160 mm Hg, nepřítomnost otoků dolních končetin, koncentrace albuminu v séru > 38 g/l, kalemie 4–5,4 mmol/l, natremie \geq 135 mmol/l, bikarbonát v séru \geq 24 mmol/l, hemoglobin > 110 g/l, fosfatemie \leq 2,0 mmol/l. Hypokalemie je poměrně častým jevem u PD pacientů, prevalence se udává mezi 20–34 %. Častěji je přítomna u polymorbidních pacientů v malnutrici. Dlouhodo-

bá metabolická acidóza potencuje katabolismus bílkovin u PD pacientů, což vede ke ztrátě svalové hmoty. Je přítomna asi u třetiny PD pacientů. Acidóza s koncentrací bikarbonátu v séru nižší než 22 mmol/l je u dialyzovaných pacientů spojena s vyšší mortalitou. Její korekce vede ke zvýšení hmotnosti, zlepšení nutričního stavu a k menší hospitalizovanosti PD pacientů.^{8–10}

Hyperhydratace je častou komplikací PD pacientů. Těžké převodnění se vyskytuje až u dvou třetin pacientů. Je to nezávislý prediktor mortality.¹¹ Agresivní odstranění tekutin navíc může vést k rychlejší ztrátě RRF. Hyperhydratace ale nevede k zachování reziduální renální funkce u PD pacientů. Cílem dialyzačního režimu by tedy mělo být udržení euvolemického stavu a co nejdéle zachování RRF.

Nedílnou součástí poskytování kvalitní dialyzační léčby je porozumění prioritám pacienta a využití společného rozhodování pacientů s ošetřujícím týmem. Tento přístup umožňuje stanovit realistické cíle a umožnit ošetřujícím lékařům individualizovat dialyzační režim tak, aby byla maximálně zachována kvalita života dialyzovaného pacienta. Vztah mezi dialyzační dávkou a jejím dopadem na kvalitu života není přesně definován, je ale zřejmé, že zvýšení dávky dialýzy nekoreluje se zlepšením klinických výsledků pacientů s PD. Dialyzační předpisy by měly být v souladu se životním stylem a preferencemi pacienta. Pozornost by měla být přesunuta od cílových hodnot clearance urey a kreatininu k potřebám pacienta a ke klinickým parametrům. Jen tak zůstane peritoneální dialýza atraktivní metodou náhrady funkce ledvin.

LITERATURA

1. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 2): S67–S136.
2. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
3. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.
4. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64:649–656.
5. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:520–522.
6. Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:244–253.
7. Manera KE, Johnson DW, Craig JC, et al. Patient and caregiver priorities for outcomes in peritoneal dialysis: multinational nominal group technique study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:74–83.
8. Teitelbaum I. Delivering high-quality peritoneal dialysis: what really matters? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1663–1665.
9. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patient: prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis* 2005;46:128–135.
10. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MT, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:254–264.
11. Van-Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* 2011;6:e17148.

Akutní selhání ledvin při cholemičké nefróze

MUDr. Vojtěch Krátký, Ph.D.¹; MUDr. Martin Kment²; MUDr. Hana Šafránková, Ph.D.¹

¹ Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze;

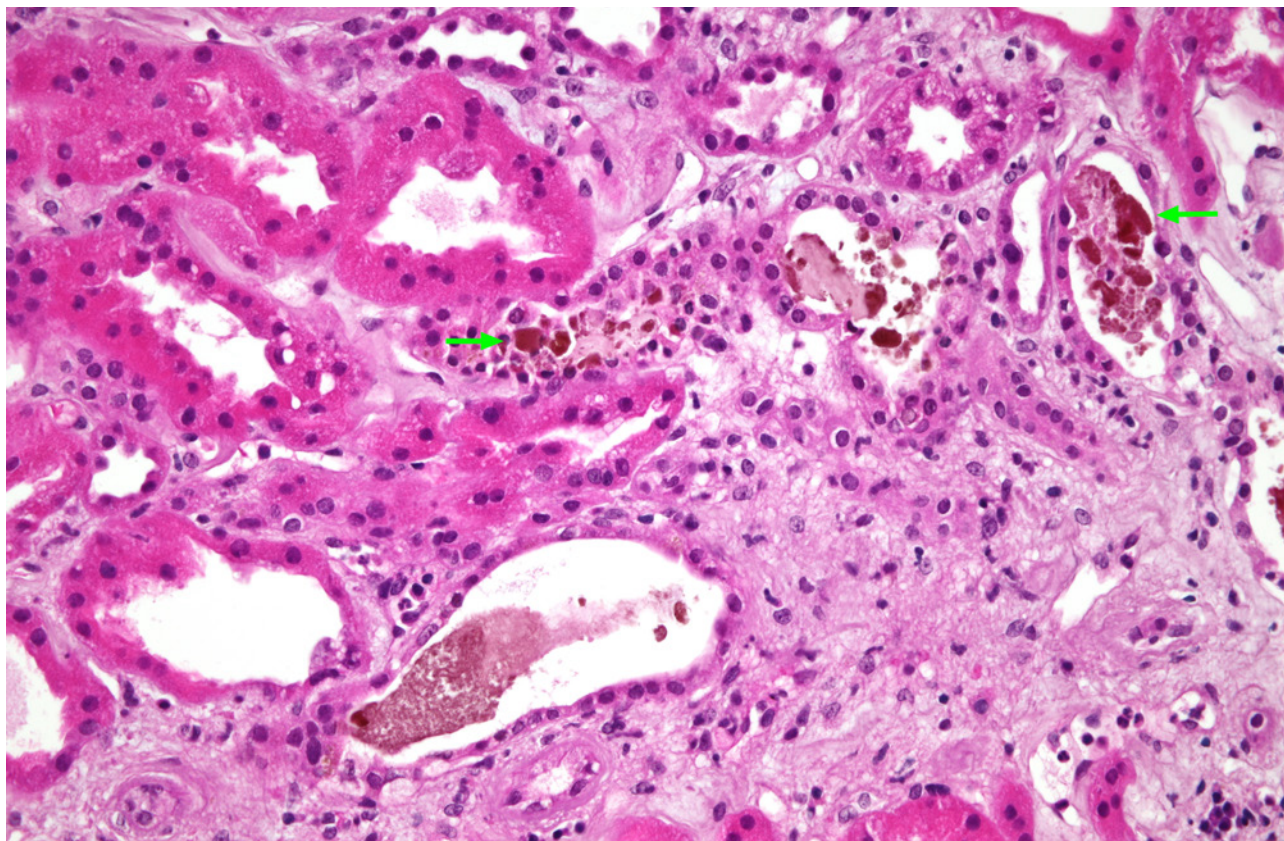
² Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní renální selhání – akutní tubulární nekróza – hyperbilirubinemie – cholestáza – ikterus

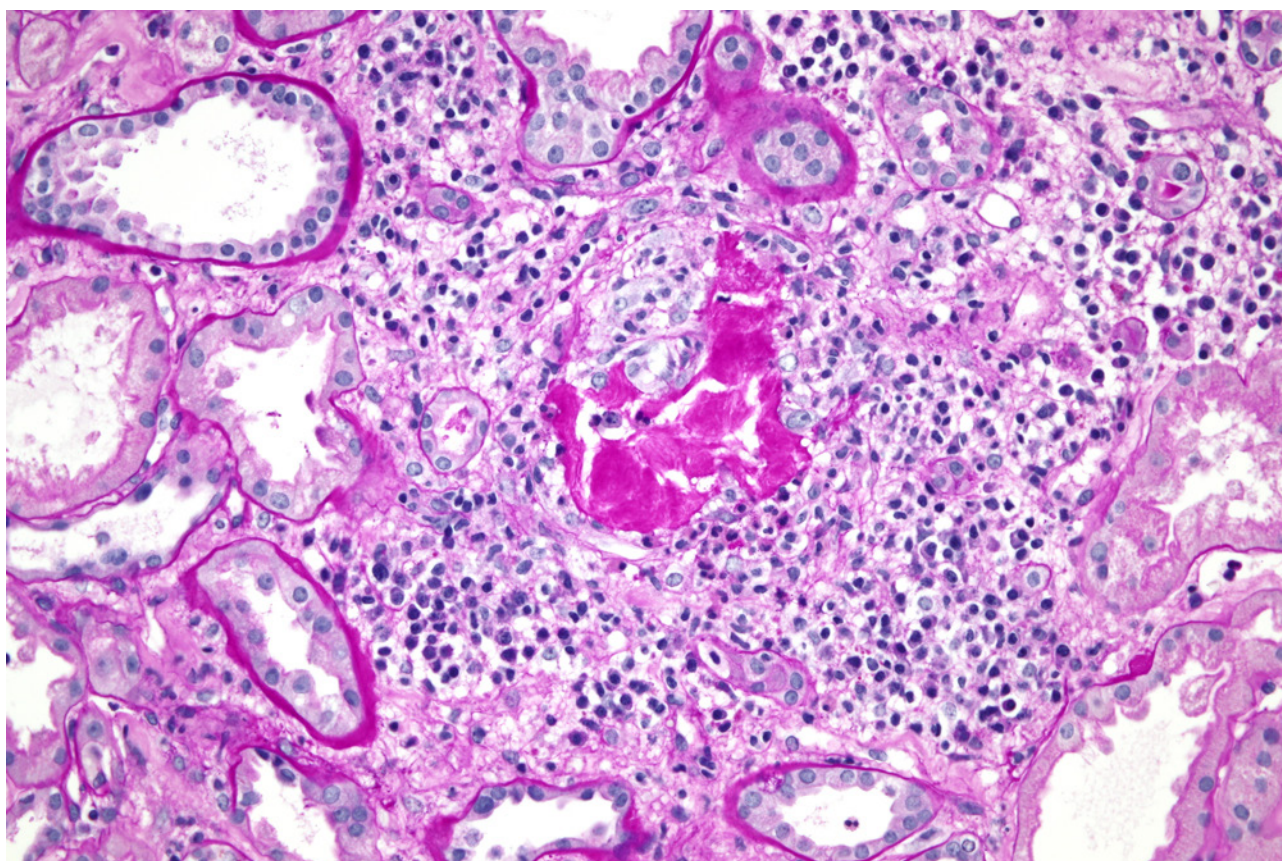
Kazuistika

Sedmašedesátiletý pacient dosud bez významné interní anamnézy byl přijat na JIP Kliniky gastroenterologie a hepatologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN) překladem po krátké hospitalizaci na spádovém interním oddělení, kam byl přijat pro bezbolestný ikterus s třesavkami.

V předchorobí pacient udával užívání alkoholu po dobu dvou měsíců v podobě jednoho piva denně, v posledním měsíci před hospitalizací však požívání alkoholu striktně odmítá. Zhruba měsíc před přijetím užíval kotvičnick zemní (k posílení sexuální kondice); po 14 dnech s užíváním přestal pro nevolnost a „bolest jater“. Žlutavého zabarve-



OBR. 1 Bioptický nález, barvení hematoxylinem a eosinem – morfologie akutní tubulární nekrózy, žlučové válce v tubulech označené šipkami.



OBR. 2 Bioptický nález, barvení Periodic Acid Schiff – zánětlivá celulizace intersticia s destrukcí tubulu a Tammovým–Horsfallovým proteinem v intersticiu.

ní kůže a sklér si všiml až po 14 dnech od konce užívání kotvičníku a rozhodl se vyhledat lékařské ošetření. Uvedl požití většího množství paracetamolu, užívání jiných léků nebo drog negoval.

Při příjmu u pacienta klinicky dominoval sytý ikterický kolorit, při vstupním laboratorním vyšetření byly hodnoty celkového bilirubinu 647 $\mu\text{mol/l}$ a přímého bilirubinu 503 $\mu\text{mol/l}$, lehce zvýšená aktivita enzymu alaninaminotransferázy – 0,81 $\mu\text{kat/l}$ – a aspartátaminotransferázy – 0,80 $\mu\text{kat/l}$ – spolu se zvýšenou hodnotou gamaglutamyltransferázy – 3,20 $\mu\text{kat/l}$. Dále byla přítomna normocytární normochromní anémie s koncentrací hemoglobinu 99 g/l a zejména leukocytóza $26,41 \times 10^9/\text{l}$ s posunem doleva, doprovázená elevací hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) na 189 mg/l a prokalcitoninu na 24,6 $\mu\text{g/l}$. Vstupně byly také přítomny známky oligurického akutního renálního selhání se sérovou koncentrací kreatininu 620 $\mu\text{mol/l}$ (poslední známá sérová koncentrace kreatininu před rokem byla v normě) a s hodnotou urey 32 mmol/l, bez závažnější poruchy acidobazické rovnováhy a mineralogramu. Byla doplněna sonografie břicha s nálezem dilatace choleduchu i intrahepatálních žlučovodů obou laloků, cholecystitidy v drobném (vyprázdněném či afunkčním) žlučníku a s normálním nálezem na ledvinách. Empiricky byla zahájena antibiotická terapie cefoperazonem a bylo přistoupeno k endoskopické retrográdní cholangiopancreatografii, při které byla provedena endoskopická pa-

pilotomie s extrakcí tmavého konkrémentu cca 6 mm velkého. Po výkonu byl ihned viditelný odtok zkalené žluči do střeva. Laboratorně po výkonu následoval výrazný pokles hyperbilirubinémie s normalizací hodnot aminotransferáz a pokles zánětlivých parametrů. I přes intravenózní podávání kličkového diuretika progredovala u pacienta pozitivní tekutinová bilance a laboratorně narůstaly hodnoty dusíkatých katabolitů. Z těchto důvodů byl pacient následně přeložen na Klinikou nefrologie VFN.

Zde byl doplněn základní imunologický screening s negativním nálezem, vyjma hodnoty C3 složky komplementu lehce snížené na 0,87 g/l. Následně jsme proto provedli renální biopsii, v níž dominovala morfologie akutní tubulární nekrózy (ATN) s četnými žlučovými válci v tubulech a projevy intrarenální obstrukce s akumulací Tammova–Horsfalova proteinu v intersticiu (obr. 1 a 2). Bioptický nález byl tedy uzavřen jako obraz cholemičké nefrózy. Třetí den po renální biopsii vzhledem k dalšímu nárůstu hodnot dusíkatých katabolitů a při známkách hyperhydratace byla zahájena intermitentní hemodialýza. Celkem jsme provedli pouze dvě procedury, jelikož záhy došlo u pacienta k obnově renálních funkcí a k rozvoji mírné polyurické fáze renálního selhání. Desátý den od biopsie byl pacient v dobrém klinickém stavu propuštěn. Při poslední ambulantní kontrole dva měsíce od propuštění přetrvává elevace hodnot kreatininu 110 $\mu\text{mol/l}$, bilirubin i jaterní enzymy jsou již v normě.

KOMENTÁŘ

MUDr. Hana Šafránková, Ph.D.

Cholemičká nefróza (cholemic nephropathy, CN, někdy také bile cast nephropathy, BCN) je akutní renální léze vznikající na podkladě jaterního onemocnění (cholestatické léze nebo pokročilé formy jaterního onemocnění se žloutenkou). Tento typ poškození ledvin je jistě podceňovanou příčinou akutní renální insuficience. CN je kombinací poškození funkce ledvin společně s charakteristickým histomorfologickým nálezem v ledvinách – jedná se o tvorbu intratubulárních válců a poškození epitelu tubulů převážně v oblasti distálního nefronu. Diagnostika této jednotky musí být podpořena nálezem v renální biopsii, což může být problematické hlavně pro častou přítomnost koagulační poruchy u pacientů s jaterní lézí.¹

Patofyziologie vzniku poškození není zcela známá a je jistě multifaktoriální. Předpokládá se vliv vysoké koncentrace bilirubinu na funkci tubulů. Nadbytek bilirubinu poškozuje tubulární epitelie a vede k tvorbě pigmentových válců. Následně přes tubulární hypertrofii a hyperplazii dochází časem k ireverzibilnímu poškození tubulů, fibróze, a nakonec k tubulární atrofii.² Nižší rozpustnost žlučových kyselin společně s nízkým pH v distálním nefronu přispívá také k tvorbě válců. Čím déle je organismus vystaven vysokým koncentracím bilirubinu, tím větší je tvorba žlučových válců, a tím větší je i poškození tubulů. I v případě, že dojde k relativně rychlému odstranění příčiny hyperbilirubinémie, obnova renálních funkcí může být významně opožděna.³ Podobná situace nastala i u našeho pacienta. Dalším následkem hyperbilirubinémie je pokles tlaku v ledvině ovlivněním renin-angiotenzinového systému,⁴ histologicky se někdy popisuje i snížená exprese akvaporinových kanálků ve sběrných tubulech.⁵ Ovšem efekt bilirubinu zřejmě není jen negativní, jsou popsány i renoprotektivní účinky bilirubinu – protizánětlivý, protiaoptotický, antioxidantní.^{1,6} Tyto účinky jsou ale při masivní hyperbilirubinémii spíše potlačeny.

Větší část žlučových kyselin je za normálních okolností reabsorbována v ileu a portálním oběhem navracena zpět do jater, do cirkulace prochází asi 10–50 %, které se následně dostávají do ledvin a v proximálním tubulu jsou reabsorbovány zpět do oběhu. Při překročení kapacity této reabsorpce výrazným

zvýšením nabídky dochází k tvorbě válců a k přímému poškození tubulů.⁷ Žlučové kyseliny také přímo ovlivňují tvorbu vazoaktivních látek, které vedou k renální vazokonstrikci a snížení glomerulární filtrace.²

Možné příčiny cholestázy, u kterých byla popsána cholemičká nefropatie, jsou popsány v článku autorů Somagutta a spol.⁸ Jedná se o extrahepatální příčiny obstrukce – nádorové etiologie, kameny, intrahepatální příčiny – hepatitidy virové, autoimunitní, alkoholické postižení jater, toxické poškození polékové atd. U našeho nemocného se nabízejí dvě příčiny; jednak přítomnost konkrémentu v choledochu a jednak možný hepatotoxický vliv užívaného kotvičníku.

K diagnostice CN je třeba renální biopsie – v případě našeho pacienta již nažloutlé zabarvení bioptického vzorku naznačovalo diagnózu. V bioptickém nálezu bývá také podíl akutní tubulární nekrózy. Často přítomná koagulopatie však provedení biopsie komplikuje. Možné je zvážit i transjugulární přístup, kdy by bylo možné provést biopsii jater i ledvin zároveň. Bohužel diagnóza CN je někdy stanovena i post mortem.

Léčba cholemičké nefrózy je primárně zaměřena na léčbu příčiny hyperbilirubinémie, vyřešení obstrukce žlučových cest. Náhrada funkce ledvin je někdy nutná, většinou jen přechodně, obnova renálních funkcí je pravděpodobná, ale není zaručena. U pacientů s cholestázou indukovanou anabolií byla úspěšně použita plazmaferéza.⁹ Byla popsána i kazuistika pacienta s akutní cholestázou a renálním selháním způsobenými mutací v genu TCF2 (transcription factor 2), u kterého byla použita přechodně „albuminová dialýza“ (extracorporeal albumin dialysis, ECAD) jako překlenovací metoda k transplantaci jater a ledvin.¹⁰ Zdá se, že efekt použití kortikosteroidů, kyseliny ursodeoxycholové nebo laktulózy je minimální.¹¹ U našeho pacienta bylo nutné provedení dvou dialýz a k normalizaci renálních parametrů došlo do dvou měsíců.

Závěrem lze říci, že diagnóza cholemičké nefrózy je i v dnešní době spíše raritní záležitostí, avšak z klinické praxe vidíme, že podíl a vliv hepatálního poškození na rozvoj akutní renální insuficience či zhoršení již známé renální insuficience jsou jistě výrazně vyšší, a proto je třeba na ně myslet.

LITERATURA

1. Krones E, Pollheimer MJ, Rosenkranz AR, Fickert P. Cholemic nephropathy – Historical notes and novel perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(4 Pt B):1356–1366.
2. El Chediak A, Anom K, Koubar SH. Bile cast nephropathy: when the kidneys turn yellow. *Ren Replace Ther* 2020;6:1–7.
3. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013;84:192–197.
4. Chan S, Spraggan ES, Francis L, Wolley MJ. Bile Cast Nephropathy in a Patient With Obstructive Jaundice. *Kidney Int Rep* 2018;4:338–340.
5. Bräsen JH, Mederacke YS, Schmitz J, et al. Cholemic Nephropathy Causes Acute Kidney Injury and Is Accompanied by Loss of Aquaporin 2 in Collecting Ducts. *Hepatology* 2019;69:2107–2119.
6. LeBlanc RM, Navar LG, Botros FT. Bilirubin exerts renoprotective effects in angiotensin II-hypertension. *Am J Med Sci* 2010;340:144–146.
7. Romano TG, Vieira Junior JM. Do Biliary Salts Have Role on Acute Kidney Injury Development? *J Clin Med Res* 2015;7:667–671.
8. Somagutta MR, Jain MS, Pormento MKL, et al. Bile Cast Nephropathy: A Comprehensive Review. *Cureus* 2022;14(3):e23606.
9. Flores A, Nustas R, Nguyen HL, Rahimi RS. Severe cholestasis and bile acid nephropathy from anabolic steroids successfully treated with plasmapheresis. *ACG Case Rep J* 2016;3:133–135.
10. Sens F, Bacchetta J, Rabeyrin M, Juillard L. Efficacy of extracorporeal albumin dialysis for acute kidney injury due to cholestatic jaundice nephrotoxicity. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015213257.
11. Patel J, Walayat S, Kalva N, et al. Bile cast nephropathy: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016;22:6328–6334.

AstraZeneca – Váš partner v léčbě vzácných onemocnění



AstraZeneca 

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.
U Trezorky 921/2
158 00 Praha 5 - Jinonice
tel.: +420 222 807 111
www.astrazeneca.cz

CZ-4238
Datum přípravy: 02/2023

jediné noviny o lékařské vědě,
klinické medicíně a zdravotnictví

široké portfolio témat z oblastí vědy
a klinické medicíny, ale také aktuální
problematiky organizace, řízení
a financování zdravotnictví
v ČR i v zahraničí

čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů,
lékárníků a dalších pracovníků
ve zdravotnictví



ODBOBNÉ ČASOPISY A KNIHY

speciální projekty a reprinty
české výběry z časopisů
„Current Opinion in...”

Kapitoly online

Postgraduální nefrologie

odborné časopisy a knihy

výroční zprávy

aktuální informace na internetu
i v tištěné podobě

MINUTY^{MT}

aktuální videozpravodajství
z českého zdravotnictví na webu
i v aplikaci ve vašem mobilu

rozhovory se specialisty
názory předních českých odborníků
reportáže

moderní webový portál
s rozsáhlým archívem článků

nově též elektronický časopis

**MEDICAL
TRIBUNE.sk**

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných
medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti
všeobecného lékařství ČLS JEP

originální práce českých autorů
v každém čísle je vědomostní test
odměňovaný dvěma kredity
České lékařské komory



ReMedia

aktuální informace z oblasti
medicíny a farmacie

články
předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na...



Více informací najdete na **WWW.TRIBUNE.CZ**